

(19)



Octrooi Centrum  
Nederland

(11) 1031473

(12) C OCTROOI<sup>20</sup>

(21) Aanvraag om octrooi: 1031473

(22) Ingediend: 30.03.2006

(51) Int.Cl.:

C07D401/04 (2006.01) C07D401/12 (2006.01)  
C07D401/14 (2006.01) C07D215/56 (2006.01)  
A61P3/04 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)  
A61K31/496 (2006.01) A61K31/435 (2006.01)

(30) Voorrang:  
31.03.2005 US 60/667184  
26.01.2006 US 60/762159

(41) Ingeschreven:  
03.10.2006 I.E. 2006/12

(47) Dagtekening:  
19.03.2007

(45) Uitgegeven:  
01.05.2007 I.E. 2007/05

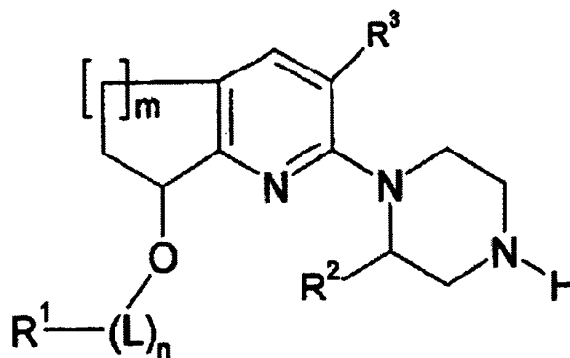
(73) Octrooihouder(s):  
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,  
Verenigde Staten van Amerika (US).

(72) Uitvinder(s):  
Hou Chen te Groton, Connecticut (US).  
Steven Blair Coffey te Groton, Connecticut  
(US).  
Bruce Allen Lefker te Groton, Connecticut  
(US).  
Kevin Kun-Chin Liu te Groton, Connecticut  
(US).

(74) Gemachtigde:  
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) Cyclopentapyridine- en tetrahydrochinolinederivaten.

(57) De uitvinding heeft betrekking op 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine- en 5,6,7,8-tetrahydrochinolineverbindingen met Formule (I), waaronder zouten, hydraten en solvaten daarvan, die werken als 5-HT<sub>2</sub>-receptorliganden en het gebruik ervan bij de behandeling van ziekten verbonden met de activering van 5-HT<sub>2C</sub>-receptoren worden hierin beschreven. Verder heeft de uitvinding betrekking op een farmaceutisch preparaat dat 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]-pyridine- en 5,6,7,8-tetrahydrochinolineverbindingen met Formule (I) en een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.



(I)

NL C 1031473

De inhoud van dit octrooi wijkt af van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en). De oorspronkelijk ingediende stukken kunnen bij het Octrooi Centrum Nederland worden ingezien. Octrooi Centrum Nederland is het Bureau voor de Industriële Eigendom, een agentschap van het ministerie van Economische Zaken

## CYCLOPENTAPYRIDINE- EN TETRAHYDROCHINOLINEDERIVATEN

### TERREIN VAN DE UITVINDING

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op 6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine- en 5,6,7,8-tetrahydrochinolinederivaten. Van de verbindingen is gevonden dat zij werken als 5-HT-receptorliganden, in het bijzonder 5-HT<sub>2c</sub>-receptoragonisten; derhalve heeft de onderhavige uitvinding ook betrekking op de toepassingen ervan bij de behandeling van ziekten verbonden met de activering van de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor bij dieren.

### 10 ACHTERGROND

Receptoren voor serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) zijn een belangrijke categorie G-proteïne-gekoppelde receptoren. Van serotonine wordt gedacht dat dit een rol speelt bij processen verwant aan leren en geheugen, slaap, warmteregeling, gemoed, motoractiviteit, pijn, seksuele en agressieve gedragingen, eetlust, neurodegeneratieve regeling, en biologische ritmes. Zoals verwacht, is serotonine geassocieerd met pathofysiologische aandoeningen zoals angst, depressie, obsessief-compulsieve aandoeningen, schizofrenie, suïcide, autisme, migraine, braken, alcoholisme en neurodegeneratieve aandoeningen.

De serotoninereceptoren worden momenteel geclassificeerd in zeven subfamilies (5-HT<sub>1</sub> tot en met 5-HT<sub>7</sub>). Zie, Hoyer, D., et al., "VII International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine",

*Pharmacol. Rev.*, **56**, 157-203 (1994). De subfamilies zijn verder verdeeld in subtypen. Bijvoorbeeld is de 5-HT<sub>2</sub>-receptor momenteel verdeeld in drie subtypen: 5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2b</sub> en 5-HT<sub>2c</sub>. Deze 5-HT<sub>2</sub>-receptorsubtypen zijn verbonden met fosfolipase C met het genereren van twee tweede boodschappers, diacylglycerol (dat proteïnekinase C activeert) en inositoltrisfosfaat (dat intracellulaire voorraden van Ca<sup>2+</sup> vrijmaakt). De choroïde plexus, een epitheelweefsel dat de primaire plaats van cerebrospinale vloeistofproductie is, bevat 5-HT<sub>2c</sub>-receptoren in zeer hoge dichtheid. Zie, Sanders-Bush, E. en S.E. Mayer, "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Receptor agonists and Antagonists", Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, hoofdstuk 11, 9<sup>e</sup> ed., McGraw-Hill, New York, NY (1996).

Bishop, M.J. en Nilsson, B.M., "New 5-HT<sub>2c</sub> Receptor Agonists" *Expert Opin. Ther. Patents*, 2003, 13(11): 1691-1705, bespreken octrooiaanvragen die verbindingen beschrijven met agonistactiviteit op de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor. Het overzicht behandelt ook indicaties waarvoor bewijs bestaat om het gebruik van 5-HT<sub>2c</sub>-agonisten te ondersteunen in hun behandeling, zoals zwaarlijvigheid, schizofrenie, angst, depressie, obsessief-compulsieve aandoening, seksuele disfunctie, epilepsie en urine-incontinentie, onder andere.

Julius, et al., isoleerden en karakteriseerden de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor en rapporteerden later dat transgene muizen die de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor ontbeerden toevallen en een eetstoornis resulterend in verhoogde consumptie van voedsel vertonen (zie respectievelijk Amerikaanse octrooischriften 4.985.352 en 5.698.766). Dientengevolge kunnen verbindingen selectief voor de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor bruikbare therapieën verschaffen voor de behandeling van toeval- en eetaandoeningen zonder de bijwerkingen in het algemeen verbonden met niet-selectiviteit van het ligand.

Diverse verbindingen zijn voorgesteld als 5-HT<sub>2c</sub>-receptoragonisten of -antagonisten voor gebruik bij de behandeling van zwaarlijvigheid en andere verwante ziekten geassocieerd met verminderde neurotransmissie van seroto-

nine bij zoogdieren. Zie bijv., EP 863136 (azetidine- en pyrrolidinederivaten); EP 657426 (tricyclische pyrroolderivaten); EP 655440 (gesubstitueerde 1-aminoethylindolen); EP 572863 (pyrazinoindoolderivaten); WO98/030548 (amino-alkylindazoolverbindingen); WO 98/56768 (tricyclische pyrrool- en pyrazoolderivaten); WO 99/43647 (azetidine- en pyrrolidinederivaten); WO 99/58490 (arylhydronaftaleenalkaanaminederivaten); WO 00/12475 (indolinederivaten); WO 00/12482 (indazoolderivaten); WO 00/12502 (pyrrolochinolinederivaten); WO 00/12510 (pyrroloindool-, pyridoindool- en azepinoindoolderivaten); WO 00/28993 (naftylacetylpipe-razinederivaten); WO 00/44737 (aminoalkylbenzofuranderivaten); WO 00/76984 (2,3-digesubstitueerde pyrazinen); Amerikaanse publicatie 2002/0147200 A1 of WO 02/40456 (pyrazine-, pyridine- en pyrimidinederivaten); WO 03/000666 (pyrazinederivaten); en Amerikaanse publicatie 2003/0105105 A1 of WO 03/000663 (pyrimidinederivaten). Voor een overzicht van zwaarlijvigheidsmedicaties, zie A. Halpern en M.C. Mancini, "Treatment of obesity: an update on anti-obesity medications," Obesity Reviews, **4**, 25-42 (2003).

Schizofrenie is een complexe ziekte met vele factoren veroorzaakt door genetische en niet-genetische risicofactoren die een ruime verscheidenheid aan symptomen produceren. Historisch is de ziekte gekarakteriseerd door positieve en negatieve symptomen. De positieve symptomen omvatten wanen en hallucinaties en de negatieve symptomen omvatten apathie, vervreemding, gebrek aan motivatie en plezier. Recenter zijn gebreken aan affect, aandacht, cognitie en informatieverwerking herkend als sleutelpathologieën bij deze complexe aandoening. Geen enkelvoudig biologisch element is opgekomen als een dominante pathogene factor bij deze ziekte. Het is waarschijnlijk dat schizofrenie een syndroom is dat wordt geproduceerd door de combinatie van vele risicofactoren met lage doordringing. De symptomen van schizofrenie worden echter gecorreleerd met

verhoogde dopamineneurotransmissie in het mesolimbische systeem.

Er werd getoond dat een 5-HT<sub>2c</sub>-agonist activiteit heeft in voorklinische modellen van depressie (ratten ge-  
 5 forceerde zwemtest, geleerde hulpeloosheid, reuk-  
 bulbectomiemodel, bewoner-indringermodel). Antidepressant-  
 like Effects of the 5-HT<sub>2c</sub> Selective Agonist WAY-163909 in  
 Rodents. Rosenzweig-Lipson S., et al., poster bij de Soci-  
 ety for Neuroscience 34<sup>e</sup> Annual Meeting, San Diego, 2004;  
 10 Society formule Neuroscience Abstracts 2004, 34: San Diego  
 (Abs 394.6). 5-HT<sub>2c</sub>-agonisten kunnen de negatieve symptomen  
 en apathie verbonden met schizofrenie verbeteren. Van de  
 selectieve 5-HT<sub>2c</sub>-agonist van Rosenzweig-Lipson S., et al.  
 is ook gerapporteerd dat deze een atypisch antipsycho-  
 15 tisch-achtig profiel vertoont in knaagdiergedragsmodellen.  
 WAY-163909, A 5-HT<sub>2c</sub> Agonist, Exhibits an Atypical Antipsy-  
 chotic-Like Profile in a Battery of Rodent Behavioral Mo-  
 dels. Grauer, S., et al., poster bij de Society for Neuro-  
 science 34<sup>e</sup> Annual Meeting, San Diego, 2004; Society for  
 20 Neuroscience Abstracts 2004, 34: San Diego (Abs 394.7).  
 Een grondreden voor de behandeling van schizofrenie erkent  
 dat 5-HT<sub>2c</sub>-agonisten selectief vuren en afgifte van dopami-  
 ne in het mesolimbische dopaminerge pad verminderen. Grau-  
 er, S., et al., hierboven.

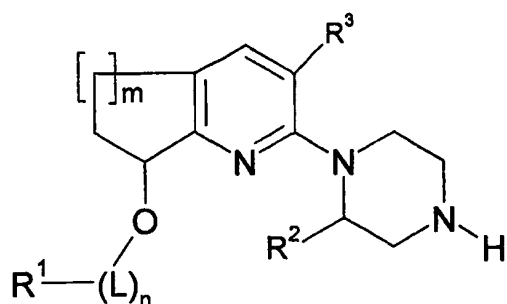
Het is opmerkelijk dat de 5-HT<sub>2c</sub>-agonist onderzocht  
 door Rosenzweig-Lipson S., et al. en Grauer, S., et al.,  
 hierboven wordt gerapporteerd een dosisafhankelijke ver-  
 mindering van voedselinname bij ratten te produceren.  
 Pharmacological Characterization of WAY-163909, a Novel 5-  
 30 HT<sub>2c</sub> Receptor Selective Agonist. Dunlop, J., et al., pos-  
 ter bij de Society for Neuroscience 34<sup>e</sup> Annual Meeting,  
 San Diego, 2004; Society for Neuroscience Abstracts 2004,  
 34: San Diego (Abs 394.10).

Toxiciteit en niet-selectiviteit van liganden voor de  
 35 diverse 5-HT-receptoren blijven een uitdaging. Er wordt  
 gedacht dat de niet-selectiviteit van sommige liganden  
 bijdraagt aan diverse nadelige bijwerkingen zoals halluci-

naties en cardiovasculaire complicaties. Derhalve blijft er een behoefte aan 5-HT<sub>2c</sub> selectieve receptorliganden.

# SAMENVATTING

De onderhavige uitvinding verschaft verbindingen met de formule:



I

10

waarin:

m 1 of 2 is;

n 0 of 1 is, waarin R<sup>0a</sup> waterstof of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is;

R<sup>2</sup> waterstof of 1 is;

15

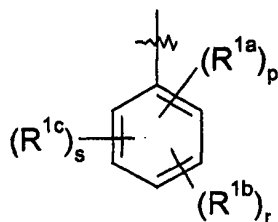
L -C of methyl is;

R<sup>3</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, Cl, Br, F, CH<sub>3</sub> en CN;

R<sup>1</sup> is

(a) een groep met Formule (1A)

20



(1A)

waarin

25

(i) p, r en s elk onafhankelijk 0 of 1 zijn, en

R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> en R<sup>1c</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, I, cyaan, -CH<sub>2</sub>-CN, -NH<sub>2</sub>,

-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, -NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, een 3- tot 6-ledige carbocyclische ring, en fenyl gesubstitueerd met F, Cl, Br of I;

(ii) p en r elk 0 of 1 zijn;

s 1 is,

10 R<sup>1a</sup> en R<sup>1b</sup> elk onafhankelijk worden gekozen uit F, Cl, Br, I, cyaan, -NH<sub>2</sub>, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy of fluor-gesubstitueerde (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylthio, en

15 (R<sup>1c</sup>)<sub>s</sub> is gebonden aan een aangrenzend koolstofatoom van de ring anders dan het koolstofatoom waaraan de groep met Formule 1A is gebonden aan de rest van het molecuul, en (R<sup>1c</sup>)<sub>s</sub> samen genomen met de twee koolstofatomen waaraan deze is gebonden een ring vormen gekozen uit de groep bestaande uit:

20 een 5- tot 6-ledige carbocyclische ring die eventueel een ketogroep bevat,

25 een 5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N, die eventueel een ketogroep bevat,

een 6-ledige aromatische ring, en

een 5- tot 6-ledige heteroaromatische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N,

30 waarin de carbocyclische ring, de heterocyclische ring, de aromatische ring en de heteroaromatische ring eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, cyaan, acetyl, F, Cl, Br, I, fenylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylamino, een 5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen, onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, en een 5- tot 6-ledige heteroaryling met 1

tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; of

(iii) p en r elk 0 zijn,

5 s 1 is, en

R<sup>1c</sup> onafhankelijk wordt gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, fenoxxy eventueel gesubstitueerd met F, Cl, Br, of I; benzyl, benzyloxy, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -NH(fenyl), -NH-  
 10 (5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S, die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 halogeengroepen), -N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)-(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1  
 15 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-NH(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-(5- tot 6-ledige carbocyclische ring), -CH<sub>2</sub>-C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, een 3- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot  
 20 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S, en een 5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S die eventueel is gesubstitueerd met één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br, I en -CF<sub>3</sub>;

25 (b) een 5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N, waarbij de heteroaryl eventueel is geanelleerd aan een 5- tot 6-ledige carbocyclische ring of een 6-ledige aromatische ring en de heteroaryl eventueel is gesubstitueerd met 1  
 30 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep bestaande uit cyaan, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy en -C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

35 Een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding omvat een farmaceutisch preparaat omvattende een verbinding volgens de onderhavige uitvinding, en een farmaceutisch

aanvaardbare drager. Bij voorkeur omvat het preparaat een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding. Het prepraat kan ook ten minste één extra farmaceutisch aanvaardbaar middel bevatten.

Nog een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding omvat een werkwijze voor het behandelen van 5-HT<sub>2c</sub>-receptor-gemedieerde ziekten, aandoeningen of kwalen (zoals hierin beschreven) bij dieren omvattende de stap van het toedienen aan een dier dat een dergelijke behandeling nodig heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (of een farmaceutisch preparaat daarvan).

Eén aspect van de onderhavige uitvinding is een werkwijze voor het behandelen van zwaarlijvigheid of het beheersen van gewichtstoename (waaronder het verminderen of handhaven van gewicht) omvattende de stap van het toedienen aan een dier die een dergelijke behandeling of beheersing nodig heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding.

Een ander aspect van de onderhavige uitvinding is een werkwijze voor het behandelen van psychose (bijv. schizofrenie), angst, en verwante aandoeningen omvattende de stap van het toedienen aan een dier dat een dergelijke behandeling nodig heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding.

Nog een ander aspect van de onderhavige uitvinding is een werkwijze voor het behandelen van vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD) omvattende de stap van het toedienen aan een vrouw die een dergelijke behandeling nodig heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding.

In nog een ander aspect van de onderhavige uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van mannelijke erectiedisfunctie (MED) omvattende de stap van het toedienen aan een man die een dergelijke behandeling nodig

heeft van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding.

In een verder aspect van de onderhavige uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor het behandelen van lagere-urine-  
5 gere-urine-wegdisfunctie, waaronder urine-incontinentie.

Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden toegediend in combinatie met andere farmaceutische middelen (bijv. antizwaarlijvigheidsmiddelen, antipsychotische middelen, middelen voor het behandelen van cognitieve gebreken, anxiolytica, middelen gebruikt voor het  
10 behandelen van seksuele disfunctie, middelen voor het behandelen van lagere-urine-wegdisfunctie, enz.) hierin beschreven. Combinatietherapie kan worden toegediend als (a) een enkelvoudig farmaceutisch preparaat dat een verbinding  
15 volgens de onderhavige uitvinding, ten minste één extra farmaceutisch middel en een farmaceutisch aanvaardbare drager omvat; of (b) twee afzonderlijke farmaceutische preparaten omvattende (i) een eerste preparaat omvattende een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en een  
20 farmaceutisch aanvaardbare drager, en (ii) een tweede preparaat omvattende ten minste één extra farmaceutisch middel en een farmaceutisch aanvaardbare drager. De farmaceutische preparaten kunnen gelijktijdig of achtereenvolgens en in elke volgorde worden toegediend.

25

#### GEDETAILLEERDE BESCHRIJVING VAN DE UITVINDING

Zoals hierin gebruikt, heeft de term "alkyl" betrekking op een koolwaterstofgroep met de algemene formule  $C_nH_{2n+1}$ . De alkaangroep kan recht of vertakt zijn. Bijvoorbeeld heeft de term "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl" betrekking op een eenwaardige, rechte of vertakte alifatische groep met 1 tot 6  
30 koolstofatomen (bijv. methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, neopentyl, 3,3-dimethylpropyl, hexyl, 2-methylpentyl, en dergelijke). Evenzo  
35 hebben het alkylgedeelte (d.w.z. alkylrest) van een alkoxy-, acyl- (bijv. alkanoyl), alkylamino-, dialkylamino-

en alkylthiogroep dezelfde definitie als hierboven. Indien aangegeven als zijnde "eventueel gesubstitueerd", kan de alkaangroep of de alkylrest ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met één of meer substituenten (in het algemeen één tot drie substituenten behalve in het geval van halogeensubstituenten zoals perchloor- of perfluoralkylen) onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten hieronder vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd". "Halogeen-gesubstitueerde alkyl" heeft betrekking op een alkylgroep gesubstitueerd met één of meer halogeenatomen (bijv. fluormethyl, difluormethyl, trifluormethyl, perfluorethyl, en dergelijke).

De termen "gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ring" (ook aangeduid als "gedeeltelijk of volledig verzadigde cycloalkyl") heeft betrekking op niet-aromatische ringen die hetzij gedeeltelijk hetzij volledig gehydrogeneerd zijn en kunnen voorkomen als een enkelvoudige ring, bicyclische ring of een spiraalring. Tenzij anderszins gespecificeerd, is de carbocyclische ring in het algemeen een 3- tot 8-ledige ring (bij voorkeur 3- tot 6-ledige ring). Bijvoorbeeld omvatten gedeeltelijk of volledig verzadigde carbocyclische ringen (of cycloalkyl) groepen zoals cyclopropyl, cyclopropenyl, cyclobutyl, cyclobutenyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclopentadienyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, norbornyl (bicyclo[2.2.1]heptyl), norbornenyl, (bicyclo[2.2.2]octyl, en dergelijke). Indien aangeduid als zijnde "eventueel gesubstitueerd", kan de gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde cycloalkylgroep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met één of meer substituenten (in het algemeen één tot drie substituenten) onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten hieronder vermeld in de definitie van "gesubstitueerd". Een gesubstitueerde carbocyclische ring omvat ook groepen waarbij de carbocyclische ring is geanelleerd aan een fenyling (bijv. indanyl). De carbocyclische groep kan zijn bevestigd aan de chemische eenheid of de chemische rest door één van de koolstofatomen in het

carbocyclische ringsysteem. Evenzo heeft elk cycloalkylgedeelte van een groep (bijv. cycloalkylalkyl, cycloalkylamino, enz.) dezelfde definitie als hierboven.

De term "gedeeltelijk verzadigde of volledige verzadigde heterocyclische ring" (ook aangeduid als "gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische ring") heeft betrekking op niet-aromatische ringen die hetzij gedeeltelijk hetzij volledig gehydrogeneerd zijn en kunnen voorkomen als een enkelvoudige ring, bicyclische ring of een spiraalring. Tenzij anderszins gespecificeerd is de heterocyclische ring in het algemeen een 3- tot 6-ledige ring met 1 tot 3 heteroatomen (bij voorkeur 1 of 2 heteroatomen) onafhankelijk gekozen uit zwavel, zuurstof of stikstof. Gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische ringen omvatten groepen zoals epoxy, aziridiny, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyridiny, pyrrolidiny, N-methylpyrrolidiny, imidazolidiny, imidazolinyl, piperidiny, piperaziny, pyrazolidiny, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, 2H-chromenyl, oxaziny, morfolino, thiomorfolino, tetrahydrothiënyl, tetrahydrothiënyl-1,1-dioxide, en dergelijke.

Indien aangegeven als zijnde "eventueel gesubstitueerd", kan de gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische groep ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met één of meer substituenten (in het algemeen één tot drie substituenten) onafhankelijk gekozen uit de groep substituenten hieronder vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd". Een gesubstitueerde heterocyclische ring omvat groepen waarbij de heterocyclische ring is geanelleerd aan een aryl- of heteroarylring (bijv. 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydroindolyl, 2,3-dihydrobenzothiofenyl, 2,3-dihydrobenzothiazolyl, enz.). De heterocyclische groep kan zijn bevestigd aan de chemische eenheid of de chemische rest met één van de ringatomen in het heterocyclische ringsysteem. Evenzo heeft elk heterocyclisch gedeelte van een groep (bijv. heterocyclisch-gesubsti-

tueerde alkyl, heterocyclische carbonyl, enz.) dezelfde definitie als hierboven.

De term "aryl" of "aromatische ring" heeft betrekking op aromatische delen met een enkelvoudig (bijv. fenyl) of  
 5 een geanelleerd ringsysteem (bijv. naftaleen, antraceen, fenantreen, enz.) Een typerende arylgroep is een 6- tot 10-ledige aromatische carbocyclische ring(en). Indien aangegeven als zijnde "eventueel gesubstitueerd" kunnen de arylgroepen ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met  
 10 één of meer substituenten (bij voorkeur niet meer dan drie substituenten) onafhankelijk gekozen uit de groep substituenten hieronder vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd" (tenzij anderszins gespecificeerd). Gesubstitueerde arylgroepen omvatten een keten van aromatische delen  
 15 (bijv. bifenyl, terfenyl, fenylnaftalyl, enz.). De arylgroep kan zijn bevestigd aan de chemische rest via elk van de koolstofatomen van het aromatische ringsysteem. Het arylgedeelte (d.w.z. aromatische rest) van een aryl of aryloxy (d.w.z. (aryl)-C(O)-O-) heeft dezelfde definitie  
 20 als hierboven.

De term "heteroaryl" of "heteroaromatische ring" heeft betrekking op aromatische delen met ten minste één heteroatoom (bijv. zuurstof, zwavel, stikstof of combinaties daarvan) binnen een 5- tot 10-ledig aromatisch ring-  
 25 systeem (bijv. pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thiënyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, chinolinyl, isochinolinyl, benzothiofenyl, benzoxazolyl, enz.). De heteroaromatische  
 30 rest kan bestaan uit een enkelvoudig of geanelleerd ringsysteem. Een typerende enkelvoudige heteroarylring is een 5- tot 6-ledige ring met één tot drie heteroatomen onafhankelijk gekozen uit zuurstof, zwavel en stikstof en een typerend geanelleerd heteroarylringsysteem is een 9- tot  
 35 10-ledig ringsysteem dat één tot vier heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit zuurstof, zwavel en stikstof. Indien aangegeven als zijnde "eventueel gesubstitueerd"

kunnen de heteroarylgroepen ongesubstitueerd zijn of gesubstitueerd met één of meer substituenten (bij voorkeur niet meer dan drie substituenten) onafhankelijk gekozen uit de groep substituenten hieronder vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd" tenzij anderszins gespecificeerd. De heteroarylgroep kan zijn bevestigd aan de chemische eenheid of de chemische rest met elk van de atomen in het aromatische ringsysteem (bijv. pyrid-2-yl, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, pyrid-5-yl of pyrid-6-yl). Vergelijkbaar heeft het heteroarylgedeelte (d.w.z. heteroaromatische rest) van een heteroaryloxy (d.w.z. (heteroaryl)-C(O)-O-) dezelfde definitie als hierboven.

De term "acyl" heeft betrekking op alkyl, gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde cycloalkyl, gedeeltelijk verzadigde of volledig verzadigde heterocyclische, aryl en heteroaryl gesubstitueerde carbonylgroepen. Bijvoorbeeld omvat acylgroepen zoals (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyl (bijv. formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, caproyl, t-butylacetyl, enz.), (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylcarbonyl (bijv. cyclopropylcarbonyl, cyclobutylcarbonyl, cyclopentylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, enz.), heterocyclische carbonyl (bijv. pyrrolidinyldcarbonyl, pyrrolid-2-on-5-carbonyl, piperidinyldcarbonyl, piperazinyldcarbonyl, tetrahydrofuranyldcarbonyl, enz.), aroyl (bijv. benzoyl) en heteroaroyl (bijv. thiofenyl-2-carbonyl, thiofenyl-3-carbonyl, furanyld-2-carbonyl, furanyld-3-carbonyl, 1H-pyrroyl-2-carbonyl, 1H-pyrroyl-3-carbonyl, benzo[b]thiofenyl-2-carbonyl, enz.). Bovendien kan het alkyl-, cycloalkyl-, heterocyclische, aryl- en heteroarylgedeelte van de acylgroep elk zijn van de groepen beschreven in de respectievelijke definities hierboven. Indien aangegeven als zijnde "eventueel gesubstitueerd", kan de acylgroep ongesubstitueerd zijn of eventueel gesubstitueerd met één of meer substituenten (in het algemeen één tot drie substituenten) onafhankelijk gekozen uit de groep van substituenten hieronder vermeld in de definitie voor "gesubstitueerd", of kan het alkyl-, cycloalkyl-, heterocyclische, aryl- en heteroaryl-

gedeelte van de acylgroep zijn gesubstitueerd zoals hierboven beschreven in de lijst met substituenten die respectievelijk de voorkeur en meer voorkeur heeft.

De term "gesubstitueerd" voorziet specifiek één of  
 5 meer substituties die gebruikelijk zijn in de techniek en laat deze toe. Er wordt echter in het algemeen door de vakman begrepen dat de substituenten zodanig dienen te worden gekozen dat deze niet de farmacologische kenmerken van de verbinding nadelig beïnvloeden of nadelig interfe-  
 10 reren met het gebruik van het geneesmiddel. Geschikte substituenten voor elk van de hierboven gedefinieerde groepen omvatten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidenyl, aryl, heteroaryl, 3- tot 6-ledige heterocyclische ring, halogeen (bijv. chloor, broom, jood en  
 15 fluor), cyaan, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aryloxy, sulfhydryl (mercapto), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio, arylthio, amino, mono- of di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, quaternaire ammoniumzouten, amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, aminocarboxylaat, (d.w.z. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-O-C(O)-NH-), hydroxy(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, amino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio,  
 20 cyaanamino, nitro (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbamyl, keto (oxo), acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-CO<sub>2</sub>-, glycolyl, glycyl, hydrazino, guanyl, sulfamyl, sulfonyl, sulfinyl, thio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-C(O)-, thio(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-CO<sub>2</sub>-, en combinaties daarvan. In het geval van gesubstitueerde combinaties, zoals "gesubstitueerde  
 25 aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl", kunnen hetzij de aryl- hetzij de alkylgroep zijn gesubstitueerd, of kunnen zowel de aryl- als de alkylgroepen zijn gesubstitueerd met één of meer substituenten (in het algemeen één tot drie substituenten behalve in het geval van perhalogeensubstituties). Een aryl of  
 30 heteroaryl gesubstitueerde carbocyclische of heterocyclische groep kan een geanelleerde ring zijn (bijv. indanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydro-indolyl, enz.)

De term "halogeen" heeft betrekking op een chloor-, broom-, fluor- of joodgroep.

35 De term "solvaat" heeft betrekking op een moleculair complex van een verbinding met Formule (I) (waaronder farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan) met één of meer

oplosmiddelmoleculen. Dergelijke oplosmiddelmoleculen zijn die algemeen gebruikt in de farmaceutische techniek, waarvan bekend is dat zij onschadelijk zijn voor de ontvanger, bijv. water, ethanol en andere Categorie 3 oplosmiddelen (zie US Federal Drug Administration Guidelines voor een lijst van Categorie 3 oplosmiddelen). De term "hydraat" heeft betrekking op het complex waar het oplosmiddelmolecuul water is.

De term "beschermende groep" of "Pg" heeft betrekking op een substituent die algemeen wordt toegepast om een bepaalde functionaliteit te blokkeren of te beschermen terwijl men andere functionele groepen op de verbinding laat reageren. Bijvoorbeeld is een "amino-beschermende groep" een substituent bevestigd aan een aminogroep die de amino-functionaliteit in de verbinding blokkeert of beschermt. Geschikte amino-beschermende groepen omvatten acetyl, trifluoracetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) en 9-fluorenylmethyleenoxycarbonyl (Fmoc). Voor een algemene beschrijving van beschermende groepen en het gebruik ervan, zie T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

De term "ligand" heeft betrekking op een verbinding die bindt aan een receptor. Zoals hierin gebruikt, kan het ligand gedeeltelijke of volledige agonist- of antagonist-activiteit bezitten.

De term "agonist" omvat, tenzij anderszins aangegeven, zowel gedeeltelijke als volledige agonisten. Volledige agonisten hebben de voorkeur. De term "modulator" heeft betrekking op een ligand dat de werking van een agonist verhoogt of verlaagt door combineren met een bepaalde plaats op het receptormacromolecuul.

De frase "therapeutisch effectieve hoeveelheid" betekent een hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding die (i) de bepaalde ziekte, aandoening of kwaal behandelt of voorkomt, (ii) één of meer symptomen van de bepaalde ziekte, aandoening of kwaal verzwakt, verlicht of elimineert, of (iii) het begin van één of meer

symptomen van de hierin beschreven bepaalde ziekte, aandoening of kwaal voorkomt of vertraagt.

De term "dier" heeft betrekking op mensen, gezelschapsdieren (bijv. honden, katten en paarden), voedings-  
5 brondieren, dierentuindieren, zeedieren, vogels en andere vergelijkbare diersoorten.

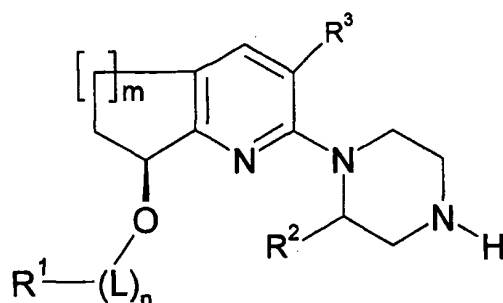
De frase "farmaceutisch aanvaardbaar" geeft aan dat de stof of het preparaat chemisch en/of toxicologisch verenigbaar moet zijn met de andere bestanddelen die een formulering omvat, en/of het dier dat daarmee wordt behandeld.  
10

De termen "behandelen", "behandelen" of "behandeling" omvatten zowel preventieve, d.w.z. profylactische als palliatieve behandeling.

De term "één of meer verbindingen volgens de onderhavige uitvinding" (tenzij specifiek anderszins geïdentificeerd) heeft betrekking op verbindingen met Formule (I) of (II), farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, en/of en hydraten of solvaten van de verbindingen, en/of de zouten,  
15 alsmede alle stereo-isomeren (waaronder diastereo-isomeren en enantiomeren), tautomeren en isotoop gelabelde verbindingen.  
20

Verbindingen met formule I kunnen chirale centra bevatten en kunnen derhalve voorkomen in verschillende enantiomere en diastereomere vormen. Afzonderlijke isomeren kunnen worden verkregen met bekende werkwijzen, zoals optische resolutie, optisch selectieve reactie, of chromatografische scheiding bij de bereiding van het eindproduct of het tussenproduct ervan. Deze uitvinding heeft betrekking op alle optische isomeren en alle stereo-isomeren van verbindingen met de formule I, zowel als racemische mengsels als als afzonderlijke enantiomeren en diastereo-isomeren van dergelijke verbindingen, en mengsels daarvan, en alle hierin aangehaalde farmaceutische preparaten en  
25 30 35 werkwijzen van behandeling die deze bevatten respectievelijk toepassen.

Een voorkeursstereochemie voor de verbinding met formule I wordt getoond in Formule (IA).



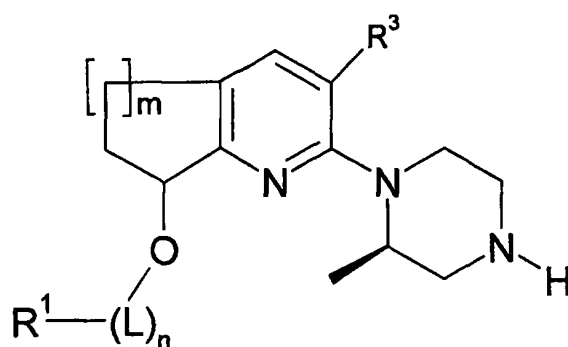
5

(IA)

waarin  $m$ ,  $n$ ,  $L$ ,  $R^1$  en  $R^2$  zijn zoals hierboven gedefinieerd voor de verbinding met Formule (I).

Waar  $R^2$  methyl is, is een voorkeursstereochemie voor de verbinding met formule (I) getoond in Formule (IB).

10

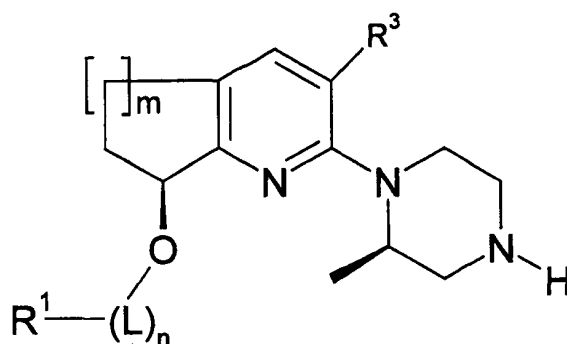


(IB)

15

$R^2$  van formule (IB) is (R)-methyl.

In een andere uitvoeringsvorm waarin  $R^2$  methyl is, wordt een voorkeursstereochemie voor de verbinding met formule (I) getoond in formule (IC).



(IC)

5 R<sup>2</sup> van formule (IC) is (R)-methyl.

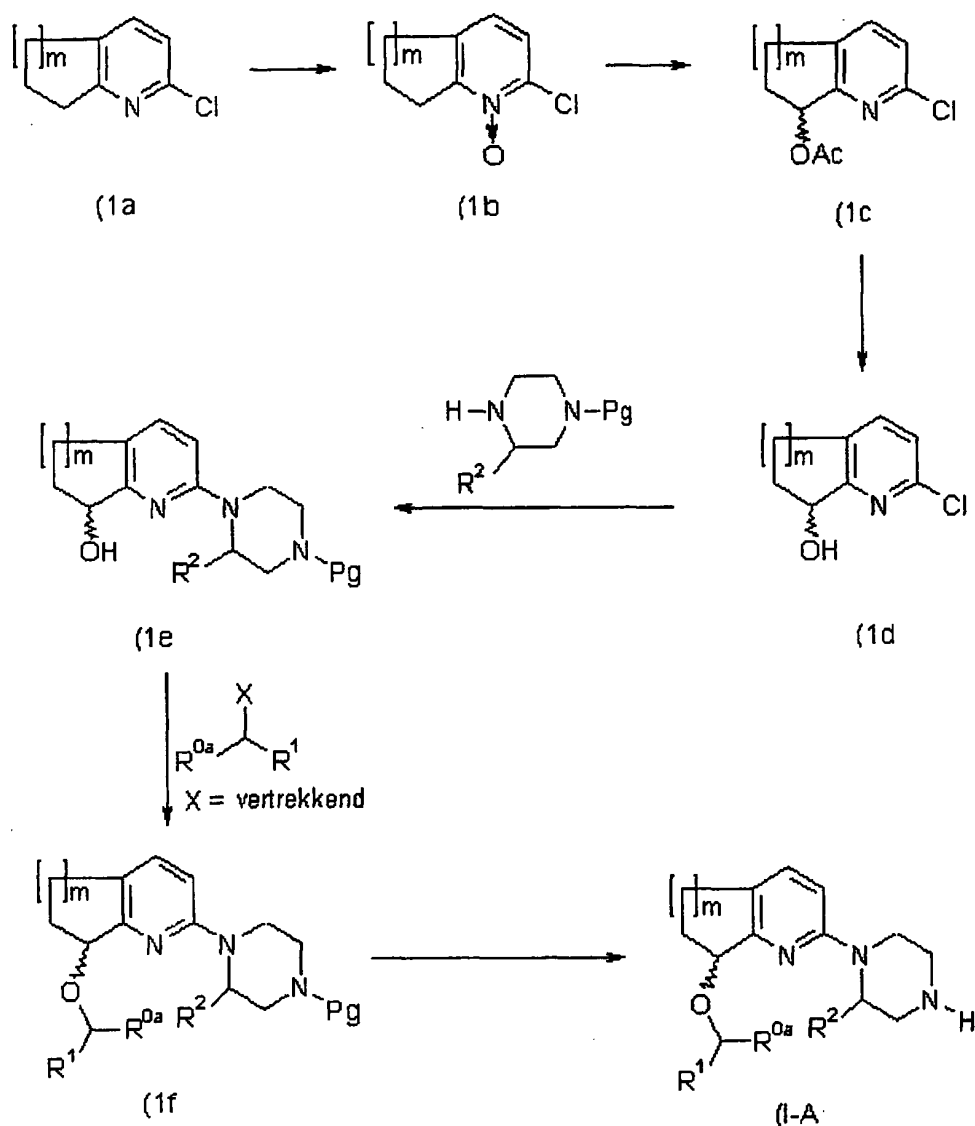
Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden gesynthetiseerd met gebruik van synthetische routes die werkwijzen omvatten analoog aan die bekend in de chemische techniek, in het bijzonder in het licht van de  
 10 hierin aanwezige beschrijving. De uitgangsmaterialen zijn in het algemeen verkrijgbaar uit commerciële bronnen zoals Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) of worden gemakkelijk bereid met gebruik van de vakman algemeen bekende methoden (bijv. bereid met werkwijzen in het algemeen beschreven in  
 15 Louis F. Fieser en Mary Fieser, Reagents formule Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 Ed.) of Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4<sup>e</sup> ed. red. Springer-Verlag, Berlijn, inclusief aanvullingen (ook verkrijgbaar via de Beilstein online database)).

20 Voor illustratieve doeleinden verschaft het hieronder afgebeelde reactieschema een potentiële route voor het synthetiseren van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding alsmede sleuteltussenproducten. De vakman zal inzien dat andere synthetische routes kunnen worden ge-  
 25 bruikt om de verbindingen volgens de uitvinding te synthetiseren. Alhoewel specifieke uitgangsmaterialen en reagentia worden afgebeeld in het schema en hieronder besproken, kunnen andere uitgangsmaterialen en reagentia gemakkelijk worden gesubstitueerd om een verscheidenheid aan tussen-  
 30 producten en/of reactieomstandigheden te verschaffen. Bo-

vendien kunnen vele van de verbindingen bereid met de hieronder beschreven werkwijze verder worden gemodificeerd in het licht van deze beschrijving met gebruik van bij de vakman algemeen bekende gebruikelijke chemie.

- 5 Bij de bereiding van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kan bescherming van veraf gelegen functionaliteit (bijv. secundair amine) van tussenproducten noodzakelijk zijn. De noodzaak voor een dergelijke bescherming zal variëren afhankelijk van de aard van de veraf gelegen
- 10 functionaliteit en de omstandigheden van de bereidingswerkwijzen. Geschikte amino-beschermende groepen (NH-Pg) omvatten acetyl, trifluoracetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) en 9-fluorenylmethyleenoxycarbonyl (Fmoc). De noodzaak voor een dergelijke bescherming wordt
- 15 gemakkelijk bepaald door de vakman. Voor een algemene beschrijving van beschermende groepen en het gebruik ervan, zie T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

- 20 Schema I illustreert de algemene procedures voor het bereiden van een verbinding met Formule (I) of (II) waarin m 0 of 1 is en n 1 is (aangeduid als een verbinding met Formule (I-A)).



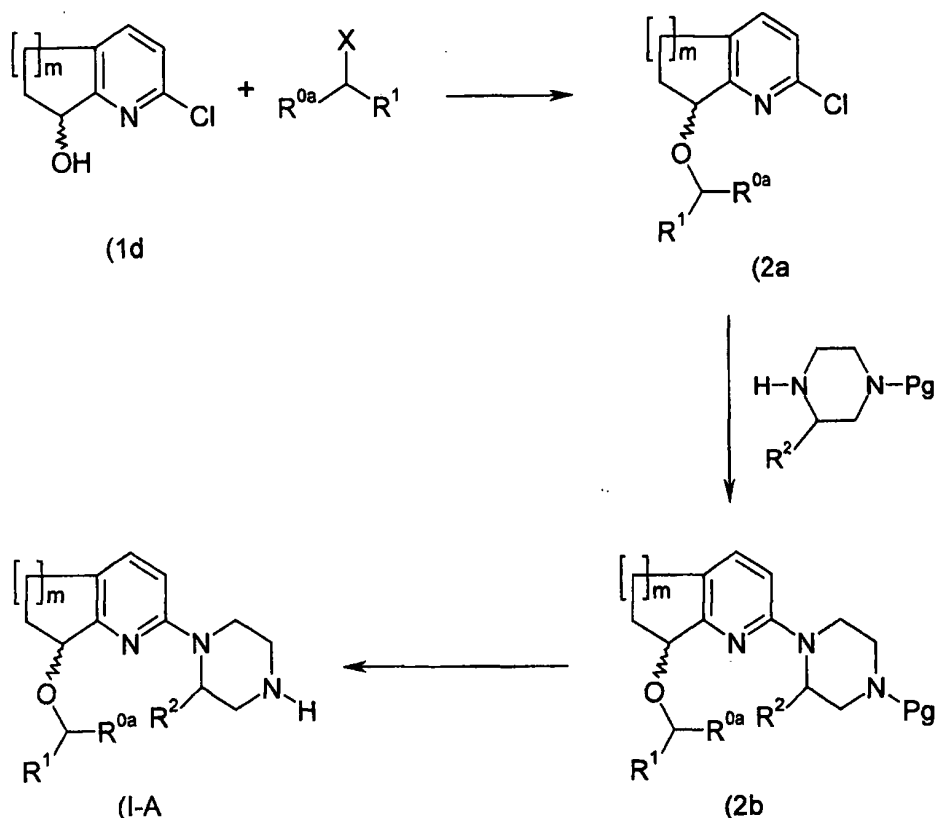
Schema I

Het N-oxidetussenproduct (1b) wordt geproduceerd door het overeenkomstige 2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]-pyridine (d.w.z.  $m = 1$ ) of 2-chloor-5,6,7,8-tetrahydrochinoline (d.w.z.  $m = 2$ ) te oxideren met een geschikt de vakman algemeen bekend oxidatiemiddel. Bijvoorbeeld kan uitgangsmateriaal (1a) worden behandeld met *m*-chloorperbenzoëzuur in een niet-protisch oplosmiddel (bijv. methyleenchloride). Het acetaattussenproduct (1c) kan vervolgens worden gevormd door het N-oxide (1b) te behandelen met azijnzuuranhydride bij verhoogde temperaturen (bijv.

110°C). Voor algemene verwijzing naar azijnzuuranhydride/acetaatomleggingen, zie J. Am. Chem. Soc. 1991, 113 (1), 183-196. Het racemische acetaattussenproduct (1c) kan worden gescheiden in de twee zuivere enantiomeren op dit stadium met gebruik van een Chiralpak AD-kolom (afmeting 4,6 mm x 25 cm) met een geschikt oplosmiddel. Bijvoorbeeld kan de mobiele fase ongeveer 85% heptaan en ongeveer 15% EtOH zonder een modifier bevatten. Het debiet wordt in het algemeen ingesteld op ongeveer 1 ml/min.

De acetaatbeschermingsgroep kan vervolgens worden verwijderd door te behandelen met waterige base (bijv. kaliumcarbonaat in water) in een protisch oplosmiddel (bijv. methanol). Het gewenste mono-beschermde piperazine wordt vervolgens gekoppeld met het chloortussenproduct (1d) met gebruik van een palladiumkatalysatoraminering. Bijvoorbeeld kan het gewenste piperazine worden gekoppeld aan het chloortussenproduct (1d) in aanwezigheid van een palladiumkatalysator (bijv.  $\text{Pd}_2(\text{dba})_2$  of  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ), 2,2'-bis-(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (BINAP), en een sterke base (bijv. natrium-t-butoxide) in een aprotisch oplosmiddel (bijv. toluen of THF) om het tussenproduct (1e) te geven. De gewenste etherbinding kan worden opgenomen in tussenproduct (1e) met gebruik van standaard ethervormingsomstandigheden. Bijvoorbeeld kan tussenproduct (1e) in reactie worden gebracht met het gewenste  $\text{R}^1\text{-C(R}^{0a})\text{-X}$  (waarin X een vertrekkende groep is) in aanwezigheid van een sterke base (bijv. natriumhydride) en tetrabutylammoniumjodide in een polair oplosmiddel (bijv. dimethylformamide (DMF)) om het tussenproduct (1f) te geven. Tenslotte wordt de amino-beschermende groep verwijderd om de verbinding met Formule (I-A) te produceren. Als bijvoorbeeld de amino-beschermende groep BOC is, wordt het tussenproduct (1f) in het algemeen behandeld met een trifluorazijnzuur in methyleenchlorideoplossing om de BOC-beschermende groep af te splitsen.

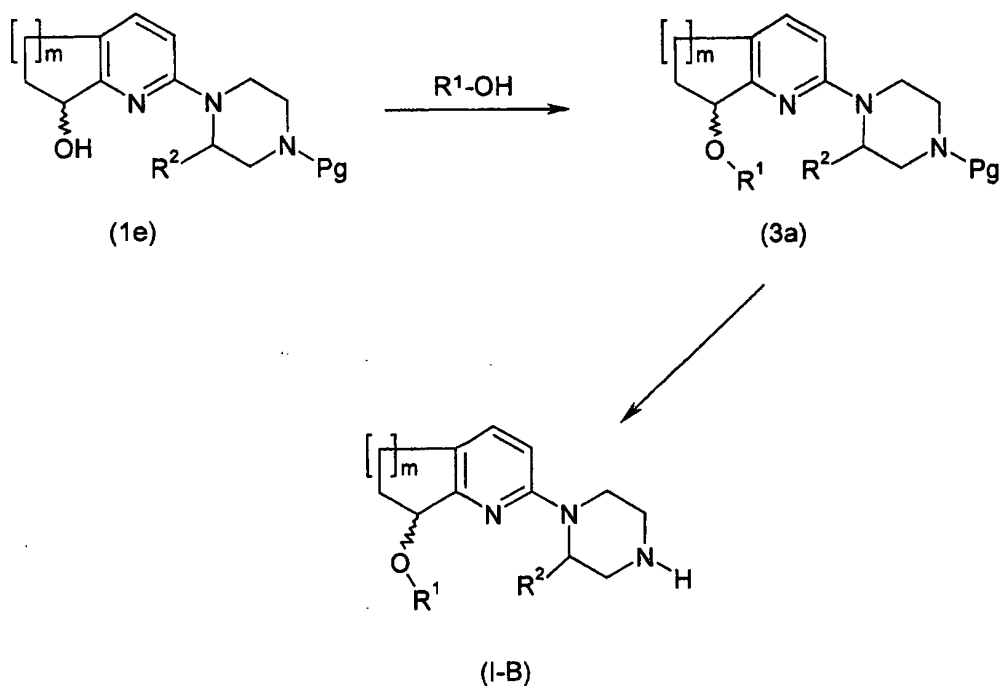
Schema II illustreert een alternatieve route naar verbindingen met Formule (I) of (II) waarin m 0 of 1 is en n 1 is.



Schema II

- 5 De verbinding met Formule (I-A) kan alternatief worden gesynthetiseerd door te beginnen met tussenproduct (1d) uit Schema 1 hierboven, waarbij de etherbinding eerst wordt ingebracht gevolgd door de additie van de piperazinegroep. Vergelijkbaar met de reacties hierboven in Schema
- 10 I beschreven, kan tussenproduct (1d) eerst in reactie worden gebracht met het gewenste  $R^1-C(R^{0a})-X$  (waarin X een vertrekkende groep is), een sterke base (bijv. natriumhydride) en tetrabutylammoniumjodide in een polair oplosmiddel (bijv. dimethylformamide (DMF)) om het tussenproduct
- 15 (2a) te geven. De piperazinegroep kan vervolgens worden ingebracht met gebruik van een palladiumgekatalyseerde aminering. Tenslotte wordt de amino-beschermende groep verwijderd om de verbinding met Formule (I-A) te produceren.

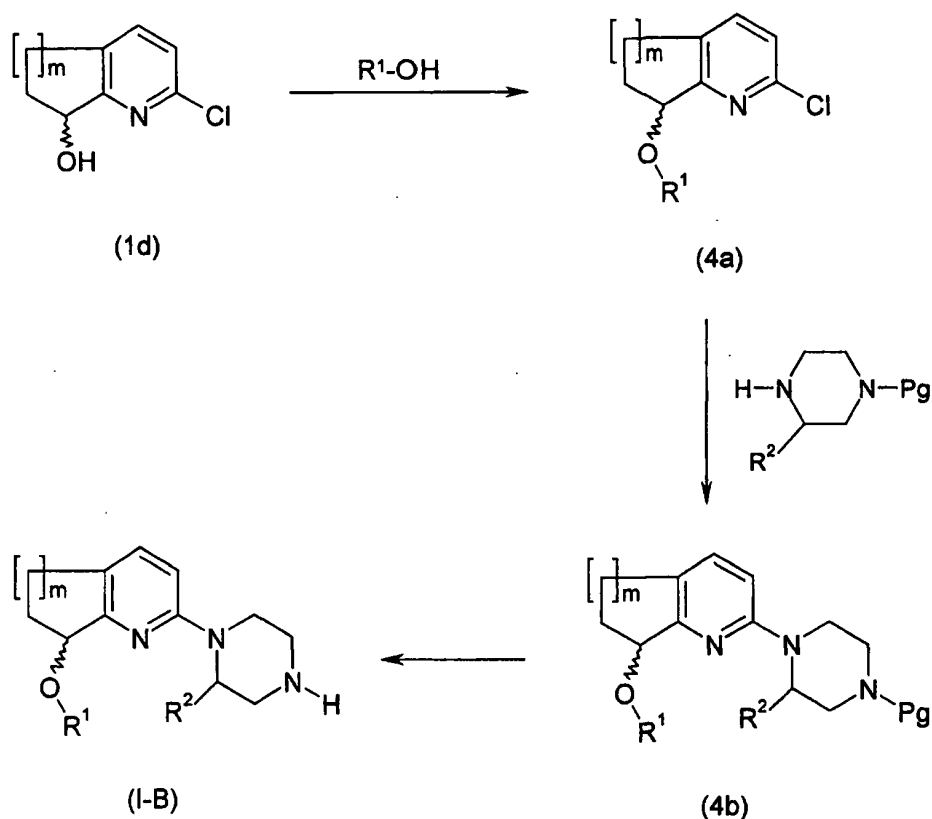
Schema III illustreert de algemene procedures voor het bereiden van een verbinding met Formule (I) of (II) waarin m 0 of 1 is en n 0 is.



Schema III

Wederom vergelijkbaar met de procedures hierboven in Schema's I en II beschreven. De R<sup>1</sup>-groep kan worden inge-  
 10 bracht door gebruik van gemodificeerde Mitsunobu-omstan-  
 digheden. Bijvoorbeeld wordt tussenproduct (1e) gekoppeld met de gewenste hydroxyverbinding (R<sup>1</sup>-OH) met gebruik van trifenylfosfine in de vaste fase (d.w.z. polymeer gebonden trifenylfosfine) en diethylazodicarboxylaat (DEAD). De  
 15 amino-beschermende groep kan vervolgens worden verwijderd met gebruik van standaard reactieomstandigheden geschikt voor de bepaalde gebruikte beschermende groep. Bijvoor-  
 beeld kan trifluorazijnzuur worden gebruikt om een BOC-beschermende groep te verwijderen.

20 Schema IV illustreert een alternatieve route naar verbindingen met Formule (I) of (II) waarin m 0 of 1 is en n 0 is.



Schema IV

- 5 Alternatief kan de verbinding met Formule (I-B) worden gesynthetiseerd door de etherbinding eerst in te brengen gevolgd door de additie van de piperazinegroep. Vergelijkbaar met de reactieomstandigheden beschreven in Schema III. De etherbinding kan worden ingebracht met gebruik van
- 10 een gemodificeerde Mitsunobu-koppelingsreactie. Bijvoorbeeld wordt tussenproduct (1d) gekoppeld met de gewenste hydroxyverbinding ( $R^1-OH$ ) met gebruik van trifenylfosfine in de vaste fase (d.w.z. polymeer gebonden trifenylfosfine) en diethylazodicarboxylaate (DEAD) om tussenproduct
- 15 (4a) te produceren. De piperazinegroep kan vervolgens worden ingebracht met gebruik van een palladiumgekatalyseerde aminering zoals hierboven in Schema's I en II beschreven. Tenslotte wordt de amino-beschermende groep verwijderd met gebruik van standaardomstandigheden die geschikt zijn voor
- 20 de bepaalde gebruikte beschermende groep.

Gebruikelijke aan de vakman bekende werkwijzen en/of technieken van scheiding en zuivering kunnen worden gebruikt om de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding te isoleren, alsmede de diverse daarmee verwante tussenproducten. Dergelijke technieken zullen de vakman algemeen bekend zijn en kunnen bijvoorbeeld alle typen chromatografie (hoge-druk vloeistofchromatografie (HPLC), kolomchromatografie met gebruik van gebruikelijke adsorbentia zoals silicagel, en dunnelaagchromatografie), omkristallisatie en differentiële (d.w.z. vloeistof-vloeistof) extractietechnieken omvatten.

Enantiomere mengsels kunnen worden gescheiden in de zuivere enantiomeren met gebruik van bij de vakman algemeen bekende technieken, zoals chirale vloeistofchromatografiekolommen of dunnelaagchromatografie. Bijvoorbeeld kan de racemische verbinding of enantio-verrijkte verbinding worden gescheiden op een Chiralpak™ AD-kolom (afmeting 4,6 mm x 25 cm) met gebruik van een geschikte mobiele fase met of zonder een modifier (bijv. TFA) bij een laag debiet van ongeveer 1 ml/minuut. De enantiomere scheiding kan worden uitgevoerd met een van de tussenproducten (bij voorkeur het acetaattussenproduct (1c)) of het eindproduct.

De enantiomeren kunnen alternatief worden opgelost en gescheiden door kristallisatie met chiraal molecuul. Het zuivere enantiomeer zou kunnen worden gewonnen uit een diastereomeer derivaat.

Als het gewenst is om een hoge mate van optische zuiverheid te verkrijgen, kunnen verbindingen verder worden gezuiverd met chirale HPLC zoals algemeen bekend is in de techniek, bijvoorbeeld met gebruik van een Chiralcel OJ- of Chiralpak AD-kolom in heptaan/IPA met of zonder een base- of zuurmodifier. Een chirale scheiding werd bijvoorbeeld uitgevoerd met gebruik van Chiralpak AD met 95/5 heptaan/IPA.

De term "zouten" heeft betrekking op anorganische en organische zouten van een verbinding volgens de onderhavi-

ge uitvinding. Deze zouten kunnen in situ worden bereid tijdens de laatste isolering en zuivering van een verbinding, of door het afzonderlijk laten reageren van de verbinding met een geschikt organisch of anorganisch zuur en het isoleren van het aldus gevormde zout. Representatieve zouten omvatten de hydrobromide-, hydrochloride-, hydrojodide-, sulfaat-, bisulfaat-, nitraat-, acetaat-, trifluoracetaat-, oxalaat-, besylaat-, palmitaat-, pamoaat-, malonaat-, steeraat-, lauraat-, malaat-, boraat-, benzoaat-, lactaat-, fosfaat-, hexafluorfosfaat-, benzeensulfonaat-, tosylaat-, formiaat-, citraat-, maleaat-, fumarat-, succinaat-, tartraat-, naftylaar-, mesylaar-, glucoheptonaat-, lactobionaat- en laurylsulfonaatzouten, en dergelijke. Zie, bijv. Berge, et al., *J. Pharm. Sci.* **66**, 1-19 (1977).

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen voorkomen in ongesolvateerde alsmede gesolvateerde vormen met farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelen zoals water, ethanol, en dergelijke, en er wordt bedoeld dat de uitvinding zowel gesolvateerde als ongesolvateerde vormen omvat. Geschikte farmaceutisch aanvaardbare oplosmiddelen omvatten de Categorie 3-oplosmiddelen vermeld in de United States Federal Drug Administration Guidelines.

De onderhavige uitvinding omvat ook isotoop-gelabelde verbindingen volgens de onderhavige uitvinding die identiek zijn aan de hierin aangehaalde, behalve voor het feit dat een of meer atomen zijn vervangen door een atoom met een atoommassa of massagetal verschillend van de atoommassa of het massagetal gewoonlijk gevonden in de natuur. Voorbeelden van isotopen die kunnen worden opgenomen in verbindingen volgens de uitvinding omvatten isotopen van waterstof, koolstof, stikstof, zuurstof, fluor en chloor, zoals  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  en  $^{36}\text{Cl}$ .

Bepaalde isotoop-gelabelde verbindingen volgens de onderhavige uitvinding (bijv. die gelabeld met  $^3\text{H}$  en  $^{14}\text{C}$ ) zijn bruikbaar in verbinding- en/of substraatweefselverdelingsassays. Getritieerde (d.w.z.  $^3\text{H}$ ) en koolstof-14

(d.w.z.  $^{14}\text{C}$ ) isotopen hebben bijzondere voorkeur voor hun gemak van bereiding en detecteerbaarheid. Verder kan substitutie met zwaardere isotopen zoals deuterium (d.w.z.  $^2\text{H}$ ) bepaalde therapeutische voordelen leveren resulterend uit grotere metabole stabiliteit (bijv. verlengde in vivo halfwaardetijd of verminderde doseringsvereisten) en kunnen derhalve de voorkeur hebben onder sommige omstandigheden. Isotoop gelabelde verbindingen volgens katalysator kunnen in het algemeen worden bereid met gebruik van de volgende procedures analoog aan die beschreven in Schema's en/of Voorbeelden hieronder, door een niet-isotoop gelabeld reagens te vervangen door een isotoop gelabeld reagens.

Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn selectieve 5-HT<sub>2c</sub>-agonisten. De verbindingen kunnen worden gebruikt om ziekten of aandoeningen te behandelen die effectief worden behandeld door agonisme van de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor. De verbindingen kunnen worden gebruikt om 5-HT<sub>2</sub>-receptor-gemedieerde ziekten te behandelen.

Een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding is een farmaceutisch preparaat omvattende een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager en eventueel een farmaceutisch aanvaardbaar excipient of verdunningsmiddel. De farmaceutische preparaten kunnen worden gebruikt om 5-HT<sub>2</sub>-receptor-gemedieerde ziekten te behandelen.

Een typerende formulering wordt bereid door een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en een drager en een eventueel, een verdunningsmiddel of excipient te mengen. Geschikte dragers, verdunningsmiddelen en excipienten zijn de vakman algemeen bekend en omvatten materialen zoals koolhydraten, wassen, wateroplosbare en/of zwelbare polymeren, hydrofiele of hydrofobe materialen, gelatine, oliën, oplosmiddelen, water en dergelijke. De bepaalde gebruikte drager, verdunningsmiddel of excipient zal afhangen van de middelen en het doel waarvoor de verbinding

volgens de onderhavige uitvinding wordt gebruikt. Oplosmiddelen worden in het algemeen gekozen gebaseerd op oplosmiddelen herkend door de vakman als veilig (GRAS) om te worden toegediend aan een zoogdier. In het algemeen zijn

5 veilige oplosmiddelen niet-toxische waterige oplosmiddelen zoals water en andere niet-toxische oplosmiddelen die oplosbaar of mengbaar zijn in water. Geschikte waterige oplosmiddelen omvatten water, ethanol, propyleenglycol, polyethyleenglycolen (bijv. PEG400, PEG300), enz. en mengsels daarvan. De formuleringen kunnen ook één of meer buffers, stabiliseringsmiddelen, oppervlakteactieve stoffen, bevochtigingsmiddelen, smeermiddelen, emulgatoren, suspendermiddelen, conserveermiddelen, antioxidanten, ondoorzichtig makende middelen, glijmiddelen, verwerkingshulpmiddelen, kleurmiddelen, zoetmiddelen, parfumeermiddelen,

15 smaakmiddelen en andere bekende toevoegmiddelen omvatten om een elegante presentatie van het geneesmiddel te verschaffen (d.w.z. een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of farmaceutisch preparaat daarvan) of te helpen bij het produceren van het farmaceutische product (d.w.z. geneesmiddel).

20

De formuleringen kunnen worden bereid met gebruik van gebruikelijke oplos- en mengprocedures. Bijvoorbeeld wordt de bulkgeneesmiddelsubstantie (d.w.z. verbinding volgens

25 de onderhavige uitvinding of gestabiliseerde vorm van de verbinding (bijv. complex met een cyclodextrinederivaat of ander bekend complexeermiddel)) opgelost in een geschikt oplosmiddel in aanwezigheid van één of meer van de hierboven beschreven excipiënten. De verbinding volgens de onderhavige uitvinding wordt in het algemeen geformuleerd tot farmaceutische doseringsvormen om een gemakkelijk regelbare dosering van het geneesmiddel te verschaffen en om de patiënt een elegant en gemakkelijk hanteerbaar product te geven.

30

35 Een farmaceutisch preparaat volgens de onderhavige uitvinding kan aan een patiënt worden toegediend in elke gebruikelijke orale, rectale, transdermale, parenterale,

(bijvoorbeeld intraveneuze, intramusculaire of subcutane) intracisternale, intravaginale, intraperitoneale, intravesicale, lokale (bijvoorbeeld poeder, zalf of druppel) of buccale, of nasale, doseringsvorm.

- 5 De onderhavige uitvinding verschaft verder werkwijzen voor het behandelen van 5-HT<sub>2</sub>-receptor-gemedieerde ziekten, aandoeningen of kwalen bij een dier die een dergelijke behandeling nodig heeft die omvatten het toedienen aan het dier (bij voorkeur een mens) van een therapeutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding of een farmaceutisch preparaat omvatten-
- 10 de een effectieve hoeveelheid van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en een farmaceutisch aanvaardbare drager. In het bijzonder werken de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding als krachtige volledige agonisten op de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor, en als antagonisten of zwakke gedeeltelijke agonisten op de 5-HT<sub>2a</sub>- en 5-HT<sub>2b</sub>-receptoren. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn functioneel selectief voor 5-HT<sub>2c</sub> tegen 5-HT<sub>2a</sub> en 5-HT<sub>2b</sub>,
- 15 dankzij hun veel grotere agonistische kracht (lagere EC<sub>50</sub>) voor 5-HT<sub>2c</sub> dan die waargenomen voor 5-HT<sub>2a</sub> en/of 5-HT<sub>2b</sub> of het gebrek ervan van agonistische activiteit op 5-HT<sub>2a</sub> en/of 5-HT<sub>2b</sub>.

- Receptorbindingsgegevens of bindingsselectiviteitsgegevens kunnen niet altijd correleren met functionele gegevens of functionele selectiviteitsgegevens of deze weerspiegelen. Bijvoorbeeld kan een verbinding selectief zijn voor de 5-HT<sub>2c</sub>-receptor als functionele assays worden geanalyseerd, maar in de bindingsassays kan de verbinding
- 25 dezelfde kracht hebben als andere 5-HT-receptoren. Derhalve betekent de term "selectief" zoals hierin gebruikt in relatie met de onderhavige uitvinding met betrekking tot werkwijzen voor behandeling "functioneel selectief".

- In verband met de verlichting van bijwerkingen hebben verbindingen volgens de onderhavige uitvinding de voorkeur
- 35 die 5-HT<sub>2a</sub>-antagonisme en/of 5-HT<sub>2b</sub>-antagonisme in vivo vertonen.

Dienovereenkomstig zijn de hierin beschreven verbin-  
dingen volgens de onderhavige uitvinding bruikbaar bij het  
behandelen van 5-HT<sub>2</sub>-receptor-gemedieerde ziekten, aandoe-  
ningen of kwalen. Dientengevolge kunnen de verbindingen  
5 volgens de onderhavige uitvinding worden gebruikt bij de  
productie van een geneesmiddel voor de hierin beschreven  
therapeutische toepassingen.

Ziekten, aandoeningen en/of kwalen gemoduleerd door  
5HT<sub>2</sub>-receptorliganden omvatten eetstoornissen (bijv.  
10 laag-eetstoornis, anorexie en boulimie), gewichtsverlies  
of -beperking (bijv. vermindering in calorie- of voedsel-  
inname, en/of eetlustonderdrukking), zwaarlijvigheid, de-  
pressie, atypische depressie, bipolaire aandoeningen, psy-  
chosen, schizofrenie, gedragsverslavingen, onderdrukking  
15 van beloning-gerelateerde gedragingen (bijv. geconditio-  
neerde plaatsvermijding, zoals onderdrukking van cocaïne-  
en morfine-geïnduceerde geconditioneerde plaatsvoorkeur),  
substantiemisbruik, verslavende aandoeningen, impulsivi-  
teit, alcoholisme (bijv. alcoholmisbruik, verslaving en/of  
20 afhankelijkheid omvattende behandeling voor onthouding,  
vermindering van hunkeren en voorkomen van terugval van  
alcoholinname), tabaksmisbruik (bijv. rookverslaving,  
stoppen en/of afhankelijkheid omvattende behandeling voor  
hunkeringvermindering en voorkomen van terugval van roken  
25 van tabak), premenstrueel syndroom of late-lutealefase-  
syndroom, migraine, paniekaandoening, angst, posttrauma-  
tisch syndroom, dementie (waaronder geheugenverlies, ziek-  
te van Alzheimer, dementie van veroudering, vasculaire de-  
mentie, milde cognitieve verslechtering, leeftijdgerela-  
30 teerde cognitieve afname, en milde neurocognitieve aandoe-  
ning), toevalaandoeningen, epilepsie, maag- en darmaandoe-  
ningen (bijv. disfunctie van gastro-intestinale motiliteit  
of intestinale voortstuwning), aandachtsgebrekaandoeningen  
of aandachthyperactiviteitsaandoeningen (ADD/ADHD), versto-  
35 rende gedragsaandoeningen, impulsbeheersingsaandoeningen,  
borderlinepersonaliteitsaandoeningen, obsessief-compulsie-  
ve aandoening, chronisch vermoeidheidssyndroom, anorexia

nervosa, aandoeningen van slaap (bijv. slaapapneu), autisme, epilepsie, mutisme, ruggenmergletsel, schade van het centrale zenuwstelsel (bijv. trauma, beroerte, neurodegeneratieve ziekten of toxische of infectieve CNS-ziekten  
 5 (bijv. encefalitis of meningitis)), cardiovasculaire aandoeningen (bijv. trombose), ziekte van Parkinson, diabetes insipidus, en type II diabetes.

In een andere uitvoeringsvorm heeft deze uitvinding betrekking op een werkwijze voor het behandelen van psy-  
 10 chotische aandoeningen en kwalen zoals schizofrenie, waanaandoeningen en drugs-geïnduceerde psychose; angstaandoeningen zoals paniek- en obsessief-compulsieve aandoening; en bewegingsaandoeningen waaronder ziekte van Parkinson en ziekte van Huntington, omvattende een hoeveelheid van een  
 15 verbinding met formule I effectief bij het behandelen van de aandoening of kwaal.

Voorbeelden van psychotische aandoeningen die kunnen worden behandeld volgens de onderhavige uitvinding omvat-  
 ten, maar zijn niet beperkt tot, schizofrenie, bijvoor-  
 20 beeld van het paranoïde, gedesorganiseerde, catatone, ongedifferentieerde of rest-type; schizofreniforme aandoening; schizo-affectieve aandoening, bijvoorbeeld van het waan-type of het depressieve type; waanaandoening, substantiegeïnduceerde psychotische aandoening, bijvoorbeeld  
 25 psychose geïnduceerd door alcohol, amfetamine, cannabis, cocaïne, hallucinogenen, inhalatiemiddelen, opioïden of fencyclidine; persoonlijkheidsaandoening van het paranoïde type; en persoonlijkheidsaandoening van het schizoïde type.

30 Bij gebruik om psychotische aandoeningen van de schizofrene typen te behandelen, zouden de verbindingen in het bijzonder bruikbaar zijn voor het verwijderen of verlichten van dergelijke symptomen als angst, agitatie, overmatige agressie, spanning en sociale of emotionele vervreemding bij psychotische patiënten. Bovendien kunnen de ver-  
 35 bindingen bruikbaar zijn bij het blokkeren van serotonine-geïnduceerde contracties van luchtpijpweefsels en van

bloedvaten, slagadera alsmede adera. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen ook bruikbaar zijn als sederende, anxiolytische, anti-agressieve, antispansing-, musculaire beschermings- en cardiovasculaire beschermingsmiddelen en dientengevolge zouden deze bruikbaar 5 kunnen zijn om warmbloedige dieren te beschermen, bijvoorbeeld in stress-situaties, bijv. tijdens transportperioden en dergelijke situaties.

10 Voorbeelden van bewegingsaandoeningen die kunnen worden behandeld volgens de onderhavige uitvinding omvatten maar zijn niet beperkt tot gekozen uit ziekte van Huntington en dyskinesie verbonden met dopamineagonisttherapie, ziekte van Parkinson, rusteloosbeensyndroom en essentiële tremor.

15 Andere aandoeningen die kunnen worden behandeld volgens de onderhavige uitvinding zijn obsessief-compulsieve aandoeningen, syndroom van Tourette en andere tic-aandoeningen.

20 Deze uitvinding verschaft ook een werkwijze voor het behandelen van een angstaandoening of kwaal bij een zoogdier, welke werkwijze omvat het toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van een verbinding met formule I effectief bij het behandelen van de aandoening of kwaal. Voorbeelden van angstaandoeningen die kunnen worden behan- 25 deld volgens de onderhavige uitvinding omvatten, maar zijn niet beperkt tot, paniekaandoening; agorafobie; een specifieke fobie; sociale fobie; obsessief-compulsieve aandoening; posttraumatische stressaandoening; acute stressaandoening; en gegeneraliseerde angstaandoening.

30 Deze uitvinding verschaft verder een werkwijze voor het behandelen van een drugsverslaving, bijvoorbeeld een alcohol-, amfetamine-, cocaïne- of opiaatverslaving, bij een zoogdier, waaronder een mens, welke werkwijze omvat het toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van een 35 verbinding met formule I effectief bij het behandelen van drugsverslaving. Een "drugsverslaving", zoals hierin gebruikt, betekent een abnormale zucht naar een drug en

wordt in het algemeen gekenmerkt door motivatieverstorin-  
gen zoals dwang om de gewenste drug te nemen en episodes  
van intense hunkering naar drugs.

Deze uitvinding verschaft ook een werkwijze voor het  
5 behandelen van een aandoening of kwaal omvattende als een  
symptoom een tekort in aandacht en/of cognitie bij een  
zoogdier, waaronder een mens, welke werkwijze omvat het  
toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van een  
verbinding met formule I effectief bij het behandelen van  
10 de aandoening of kwaal. De frase "tekort in aandacht en/of  
cognitie" zoals hierin gebruikt in "aandoening omvattende  
als een symptoom een tekort in aandacht en/of cognitie"  
heeft betrekking op een subnormaal functioneren in één of  
meer cognitieve aspecten zoals geheugen, intellect, of  
15 leer- en logisch vermogen, bij een bepaald individu ten  
opzichte van andere individuen binnen dezelfde algemene  
leeftijdspopulatie. "Tekort in aandacht en/of cognitie"  
heeft ook betrekking op een vermindering in het functione-  
ren van elk bepaald individu in één of meer cognitieve as-  
20 pecten, bijvoorbeeld zoals optreedt bij leeftijdgerela-  
teerde cognitieve verslechtering.

Voorbeelden van aandoeningen die als een symptoom een  
tekort in aandacht en/of cognitie omvatten die kunnen wor-  
den behandeld volgens de onderhavige uitvinding zijn de-  
25 mentie, bijvoorbeeld ziekte van Alzheimer, multi-infarct  
dementie, alcoholische dementie of andere drugs-gerela-  
teerde dementie, dementie verbonden met intracraniale tu-  
moren of cerebraal trauma, dementie verbonden met ziekte  
van Huntington of ziekte van Parkinson, of AIDS-gerela-  
30 teerde dementie; delirium; amnesische aandoening; post-  
traumatische stressaandoening; mentale achterlijkheid; een  
leeraandoening, bijvoorbeeld leesaandoening, wiskundeaan-  
doening of een aandoening van geschreven uitdrukking; aan-  
dachtgebrek/hyperactiviteitsaandoening; leeftijdgerelateer-  
35 de cognitieve afname; cognitieve gebreken verbonden met  
psychosen, en cognitieve gebreken verbonden met schizofre-  
nie.

Deze uitvinding verschaft ook een werkwijze voor het behandelen van een gemoedsaandoening of gemoedsepisode bij een zoogdier, waaronder een mens, omvattende het toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van een verbinding met formule I effectief bij het behandelen van de aandoening of episode. Voorbeelden van gemoedsaandoeningen en gemoedsepisoden die kunnen worden behandeld volgens de onderhavige uitvinding omvatten, maar zijn niet beperkt tot, majeure depressieve episode van het milde, matige of ernstige type, een manische of gemengde gemoedsepisode, een hypomanische gemoedsepisode; een depressieve episode met atypische kenmerken; een depressieve episode met melancholische kenmerken; een depressieve episode met catatonische kenmerken; een gemoedsepisode met post-partum begin, depressie na beroerte; majeure depressieve aandoening; dysthymische aandoening; mineure depressieve aandoening; premenstruele dysforische aandoening; postpsychotische depressieve aandoening van schizofrenie; een majeure depressieve aandoening bovenop een psychotische aandoening zoals waanaandoening of schizofrenie; een bipolaire aandoening, bijvoorbeeld bipolaire I aandoening, bipolaire II aandoening, en cyclothymische aandoening.

De uitvinding verschaft verder een werkwijze voor het behandelen van een neurodegeneratieve aandoening of kwaal bij een zoogdier, waaronder een mens, welke werkwijze omvat het toedienen aan het zoogdier van een hoeveelheid van een verbinding met formule I effectief bij het behandelen van de aandoening of kwaal. Zoals hierin gebruikt, en tenzij anderszins aangegeven, heeft een "neurodegeneratieve aandoening of kwaal" betrekking op een aandoening of kwaal die wordt veroorzaakt door de disfunctie en/of dood van neuronen in het centrale zenuwstelsel. De behandeling van deze aandoeningen en kwalen kan worden vergemakkelijkt door toediening van een middel dat de disfunctie of dood van neuronen die risico lopen bij deze aandoeningen of kwalen voorkomt en/of de functie van beschadigde of gezonde neuronen op zodanige wijze versterkt dat het verlies

van functie veroorzaakt door de disfunctie of dood van neuronen die risico lopen wordt gecompenseerd. De term "neurotroof middel" zoals hierin gebruikt heeft betrekking op een stof of middel die of dat enige of alle van deze eigenschappen heeft.

Voorbeelden van neurodegeneratieve aandoeningen en kwalen die kunnen worden behandeld volgens de onderhavige uitvinding omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington; dementie, bijvoorbeeld ziekte van Alzheimer, multi-infarct dementie, AIDS-gerelateerde dementie, en fronto temperale dementia; neurodegeneratie verbonden met cerebraal trauma; neurodegeneratie verbonden met beroerte, neurodegeneratie verbonden met cerebraal infarct; hypoglycemie-geïnduceerde neurodegeneratie; neurodegeneratie verbonden met epileptische toeval, neurodegeneratie verbonden met neurotoxinevergiftiging; en multisysteem atrofie.

In één uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding omvat de neurodegeneratieve aandoening of kwaal neurodegeneratie van striataal medium ruggenmergneuronen bij een zoogdier, waaronder een mens. In een verdere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding is de neurodegeneratieve aandoening of kwaal de ziekte van Huntington.

In een andere uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding kunnen de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding worden gebruikt bij de profylaxe en/of behandeling van seksuele disfunctie. Seksuele disfunctie (SD) is een significant klinisch probleem, dat zowel mannen als vrouwen kan treffen. De oorzaken van SD kunnen zowel organisch als psychologisch zijn. Organische aspecten van SD worden in het algemeen veroorzaakt door onderliggende vaatziekten, zoals die verbonden met hoge bloeddruk of diabete mellitus, door voorgeschreven medicatie en/of door psychiatrische ziekten zoals depressie. Psychologische factoren omvatten vrees, prestatieangst en interpersoonlijk conflict. SD verslechtert seksuele prestatie, vermindert eigenwaarde en verstoort intieme relaties waardoor persoon-

lijk leed wordt geïnduceerd. In de kliniek zijn SD-aandoeningen verdeeld in vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD) aandoeningen en mannelijke seksuele disfunctie (MSD) aandoeningen (Melman et al. 1999). FSD omvat vrouwelijke seksuele opwindingsaandoening (FSAD), begeerteaandoeningen zoals hypoactieve seksuele aandoening (gebrek aan interesse in seks), en orgasmische aandoeningen zoals anorgasmie (niet in staat orgasme te bereiken). Mannelijke seksuele disfunctie (MSD) omvat mannelijke erectiedisfunctie (MED) en ejaculatieaandoeningen zoals anorgasmie (niet in staat orgasme te bereiken) of begeerteaandoeningen zoals hypoactieve seksuele begeerteaandoening (gebrek aan interesse in seks).

De verbindingen volgens de uitvinding zijn bijzonder gunstig voor de profylaxe en/of behandeling van seksuele disfunctie bij de mannelijke (bijv. mannelijke erectiedisfunctie/MED) en bij de vrouwelijke - vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD), bijv. vrouwelijke seksuele opwindingsaandoening (FSAD).

In een verder aspect verschaft de onderhavige uitvinding een werkwijze voor het behandelen van lagere-urine-wegdisfunctie door het toedienen aan een zoogdier van een verbinding met Formule I in een hoeveelheid effectief om de aandoening te behandelen. Aandoeningen van lagere-urine-wegdisfunctie omvatten overactieve blaas, verhoogde frequentie gedurende de dag, nocturie, aandrang, urine-incontinentie (elke aandoening waarbij er een onvrijwillige lekkage van urine is), waaronder stress-urine-incontinentie, aandrang-urine-incontinentie en gemengde urine-incontinentie, overactieve blaas met verbonden urine-incontinentie, enuresis, nachtelijke enuresis, continue urine-incontinentie, situationele urine-incontinentie zoals incontinentie tijdens seksuele gemeenschap, en lagere urinewegsymptomen (LUTS) verbonden met goedaardige prostaat-sche hyperplasie (BPH).

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden toegediend aan een patiënt bij dosisniveaus

in het traject van ongeveer 0,1 mg tot ongeveer 1000 mg per dag (bij voorkeur ongeveer 1 mg tot ongeveer 500 mg per dag, liever ongeveer 2,5 mg tot ongeveer 250 mg per dag, nog liever ongeveer 5 mg tot ongeveer 150 mg per dag, en liefst, ongeveer 60 mg tot ongeveer 100 mg per dag). Voor een normale volwassen mens met een lichaamsgewicht van ongeveer 70 kg is een dosering in het traject van ongeveer 0,01 mg tot ongeveer 2 mg per kilogram lichaamsgewicht in het algemeen voldoende. Enige variabiliteit in het algemene doseringstraject kan echter vereist zijn afhankelijk van de leeftijd en het gewicht van de patiënt die wordt behandeld, de bedoelde route van toediening, de bepaalde verbinding die wordt toegediend en dergelijke. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een bepaalde patiënt is ruim binnen het vermogen van de vakman met het voordeel van de onderhavige beschrijving. Er wordt ook opgemerkt dat de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden gebruikt in formuleringen met langdurige afgifte, geregelde afgifte en vertraagde afgifte, welke vormen ook bij de vakman bekend zijn.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen ook worden gebruikt samen met andere farmaceutische middelen voor de behandeling van de hierin beschreven ziekten/aandoeningen. Derhalve worden werkwijzen voor behandeling die het toedienen van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding in combinatie met andere farmaceutische middelen omvatten ook verschaft. Geschikte farmaceutische middelen die kunnen worden gebruikt in combinatie met de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding omvatten antizwaarlijvigheidsmiddelen zoals apolipoproteïne-B uitscheiding/-microsomaal triglycerideoverdrachtseiwit-(apo-B/MTP)-remmers, 11 $\beta$ -hydroxysteroïdedehydrogenase-1 (11 $\beta$ -HSD type 1) remmers, PYY<sub>3-36</sub> en analoga daarvan, MCR-4-agonisten, cholecystokinine-A-(CCK-A)-agonisten, monoamineheropnameremmers (zoals sibutramine), sympathomimetische middelen,  $\beta$ 3-adrenerge receptoragonisten, dopamineagonisten (zoals bro-

mocriptine), melanocyt-stimulerendhormoonreceptoranalogo,  
 cannabinoïde-1-receptorantagonisten (bijv. rimonabant),  
 melanine-concentrerend hormoonantagonisten, leptinen (het  
 OB-proteïne), leptineanalogo, leptinereceptoragonisten,  
 5 galanineantagonisten, lipaseremmers (zoals tetrahydrolip-  
 statine, d.w.z. orlistat), anorectische middelen (zoals  
 een bombesineagonist), neuropeptide-Y-receptorantagonisten  
 (bijv. NPY Y5-receptorantagonisten, zoals de spiroverbin-  
 dingen beschreven in Amerikaanse octrooischriften  
 10 6.566.367; 6.649.624; 6.638.942; 6.605.720; 6.495.559;  
 6.462.053; 6.388.077; 6.335.345; en 6.326.375: Amerikaanse  
 publicaties 2002/0151456 en 2003/036652; en PCT-publica-  
 ties WO 03/010175. WO 03/082190 en WO 02/048152), thyromi-  
 metische middelen, dehydro-epiandrosteron of een analogon  
 15 daarvan, glucocorticoïdereceptoragonisten of -antagonis-  
 ten, orexinereceptorantagonisten, urocortinebindingseiwit-  
 antagonisten, glucagon-achtige peptide-1-receptroagonis-  
 ten, ciliaire neurotrofe factoren (zoals Axokine™ ver-  
 krijgbaar bij Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown,  
 20 NY en Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), menselij-  
 ke agouti-verwante eiwitten (AGRP), ghrelinereceptoranta-  
 gonisten, histamine 3-receptorantagonisten of inverse ago-  
 nisten, en neuromedine U-receptoragonisten. Andere anti-  
 zwaarlijvigheidsmiddelen, waaronder de hieronder vermelde  
 25 voorkeursmiddelen, zijn algemeen bekend, of zullen gemak-  
 kelijk duidelijk zijn in het licht van de onderhavige be-  
 schrijving, voor de vakman.

De voorkeur hebben antizwaarlijvigheidsmiddelen geko-  
 zen uit de groep bestaande uit orlistat, sibutramine, bro-  
 30 mocriptine, efedrine, leptine, rimonabant, pseudo-efedri-  
 ne, PYY<sub>3-36</sub> of een analogon daarvan en 2-oxo-N-(5-fenyl-  
 pyrazinyl)spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-car-  
 boxamide.

35 Andere geschikte farmaceutische middelen die kunnen  
 worden toegediend in combinatie met de verbindingen vol-  
 gens de onderhavige uitvinding omvatten middelen ontworpen  
 om tabaksmisbruik te behandelen (bijv. gedeeltelijke ago-

nisten voor de nicotinereceptor, bupropionhypochloride (ook bekend onder het handelsmerk Zyban™) en nicotinevervangingstherapieën), ADD/ADHD-behandelingsmiddelen (bijv. Ritalin™, Strattera™, Concerta™ en Adderall™), en middelen om alcoholisme te behandelen, zoals opioïde antagonisten (bijv. naltrexon (ook bekend onder het handelsmerk ReVia™) en nalfemeen), disulfiram (ook bekend onder het handelsmerk Antabuse™), en acamprosaat (ook bekend onder het handelsmerk Campral™)). Bovendien kunnen middelen voor het verminderen van alcoholontwenningssymptomen ook mede worden toegediend, zoals benzodiazepinen, bèta-blokkers, clonidine, carbamazepine, pregabaline, en gabapentine (Neurotin™). Behandeling voor alcoholisme wordt bij voorkeur toegediend in combinatie met gedragstherapie omvattende zulke bestanddelen als motivationele versterkingstherapie, cognitieve gedragstherapie, en verwijzing naar zelfhulpgroepen, waaronder Alcohol Anonymous (AA). Behalve Zyban, worden andere bruikbare gedeeltelijke agonisten voor de nicotinereceptor beschreven in Amerikaanse octrooischriften 6.235.734, 6.410.550; en 6.462.035; die alle hierin door verwijzing zijn opgenomen.

Andere farmaceutische middelen die in combinatie kunnen worden gebruikt omvatten antidepressiemiddelen (bijv. fluoxetine-hydrochloride (Prozac™)); en neurobeschermende middelen (bijv. memantine).

In een andere uitvoeringsvorm worden verbindingen volgens de onderhavige uitvinding gebruikt in combinatie met cognitieve verbeteringsmiddelen zoals donepezilhydrochloride (Aricept™) en andere acetylcholine-esteraseremmers; cannabinoïdereceptor 1 (CB1) antagonisten; en alfa 7 nicotinaceetylcholinereceptoragonisten. Representatieve alfa 7 agonistverbindingen worden vermeld in Amerikaanse octrooischriften 6.911.543, 6.809.094; en 6.881.734, die alle hierin door verwijzing zijn opgenomen.

De onderhavige uitvinding verschaft een nog verder aspect van de onderhavige uitvinding bovendien een werkwijze voor het behandelen van symptomen van mannelijke seksuele disfunctie via be-

handeling met een combinatie van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en ten minste één extra farmaceutisch middel. Extra farmaceutische middelen die de voorkeur hebben en die wordt gebruikt bij het behandelen van mannelijke seksuele disfunctie (bijv. mannelijke erectie-disfunctie) omvatten: (1) één of meer dopaminerge middelen (bijv. D2-, D3- of D4-agonisten en apomorfine); (2) één of meer van een NPY (neuropeptide Y) (bij voorkeur een NPY-1-en/of NPY-5-remmer); (3) één of meer van een melanocortinereceptoragonist of -modulator of melanocortineversterker; (4) één of meer van een NEP-remmer; (5) één of meer van een PDE-remmer (bij voorkeur een cGMP PDE-5-remmer); en (6) één of meer van een bombesinereceptorantagonist of modulator.

Volgens een ander aspect van de onderhavige uitvinding wordt gebruik verschaft van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding en één of meer extra actieve middelen voor het behandelen van vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD). Bij voorkeur worden de één of meer extra actieve middelen gekozen uit de groep bestaande uit: oestrogene receptormodulatoren (bijv. oestrogeenagonisten en/of oestrogeenantagonisten); testosteronvervangingsmiddelen en/of testosteron (Tostrelle) en/of dihydrotestosteron en/of dehydro-epiandrosteron (DHEA) en/of een testosteronimplantaat; oestrogeen, oestrogeen en medroxyprogesteron of medroxyprogesteronacetaat (MPA) (als een combinatie), of een combinatie van oestrogeen en een methyltestosteronhormoonvervanginstherapiemiddel; één of meer dopaminerge middelen; één of meer NPY-(neuropeptide Y)-remmers; één of meer melanocortinereceptormodulatoren of melanocortineversterkers; één of meer NEP-(neutraal endopeptidase)-remmers; één of meer PDE-(fosfodiesterase)-remmers; en één of meer bombesinereceptormodulatoren.

In een ander aspect kunnen de verbindingen volgens de uitvinding worden gebruikt in combinatie met andere middelen voor de behandeling van lagere-urine-wegdisfunctie. Dergelijke andere middelen omvatten: muscarinische acetyl-

cholinereceptorantagonisten zoals tolterodine; alfa-adrenerge receptorantagonisten, in het bijzonder een alfa1-adrenerge receptorantagonist of een alfa2-adrenerge receptorantagonist; alfa-adrenerge receptorantagonisten of gedeeltelijke agonisten, in het bijzonder een alfa1-adrenerge receptorantagonist of gedeeltelijke agonist, of een alfa2-adrenerge receptorantagonist of gedeeltelijke agonist; serotonine en noradrenalineheropnameremmer (SNRI); noradrenalineheropnameremmer (NRI) zoals reboxetine, in de racemische of (S,S)-enantiomere vorm ervan; vanilloïdereceptor-(VR)-antagonisten, zoals capsaïcine; alfa2delta-ligand, zoals gabapentine of pregabaline; beta3-adrenerge receptorantagonisten; 5HT1a-receptorantagonisten of inverse agonisten voor de 5HT1a-receptor; prostanoïdereceptorantagonisten, bijv. EP1-receptorantagonist.

De dosering van het extra farmaceutische middel zal in het algemeen afhankelijk zijn van een aantal factoren waaronder de gezondheid van de patiënt die wordt behandeld, de gewenste mate van behandeling, de aard en soort van bijkomende therapie, indien aanwezig, en de frequentie van behandeling en de gewenste aard van het effect. De bepaling van doseringstrajecten en optimale doseringen voor een bepaalde patiënt is ook goed binnen het vermogen van de vakman met het voordeel van de onderhavige beschrijving.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een werkwijze voor het behandelen van een zoogdier lijdend aan schizofrenie of psychosen, omvattende het toedienen van een verbinding met Formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, in een hoeveelheid die effectief is bij het behandelen van schizofrenie of psychosen, en een antipsychotisch geneesmiddel of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan. De verbinding met Formule I en het antipsychotische geneesmiddel kunnen samen of afzonderlijk, gelijktijdig of op afzonderlijke tussenpozen worden toegediend. Een uitvoeringsvorm van de onderhavige uitvinding verschaft een farmaceutisch preparaat, omvattende een

verbinding met de formule I, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, en een antipsychotisch geneesmiddel of farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

Het antipsychotische geneesmiddel kan, bijvoorbeeld,  
5 Chlorpromazine, Flufenazine, Haloperidol, Loxapine, Mesoridazine, Molindon, Perfenazine, Pimozide, Thioridazine, Thiothixeen, of Trifluoperazine zijn. Deze geneesmiddelen hebben alle een affiniteit voor de dopamine-2-receptor. Het antipsychotische geneesmiddel kan ook bijvoorbeeld  
10 Asenapine, Ziprasidon, Olanzapine, Clozapine, Risperidon, Sertindool, Quetiapine, Aripiprazool of Amisulpride zijn.

De combinaties kunnen leiden tot synergistische werking die een lagere dosis van het atypische antipsychotische middel mogelijk maken om te worden toegediend onder  
15 het bereiken van ten minste hetzelfde psychotrope effect als bereikt met een standaarddosis van het atypische antipsychotische middel. De dosering van het atypische antipsychotische middel kan worden verminderd met ongeveer 25-90%, bijvoorbeeld ongeveer 40-80% en in het algemeen ongeveer  
20 veer 50-70%. De vermindering in vereiste hoeveelheid aan antipsychotisch middel zal afhankelijk zijn van de hoeveelheid van de gegeven verbinding met formule I.

De keuze van de dosering van elk therapeutisch middel is die welke verlichting aan de patiënt kan verschaffen  
25 zoals gemeten door een vermindering of verlichting van symptomen verbonden met de aandoening of kwaal van de patiënt. Zoals algemeen bekend is, hangt de dosering van elk bestanddeel af van verscheidene factoren zoals de kracht van de gekozen specifieke verbinding, de wijze van toediening, de leeftijd en het gewicht van de patiënt, de ernst  
30 van de te behandelen aandoening, en dergelijke. Het bepalen van een dosering is binnen de vaardigheid van de vakman. Tot de mate noodzakelijk voor volledigheid, zijn de synthese van de bestanddelen van de preparaten en doseringen  
35 zoals beschreven in de hierboven vermelde octrooischriften of de Physicians' Desk Reference, 57<sup>e</sup> editie, Thompson, die uitdrukkelijk hierin door verwijzing zijn

opgenomen. Gewenst bevat, als ziprasidon wordt gekozen als het actieve middel, de dagelijkse dosis ongeveer 5 mg tot ongeveer 460 mg. Liever bevat elke dosis van het eerste bestanddeel ongeveer 20 mg tot ongeveer 320 mg van het ziprasidon, en nog liever bevat elke dosis ongeveer 20 mg tot ongeveer 160 mg ziprasidon. Pediatrische doseringen kunnen lager zijn zoals bijvoorbeeld in het traject van ongeveer 0,5 mg tot ongeveer 40 mg per dag. Deze doseringsvorm maakt mogelijk dat de volledige dagelijkse dosering wordt toegediend in bijvoorbeeld één of twee orale doses.

Algemene schetsen van de doseringen voor de atypische antipsychotische middelen, en sommige voorkeursdoseringen, worden hierin verschaft. De lijst is niet bedoeld volledig te zijn maar is slechts een richtlijn voor elk van de gewenste combinaties volgens de onderhavige uitvinding.

Olanzapine: ongeveer 0,25 tot ongeveer 100 mg, eenmaal/dag; bij voorkeur ongeveer 1 tot ongeveer 30 mg, eenmaal/dag; en liefst ongeveer 1 tot ongeveer 25 mg eenmaal/dag; Clozapine: ongeveer 12,5 tot ongeveer 900 mg per dag; bij voorkeur ongeveer 150 tot ongeveer 450 mg per dag; Risperidon: ongeveer 0,25 tot ongeveer 16 mg per dag; bij voorkeur ongeveer 2-8 mg per dag; Sertindool: ongeveer 0,0001 tot ongeveer 1,0 mg/kg per dag; Quetiapine: ongeveer 1,0 tot ongeveer 40 mg/kg eenmaal per dag of in verdeelde doses gegeven; Asenapine: ongeveer 0,005 tot ongeveer 60 mg totaal per dag, gegeven als een enkelvoudige dosis of in verdeelde doses; Paliperidon: ongeveer 0,01 mg/kg tot ongeveer 4 mg/kg lichaamsgewicht, liever ongeveer 0,04 tot ongeveer 2 mg/kg lichaamsgewicht; Bifeprunox.

Een atypisch antipsychotisch middel dat de voorkeur heeft, en dat gebruikt volgens de uitvinding is ziprasidon. Ziprasidon (5-[2-[4-(1,2-benzisothiazool-3-yl)piperazine-3-yl]ethyl]-6-chloorindoline-2-on) is een benzisothiazolylpiperazine atypisch antipsychotisch middel met in vitro activiteit als een 5-HT<sub>1A</sub>-receptorantagonist en een

remmer van serotonine- en norepinefrineheropname (Amerikaans octrooischrift 4.831.031). De postsynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptor is geïmpliceerd in zowel depressieve als angst-aandoeningen (NM Barnes, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999). Orale biobeschikbaarheid van ziprasidon  
 5 genomen met voedsel is ongeveer 60%, halfwaardetijd is ongeveer 6-7 uur, en eiwitbinding is uitgebreid.

Ziprasidon is werkzaam voor de behandeling van patiënten met schizofrenie en schizogemoedsaandoeningen, hard-  
 10 nekkige schizofrenie, cognitieve verslechtering bij schizofrenie, affectieve en angstsymptomen verbonden met schizo-affectieve aandoening en bipolaire aandoening. Het geneesmiddel wordt een veilig en werkzaam atypisch antipsychotisch middel geacht (Charles Caley & Chandra Cooper, 36  
 15 Ann. Pharmacother., 839-51; (2002).

De onderhavige uitvinding is bruikbaar bij het behandelen van mentale aandoeningen en kwalen, waarvan de behandeling wordt vergemakkelijkt door de toediening van ziprasidon. Derhalve heeft de onderhavige uitvinding toe-  
 20 passing waar ziprasidongebruik wordt geïndiceerd zoals bijv. in Amerikaanse octrooischriften 6.245.766; 6.245.765; 6.387.904; 5.312.925; 4.831.031; en Europese EP 0901789 gepubliceerd op 17 maart 1999, die alle hierin door verwijzing zijn opgenomen.

25 Andere atypische antipsychotische middelen die kunnen worden gebruikt omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

Olanzapine, 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperaziny)-10H-thiëno[2,3-b][1,5]benzodiazepine. Olanzapine is een bekende verbinding en wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 5.229.382 als zijnde bruikbaar voor de behandeling van schizofrenie, schizofreniforme aandoening, acute manie, milde angsttoestanden, en psychose. Amerikaans octrooischrift 5.229.382 is hierin door verwijzing in zijn geheel opgenomen;  
 30

35 Clozapine, 8-chloor-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine. Clozapine wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 3.539.573, dat hierin in zijn

geheel door verwijzing is opgenomen. Klinische werkzaamheid bij de behandeling van schizofrenie wordt beschreven (Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988));

Risperidon, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazool-3-yl)-piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidine-4-on. Risperidon en het gebruik ervan bij de behandeling van psychotische aandoeningen wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 4.804.663, dat hierin in zijn geheel door verwijzing is opgenomen;

Sertindool, 1-[2-[4-[5-chloor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indool-3-yl]-1-piperidiny]ethyl]imidazolidine-2-on. Sertindool wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 4.710.500. Het gebruik ervan bij de behandeling van schizofrenie wordt beschreven in Amerikaanse octrooischriften 5.112.838 en 5.238.945. Amerikaanse octrooischriften 4.710.500; 5.112.838; en 5.238.934 zijn hierin in hun geheel door verwijzing opgenomen;

Quetiapine, 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine-11-yl-1-piperaziny]ethoxy]ethanol. Quetiapine en de activiteit ervan in assays die nut aantonen bij de behandeling van schizofrenie worden beschreven in Amerikaans octrooischrift 4.879.288, dat hierin in zijn geheel door verwijzing is opgenomen. Quetiapine wordt in het algemeen toegevend als het (E)-2-buteendioaat (2:1) zout ervan.

Aripiprazool, 7-{4-[4-(2,3-dichloorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-3,4-dihydrocarbostyril of 7-{4-[4-(2,3-dichloorfenyl)-1-piperaziny]butoxy}-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinon. Aripiprazool is een atypisch antipsychotisch middel gebruikt voor de behandeling van schizofrenie en beschreven in Amerikaans octrooischrift 4.734.416 en Amerikaans octrooischrift 5.006.528, die hierin in hun geheel door verwijzing zijn opgenomen.

Amisulpride, dat wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 4.401.822. Amerikaans octrooischrift 4.401.822 is hierin in zijn geheel opgenomen.

Asenapine, trans-5-chloor-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrool. Bereiding

en gebruik van asenapine wordt beschreven in Amerikaanse octrooischriften 4.145.434 en 5.763.476, waarvan de gehele inhoud hierin door verwijzing is opgenomen.

Paliperidon, 3-[2-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazool-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-on. Bereiding en gebruik van paliperidon wordt bijvoorbeeld beschreven in Amerikaanse octrooischriften 6.320.048; 5.158.952; en 5.254.556, waarvan de gehele inhoud hierin door verwijzing is opgenomen.

Bifeprunox, 2-[4-[4-(5-fluor-1H-indool-3-yl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridiny]butyl]-1H-isoindool-1,3(2H)-dion. Bereiding en gebruik van bifeprunox wordt beschreven in Amerikaans octrooischrift 6.225.312, dat hierin in zijn geheel is opgenomen.

Een voorkeurscombinatie is ziprasidon met een verbinding met Formule I of farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan volgens de onderhavige uitvinding.

De onderhavige uitvinding omvat elk van de volgende verbindingen, alsmede farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen, en solvaten of hydraten van de verbindingen of zouten:

(7S)-7-[(2,5-difluorbenzyl)oxy]-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(3-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2-chloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

3-[(7S)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxymethyl]benzonitril;

(7S)-7-[(2,5-difluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2,5-dichloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2-chloor-5-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2-methyl-5-chloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(5-fluor-2-methyl-benzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

5 4-methyl-3-[( (7S)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy)methyl]benzonitril;

(7S)-7-(2-chloorfenoxo)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

10 (7S)-7-(3-chloorfenoxo)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

3-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]benzonitril;

15 3-[( (7R)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]benzonitril;

(7R)-7-(3,5-difluorfenoxo)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

20 (7S)-7-[(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yl)oxy]-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(1-naftyloxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

25 5-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]isochinoline;

8-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]chinoline;

8-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]chinoline-2-carbonitril;

30 4-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]-1,3-benzoxazool;

7-(2-chloorfenoxo)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

35 (7S)-7-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

- (7S)-7-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-  
 [(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta-  
 [b]pyridine;
- 4-{[(7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta-  
 5 [b]pyridine-7-yl]oxy}isochinoline;
- 8-(2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahy-  
 drochinoline;
- (8S)-8-(3-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-te-  
 trahydrochinoline;
- 10 3-{[(8R)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoli-  
 ne-8-yl]oxy}benzonitril
- 3-{[(8S)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoli-  
 ne-8-yl]oxy}benzonitril
- (8S)-8-(5-fluor-2-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-  
 15 5,6,7,8-tetrahydrochinoline;
- (8S)-8-(2-chloor-5-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-  
 5,6,7,8-tetrahydrochinoline;
- (8S)-8-(3,5-difluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-  
 tetrahydrochinoline; en
- 20 (8S)-8-(3-chloor-2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-  
 5,6,7,8-tetrahydrochinoline;
- (8S)-8-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-piperazine-  
 1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;
- (8S)-8-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-pi-  
 25 perazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;
- (8S)-8-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-  
 [(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydrochinoli-  
 ne;
- 3-Chloor-7(S)-(2,5-difluorbenzyloxy)-2-(2-(R)-methyl-  
 30 piperazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine;
- 3-Chloor-7-(5-fluor-2-methylbenzyloxy)-2-(2-methylpi-  
 perazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine;
- 3-[3-Chloor-2-(2-methylpiperazine-1-yl)-6,7-dihydro-  
 5H-[1]-pyridine-7-yloxymethyl]-4-methylbenzonitril;
- 35 3-Chloor-8-(2,3-dichloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-  
 5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(5-fluor-2-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

5 3-Chloor-8-(3,5-difluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(3-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

10 3-Chloor-8-(3-chloor-2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-7-(2-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine; en

3-Chloor-7-(3-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine.

15 Uitvoeringsvormen van de onderhavige uitvinding worden geïllustreerd door de volgende Voorbeelden. Er dient echter te worden begrepen, dat de uitvoeringsvormen van de uitvinding niet zijn beperkt tot de specifieke details van deze Voorbeelden, omdat andere variaties daarvan bekend  
20 zullen zijn, of duidelijk in het licht van de onderhavige beschrijving, voor de vakman.

#### VOORBEELDEN

Tenzij anderszins gespecificeerd, zijn uitgangsmaterialen in het algemeen verkrijgbaar bij commerciële bronnen zoals Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster  
25 Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Engeland), Tyger Scientific (Princeton, NJ), en AstraZeneca  
30 Pharmaceuticals (Londen, Engeland).

#### Algemene experimentele procedures

NMR-spectra werden opgenomen op een Varian Unity™ 400 (verkrijgbaar bij Varian Inc., Palo Alto, CA) bij kamer-  
35 temperatuur bij 400 MHz voor proton. Chemische verschuivingen worden uitgedrukt in delen per miljoen ( $\delta$ ) ten opzichte van restoplosmiddel als een inwendige referentie.

De piekvormen worden als volgt aangeduid: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, kwartet; m, multiplet; br s, breed singlet; 2s, twee singletten. Atmosferische druk chemische ionisatie massaspectra (APCI) werden verkregen op een  
5 Fisons™ Platform II spectrometer (dragergas: acetonitril: verkrijgbaar bij Micromass Ltd, Manchester, Engeland). Chemische ionisatie massaspectra (CI) werden verkregen op een Hewlett-Packard™ 5989 instrument (ammoniakionisatie, PBMS: verkrijgbaar bij Hewlett-Packard Company, Palo Alto,  
10 CA). Electrospray ionisatie massaspectra (ES) werden verkregen op een Waters™ ZMD instrument (dragergas: acetonitril: verkrijgbaar bij Waters Corp., Milford, MA). Waar de intensiteit van chloor- of broom-bevattende ionen worden beschreven, werd de verwachte intensiteitsverhouding waargenomen (ongeveer 3:1 voor  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -bevattende ionen en 1:1 voor  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -bevattende ionen) en wordt slechts de intensiteit van het ion met lagere massa gegeven. In sommige gevallen worden slechts representatieve  $^1\text{H}$  NMR-pieken gegeven. MS-pieken worden gerapporteerd voor alle voorbeelden. Optische rotaties werden bepaald op een PerkinElmer™ 241 polarimeter (verkrijgbaar bij PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) met gebruik van de natrium D-lijn ( $\lambda = 589$  nm) bij de aangegeven temperatuur en worden als volgt gerapporteerd  $[\alpha]_D^{\text{temp}}$ , concentratie ( $c = \text{g}/100 \text{ ml}$ ), en oplosmiddel.  
25

Kolomchromatografie werd uitgevoerd met hetzij Baker™ silicagel (40  $\mu\text{m}$ ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) hetzij Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) in glazen kolommen of in Flash 40 Biotage™ kolommen (ISC, Inc., Shelton, CT) onder lage stikstofdruk).  
30

Preparatieve dunnelaagchromatografie werd uitgevoerd met gebruik van Analtech silicagel GF met UV254 indicator (Analtech Inc., Newark, DE) 20 cm x 20 cm x 1 mm platen. Indien noodzakelijk worden meervoudige platen gebruikt. Na elueren van de platen met het aangegeven oplosmiddel,  
35 wordt de gewenste band gemarkeerd onder UV-licht, en afge-

schraapt. Het gewenste product wordt van de silica geëxtraheerd met gebruik van het aangeduide oplosmiddel.

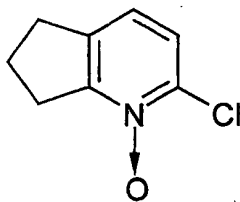
Racemische verbindingen of enantio-verrijkte verbindingen werden gescheiden op een Chiralpak™ AD kolom (afmeting 4,6 mm x 25 cm). Chiralpak™ AD kolommen zijn verkrijgbaar bij Daicel™.

Zoals hierin gebruikt, hebben de volgende acroniemen de overeenkomstige betekenissen.

- TFA - trifluorazijnzuur
- 10 THF - tetrahydrofuran
- TLC - dunnelaagchromatografie
- DMF - dimethylformamide
- BOC - tert-butoxycarbonyl
- dba - dibenz[a,h]antraceen
- 15 BINAP - 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
- DEAD - diethylazodicarboxylaet

#### Bereiding van tussenproducten

- 20 Bereiding van tussenproduct 2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-N-oxide (I-1a):



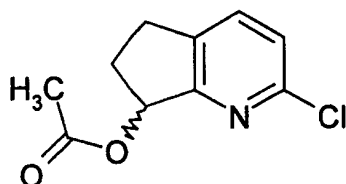
(I-1a)

- 25 Een oplossing van m-chloorperbenzoëzuur 70% (520,9 mg, 2,113 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werd druppelsgewijs toegevoegd aan een roerende oplossing van 2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (295 mg, 1,921 mmol) in 3 ml
- 30 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en de resulterende oplossing liet men gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd geblust met een verzadigde waterige oplossing van NaHCO<sub>3</sub> en de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-laag werd afgescheiden. De waterige fase werd

vervolgens geëxtraheerd met  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x), en de gecombineerde organische extracten werden gewassen met pekkel en vervolgens gedroogd boven watervrije  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Na verwijderen van oplosmiddel bij verminderde druk werd het residu gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 70% EtOAc/hexaan) en leverde de titelverbinding (I-1a).

MS berekend = 169,91, MS+1 waargenomen = 170,0

10 Bereiding van tussenproduct 2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-ylacetaat (I-1b):



(I-1b)

15 In een rondbodemkolf uitgerust met een koeler werd tussenproduct (I-1a: 249,7 mg, 1,472 mmol) opgelost in 6 ml azijnzuuranhydride en gedurende de nacht verwarmd tot 110°C. Het reactiemengsel liet men afkoelen en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd. Het resulterende residu werd opgelost in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en achtereenvolgens  
20 gewassen met verzadigde waterige oplossing van  $\text{NaHCO}_3$  (2x) en pekkel (1x). Na drogen boven watervrij  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  werd de oplossing onder verminderde druk verwijderd en gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 20%  
25 EtOAc/hexaan) en leverde de titelverbinding (I-1b).

MS berekend = 211,65, MS+1 waargenomen = 212,0

Racemisch acetaat werd gescheiden op kolom Chiralpak AS (afmeting 4,6 mm x 25 cm). De mobiele fase bevatte 85% heptaan en 15% EtOH zonder modifier. Het debiet werd  
30 ingesteld op 1 ml/minuut.

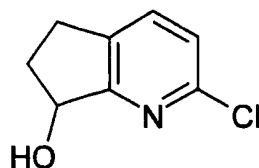
7(S)-2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-ylacetaat:

MS berekend = 211,65, MS+1 waargenomen = 212,0

7(R)-2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-ylacetaat:

MS berekend = 211,65, MS+1 waargenomen = 212,0

5 Bereiding van tussenproduct 2-chloor-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-ol (I-1c):



(I-1c)

10

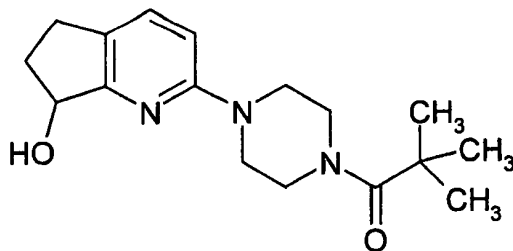
Aan een oplossing van tussenproduct I-1b (233,6 mg, 1,104 mmol) in 3,7 ml methanol werd een 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> waterige oplossing (366 mg, 2,649 mmol, 3,7 ml H<sub>2</sub>O) toegevoegd en het mengsel liet men gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd geëxtraheerd met CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x), gewassen met pekkel en gedroogd boven watervrij MgSO<sub>4</sub>. Na verwijderen van oplosmiddel onder verminderde druk werd het residu gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëlueerd met 25% EtOAc/hexaan) en leverde de ti-

20

telverbinding (I-1c).

MS berekend = 169,91, MS+1 waargenomen = 170,0

25 Bereiding van tussenproduct 2-[4-(2,2-dimethylpropanoyl)-piperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-ol (I-1d):



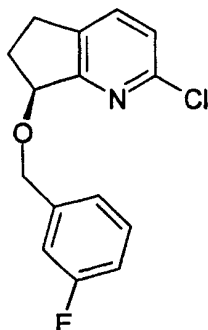
(I-1d)

Tussenproduct I-1c (163,0 mg, 0,961 mmol), piperazine-1-carbonzuur-tert-butylester (232,6 mg, 1,249 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (17,6 mg, 0,0192 mmol), BINAP (23,9 mg, 0,0384 mmol) en natrium-t-butoxide (129,3 mg, 1,346 mmol) werd  
 5 toegevoegd aan een voorgedroogde reactiefles onder een stikstofatmosfeer. Na oplossen in 3 ml watervrij toluen werd het reactiemengsel gedurende de nacht geroerd en verwarmd tot 80°C. Na afkoelen werd de reactie gefiltreerd door celite, gewassen met EtOAc, en werd het oplosmiddel  
 10 onder vacuüm verwijderd. Het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 40% EtOAc/hexaan) en leverde 100 mg (14,8% opbrengst voor 4-staps synthese) van de titelverbinding (I-1d).

MS berekend = 319,41, MS+1 waargenomen = 320,2

15

Bereiding van tussenproduct (7S)-2-chloor-7-[(3-fluorbenzyl)oxy]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (I-2a):



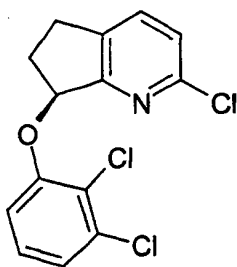
20

(I-2a)

Het (S)-enantiomeer van tussenproduct I-1c (30,0 mg, 0,177 mmol), 1-broommethyl-3-fluorbenzeen (57 mg, 0,301 mol), natriumhydride 60% (28 mg, 0,707 mmol), en tetrabutylammoniumjodide (0,7 mg,  $1,77 \times 10^{-3}$  mmol) werd toegevoegd aan een vooraf gedroogde fles onder  $\text{N}_2$ -atmosfeer. De reagentia werden vervolgens opgelost in 2 ml water vrije DMF en gedurende de nacht bij kamertemperatuur geroerd. Water werd aan het reactiemengsel toegevoegd en vervolgens  
 25 geëxtraheerd met EtOAc (3x). De gecombineerde organische extracten werden achtereenvolgens gewassen met  $\text{H}_2\text{O}$  (2x) en  
 30

pekel (1x), en vervolgens gedroogd boven watervrij  $\text{MgSO}_4$ . Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 20 EtOAc/hexaan) en leverde de titelverbinding (I-2a). Het (S)-enantiomeer van Tussenproduct I-1c gebruikt om deze verbinding te synthetiseren werd verkregen zoals beschreven in de bereiding van I-1c, alsmede het uitgangsmateriaal het (S)-enantiomeer van Tussenproduct I-1b was, dat werd verkregen zoals beschreven in de bereiding van I-1b.

Bereiding van tussenproduct (7S)-2-chloor-7-(2,3-dichloorfenoxy)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (I-3a):



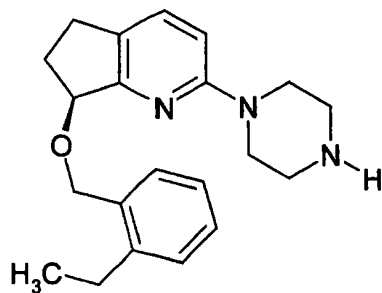
(I-3a)

Het (R)-enantiomeer van Tussenproduct I-1c (30,0 mg, 0,177 mmol) en 2,3-dichloorfenol (57,7 mg, 0,354 mmol) werden opgelost in 2 ml water vrije THF in een vooraf gedroogde reactiefles onder een  $\text{N}_2$ -atmosfeer. Polymeer gebonden trifenylfosfine (154 mg, 2,3 mmol/g geladen, 0,354 mmol) werd toegevoegd en men liet het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur roeren. Het reactiemengsel werd vervolgens afgekoeld tot  $0^\circ\text{C}$ , DEAD (40% in toluen, 161  $\mu\text{l}$ , 0,354 mmol) werd ingebracht, en men liet dit vervolgens gedurende de nacht kamertemperatuur bereiken. De hars werd afgefiltreerd gewassen met THF, het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 30% EtOAc/hexaan) en leverde de titelverbinding (I-3a). MS berekend = 314,60, MS+1 waargenomen = 314,1

Voorbeeld 1 illustreert de bereiding van verbindingen met Formule (I) waar m 1 is, n 1 is en R<sup>2</sup> waterstof is.

#### Voorbeeld 1

- 5 Bereiding van (7S)-7-[(2-ethylbenzyl)oxy-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (1A-1):



1A-1

10

Tussenproduct (S)-I-1d (25,0 mg, 0,0783 mmol), 1-broommethyl-2-ethyl-benzeen (26,5 mg, 0,133 mmol), natriumhydride 60% (12,5 mg, 0,313 mmol), en tetrabutylammoniumjodide (0,29 mg,  $7,83 \times 10^{-4}$  mmol) werd toegevoegd aan een vooraf gedroogde fles onder een N<sub>2</sub>-atmosfeer. De reagentia werden opgelost in 0,6 ml watervrije DMF en het reactiemengsel werd bij kamertemperatuur gedurende het weekeinde geroerd. Water werd aan het mengsel toegevoegd en vervolgens geëxtraheerd met EtOAc (3x). De gecombineerde organische extracten werden achtereenvolgens gewassen met H<sub>2</sub>O (2x) en pekkel (1x). Na drogen boven watervrij MgSO<sub>4</sub> werd het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd en werd het residu gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 20% EtOAc/hexaan) en leverde BOC-beschermd (7S)-7-[(2-ethylbenzyl)oxy-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine.

Trifluorazijnzuur (52,3 µl, 0,679 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van de BOC-beschermd verbinding van hierboven (29,7 mg, 0,0679 mmol) in 1,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en men liet het mengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij

30

werd geëluëerd met 10% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) om 19,3 mg (73,0% voor 2-staps synthese) van de titelverbinding (1A-1) te geven.

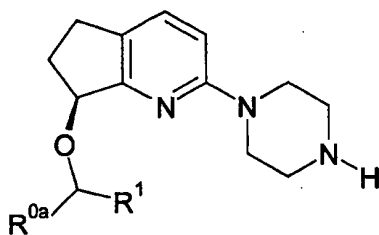
MS berekend = 337,47, MS+1 waargenomen = 338,2

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): d 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21-7,09 (m, 3H), 6,70 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,14 (t, 3H).

10 De verbindingen vermeld in Tabellen 1A, 1B en 1C hieronder werden bereid met gebruik van procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van Verbinding 1A-1 met gebruik van de geschikte uitgangsmaterialen die commercieel verkrijgbaar zijn, bereid met gebruik van  
15 de vakman bekende bereidingen, of bereid op een wijze analoog aan routes hierboven beschreven voor andere tussenproducten. Voor die verbindingen die werden bereid uit een racemisch tussenproduct, werd de racemische verbinding of enantio-verrijkte verbinding gescheiden op kolom Chiralpak  
20 AD (afmeting 4,6 mm x 25 cm). Mobiele fase bevatte heptaan en EtOH met TFA als modifier. Het debiet werd ingesteld op 1 ml/min.

Tabel 1A

25

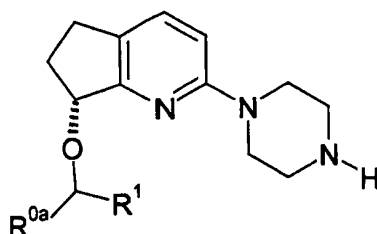


| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup> | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|----------------|-------------|-------------------|
| 1A-1      | H               | 2-ethylfenyl   | 337,47      | 338,2             |
| 1A-2      | H               | fenyl          | 309,41      | 310,2             |
| 1A-3      | H               | naftaleen-1-yl | 359,47      | 360,2             |
| 1A-4      | H               | chinoline-5-yl | 360,46      | 361,1             |
| 1A-5      | H               | chinoline-8-yl | 360,46      | 361,1             |

| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup>                               | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|----------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 1A-6      | H               | 2-chloorfenyl                                | 343,86      | 344,1             |
| 1A-7      | H               | 3-chloorfenyl                                | 343,86      | 344,1             |
| 1A-8      | H               | 2-fluorfenyl                                 | 327,40      | 328,2             |
| 1A-9      | H               | 3-fluorfenyl                                 | 327,40      | 328,2             |
| 1A-10     | H               | 3-broomfenyl                                 | 388,31      | 389,9             |
| 1A-11     | H               | 2-methylfenyl                                | 323,44      | 342,4             |
| 1A-12     | H               | 3-methylfenyl                                | 323,44      | 342,2             |
| 1A-13     | H               | 2-isopropylfenyl                             | 351,49      | 352,1             |
| 1A-14     | H               | 2-trifluormethylfenyl                        | 377,41      | 378,2             |
| 1A-15     | H               | 3-trifluormethylfenyl                        | 377,41      | 378,2             |
| 1A-16     | H               | 2-cyaanfenyl                                 | 334,42      | 335,2             |
| 1A-17     | H               | 3-cyaanfenyl                                 | 334,42      | 335,2             |
| 1A-18     | H               | 2-trifluormethoxyfenyl                       | 393,41      | 394,2             |
| 1A-19     | H               | 2-trifluormethoxyfenyl                       | 393,41      | 394,2             |
| 1A-20     | H               | 2-(2-fluormethyl) fenyl                      | 375,42      | 376,2             |
| 1A-21     | H               | 3-(2-fluormethyl) fenyl                      | 375,42      | 376,2             |
| 1A-22     | H               | 3-fenoxyfenyl                                | 401,51      | 402,3             |
| 1A-23     | H               | 3-benzyloxyfenyl                             | 415,53      | 416,2             |
| 1A-24     | H               | 3-(p-fluorfenoxy) fenyl                      | 419,50      | 420,2             |
| 1A-25     | H               | 3-(trifluormethylthio) fenyl                 | 409,47      | 410,1             |
| 1A-26     | H               | bifenyl-2-yl                                 | 385,51      | 386,2             |
| 1A-27     | H               | 4'-(trifluormethyl)bifenyl-2-yl              | 453,51      | 454,2             |
| 1A-28     | H               | 3-(6-broom-2-chloorpyrimidine-4-amino) fenyl | 515,84      | 515,1             |
| 1A-29     | H               | 4-(N-methyl(methaansulfonamido)) fenyl       | 416,54      | 417,2             |
| 1A-30     | H               | 2-(2,2,2-trifluoraceetamido)-fenyl           | 420,43      | 421,2             |
| 1A-31     | H               | pyrazool-1-ylfenyl                           | 375,47      | 376,2             |
| 1A-32     | H               | [1,2,4]triazool-1-ylfenyl                    | 376,46      | 377,2             |
| 1A-33     | H               | 3-benzamido                                  | 352,44      | 353,2             |
| 1A-34     | H               | 3-(N-methylbenzamido)                        | 366,46      | 367,2             |
| 1A-35     | H               | 2,4-difluorfenyl                             | 345,39      | 346,2             |
| 1A-36     | H               | 2,3-difluorfenyl                             | 345,39      | 346,2             |
| 1A-37     | H               | 2,5-difluorfenyl                             | 345,39      | 346,0             |
| 1A-38     | H               | 3,5-difluorfenyl                             | 345,39      | 346,2             |
| 1A-39     | H               | 2,6-difluorfenyl                             | 345,39      | 346,2             |
| 1A-40     | H               | 2,5-dichloorfenyl                            | 378,30      | 378,1             |
| 1A-41     | H               | 2,6-dichloorfenyl                            | 378,30      | 378,1             |
| 1A-42     | H               | 2,3-dichloorfenyl                            | 378,30      | 378,1             |
| 1A-43     | H               | 2-chloor-6-fluorfenyl                        | 361,85      | 362,1             |
| 1A-44     | H               | 3-chloor-2-fluorfenyl                        | 361,85      | 362,4             |

| Voorbeeld | R <sup>0a</sup>    | R <sup>1</sup>                          | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|--------------------|-----------------------------------------|-------------|-------------------|
| 1A-45     | H                  | 2,3-dimethylfenyl                       | 337,46      | 338,2             |
| 1A-46     | H                  | 2,6-dimethylfenyl                       | 337,46      | 338,2             |
| 1A-47     | H                  | 3,5-dimethylfenyl                       | 337,46      | 338,2             |
| 1A-48     | H                  | 3,5-bis-trifluormethylfenyl             | 445,41      | 446,1             |
| 1A-49     | H                  | 2,5-bis-trifluormethylfenyl             | 445,41      | 446,1             |
| 1A-50     | H                  | 3,5-dimethoxyfenyl                      | 369,46      | 370,2             |
| 1A-51     | H                  | 2,3-dimethoxyfenyl                      | 369,46      | 370,2             |
| 1A-52     | H                  | 3-fluor-5-methylfenyl                   | 341,43      | 342,2             |
| 1A-53     | H                  | 2-fluor-3-methylfenyl                   | 341,43      | 342,0             |
| 1A-54     | H                  | 5-fluor-2-methylfenyl                   | 341,43      | 342,2             |
| 1A-55     | H                  | 3-fluor-2-methylfenyl                   | 341,43      | 342,2             |
| 1A-56     | H                  | 5-chloor-2-methylfenyl                  | 357,88      | 358,2             |
| 1A-57     | H                  | 5-fluor-2-trifluormethylfenyl           | 395,40      | 396,2             |
| 1A-58     | H                  | 2-fluor-6-trifluormethylfenyl           | 395,40      | 396,2             |
| 1A-59     | H                  | 5-fluor-3-trifluormethylfenyl           | 395,40      | 396,2             |
| 1A-60     | H                  | 3-fluor-2-trifluormethylfenyl           | 395,40      | 396,2             |
| 1A-61     | H                  | 2-chloor-5-trifluormethylfenyl          | 411,85      | 412,1             |
| 1A-62     | H                  | 2-chloor-5-methoxyfenyl                 | 373,88      | 374,1             |
| 1A-63     | H                  | 2-methoxy-5-acetylfenyl                 | 381,47      | 382,2             |
| 1A-64     | H                  | 4'-chloor-4-methoxybifenyl              | 449,98      | 450,2             |
| 1A-65     | H                  | 2,3,5-trifluorfenyl                     | 363,38      | 364,1             |
| 1A-66     | H                  | 2-chloor-3,6-difluorfenyl               | 379,84      | 380,1             |
| 1A-67     | H                  | 2-ethyl-3,5-difluorfenyl                | 373,44      | 374,1             |
| 1A-68     | H                  | 2-methyl-3,5-difluorfenyl               | 359,42      | 360,2             |
| 1A-69     | H                  | 6-fluor-4H-benzo[1,3]dioxine-8-yl       | 385,44      | 386,2             |
| 1A-70     | H                  | 6,7-dichloor-4H-benzo[1,3]-dioxine-8-yl | 436,34      | 436,1             |
| 1A-71     | CH <sub>3</sub>    | 2-chloorfenyl                           | 357,88      | 358,0             |
| 1A-72     | (S)CH <sub>3</sub> | 2-chloorfenyl                           | 357,88      | 358,0             |
| 1A-73     | (R)CH <sub>3</sub> | 2-chloorfenyl                           | 357,88      | 358,0             |
| 1A-74     | CH <sub>3</sub>    | 3-chloorfenyl                           | 357,88      | 358,0             |
| 1A-75     | CH <sub>3</sub>    | 2-fluorfenyl                            | 341,43      | 342,1             |
| 1A-76     | CH <sub>3</sub>    | 3-fluorfenyl                            | 341,43      | 342,1             |
| 1A-77     | CH <sub>3</sub>    | 2-methylfenyl                           | 337,46      | 338,1             |
| 1A-78     | CH <sub>3</sub>    | 2-methylfenyl                           | 337,46      | 338,1             |
| 1A-79     | H                  | pyridine-3-yl                           | 310,40      | 311,2             |
| 1A-80     | H                  | pyridine-6-yl                           | 310,40      | 311,2             |
| 1A-81     | H                  | 3,5-dimethylisoxazool-4-yl              | 328,41      | 329,2             |
| 1A-82     | H                  | 6-chloorpyridine-3-yl                   | 344,84      | 345,1             |
| 1A-83     | H                  | 3-methylpyridine-2-yl                   | 324,43      | 325,2             |
| 1A-84     | H                  | 3-(N-morfoline-4-ylbenzamido)           | 437,54      | 438,2             |

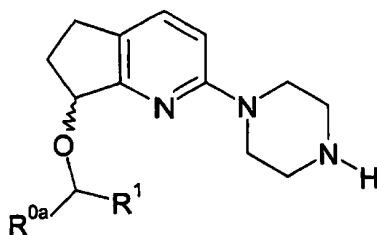
Tabel 1B



| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup> | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|----------------|-------------|-------------------|
| 1B-1      | CH <sub>3</sub> | 3-chloorfenyl  | 357,88      | 358,4             |
| 1B-2      | CH <sub>3</sub> | 2-chloorfenyl  | 357,88      | 358,4             |

5

Tabel 1C



| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup> | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|----------------|-------------|-------------------|
| 1C-1      | H               | 2-chloorfenyl  | 343,86      | 344,1             |
| 1C-2      | H               | 2-chloorfenyl  | 343,86      | 344,1             |
| 1C-3      | H               | 2-chloorfenyl  | 343,86      | 344,1             |
| 1C-4      | H               | 2-fluorfenyl   | 419,5-      | 420,2             |
| 1C-5      | H               | 2-broomfenyl   | 388,31      | 389,9             |
| 1C-6      | H               | 2-cyaanfenyl   | 334,42      | 335,2             |
| 1C-7      | H               | 3-cyaanfenyl   | 334,42      | 335,1             |
| 1C-8      | H               | 4-cyaanfenyl   | 334,42      | 335,1             |
| 1C-9      | H               | 2-methoxyfenyl | 339,44      | 340,4             |

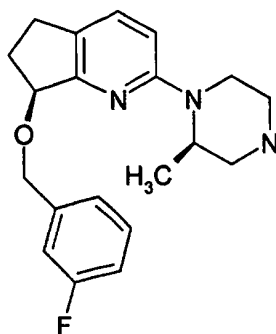
10

Voorbeeld 2 illustreert de bereiding van verbindingen met Formule (I) waarin m 1 is, n 1 is en R<sup>2</sup> methyl is.

Voorbeeld 2

Bereiding van (7S)-7-[(3-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (2A-1):

5



2A-1

Tussenproduct I-2a (47,1 mg, 0,169 mmol), (R)-3-methylpiperazine-1-carbonzuur-tert-butylester (43,9 mg, 0,220 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3,1 mg,  $3,38 \times 10^{-3}$  mmol), BINAP (4,2 mg,  $6,76 \times 10^{-3}$  mmol) en natrium-t-butoxide (21,1 mg, 0,220 mmol) werden toegevoegd aan een vooraf gedroogde reactiefles onder  $\text{N}_2$ -atmosfeer. De reagentia werden vervolgens opgelost in 2 ml watervrije toluen en men liet deze gedurende de nacht roeren bij reflux. Het reactiemengsel liet men afkoelen en dit werd vervolgens gefiltreerd door celite waarbij werd gewassen met EtOAc. Het oplosmiddel werd vervolgens onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 33% EtOAc/hexaan) en leverde BOC-beschermd (7S)-7-[(3-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine.

Trifluorazijnzuur (150  $\mu\text{l}$ ) werd toegevoegd aan een oplossing van de BOC-beschermd verbinding van hierboven (36,8 mg, 0,0833 mmol) in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en men liet het reactiemengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Na verwijderen van de gewenste band van de plaat, werd deze geroerd in een oplossing van

10% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> om elk product in TFA-zout-toestand te neutraliseren. De titelverbinding (2A-1) werd geïsoleerd en 22,8 mg (37,7% voor 3-staps synthese).

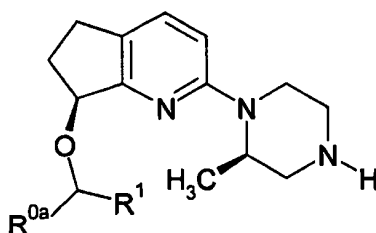
MS berekend = 341,43, MS+1 waargenomen = 342,0

5        <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): d 7,47 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (dt, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,20-3,04 (m, 5H), 2,94-2,88 (m, 3H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,34-2,38 (m, 1H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

10        De verbindingen vermeld in Tabellen 2A en 2B hieronder werden bereid met gebruik van procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van Verbinding 2A-1 met gebruik van de geschikte uitgangsmaterialen die commercieel verkrijgbaar zijn, bereid met gebruik van de  
15        vakman algemeen bekende bereidingen, of bereid op een wijze analoog aan routes hierboven beschreven voor andere tussenproducten. Voor die verbindingen die werden bereid uit een racemisch tussenproduct, werd de racemische verbinding of enantio-verrijkte verbinding gescheiden op kolom Chiralpak AD (afmeting 4,6 mm × 25 cm). Mobiele fase bevatte heptaan en EtOH met TFA als modifier. Het debiet werd ingesteld op 1 ml/min.

Tabel 2A

25



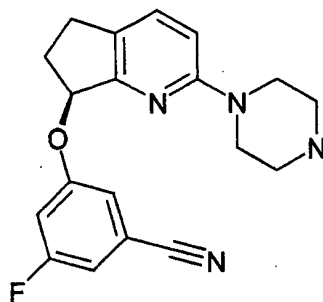
| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup>         | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|------------------------|-------------|-------------------|
| 2A-1      | H               | 3-fluorfenyl           | 341,43      | 342,0             |
| 2A-2      | H               | 2-chloorfenyl          | 357,88      | 358,0             |
| 2A-3      | H               | 2-cyaanfenyl           | 348,45      | 349,0             |
| 2A-4      | H               | 3-cyaanfenyl           | 348,45      | 349,0             |
| 2A-5      | H               | 2-trifluormethyl-fenyl | 391,43      | 392,0             |

| Voorbeeld | R <sup>0a</sup> | R <sup>1</sup>                 | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-----------------|--------------------------------|-------------|-------------------|
| 2A-6      | H               | 2,5-difluorfenyl               | 359,42      | 360,1             |
| 2A-7      | H               | 2,5-dichloorfenyl              | 392,33      | 391,9             |
| 2A-8      | H               | 2-chloor-5-fluorfenyl          | 375,87      | 376,2             |
| 2A-9      | H               | 5-fluor-2-methylfenyl          | 355,45      | 356,3             |
| 2A-10     | H               | 5-chloor-2-methylfenyl         | 371,91      | 372,0             |
| 2A-11     | H               | 2-fluor-5-trifluormethylfenyl  | 409,42      | 410,0             |
| 2A-12     | H               | 5-fluor-2-trifluormethylfenyl  | 409,42      | 410,0             |
| 2A-13     | H               | 2-chloor-5-trifluormethylfenyl | 425,88      | 426,0             |
| 2A-14     | H               | 2-fluorfenyl                   | 341,43      | 342               |
| 2A-15     | H               | 3-chloorfenyl                  | 357,88      | 358               |
| 2A-16     | H               | 2-fluor-5-chloorfenyl          | 375,87      | 376,2             |
| 2A-17     | H               | 2-fluor-5-cyaanfenyl           | 366,43      | 367               |
| 2A-18     | H               | 2-methyl-5-cyaanfenyl          | 362,47      | 363               |

Voorbeeld 3 illustreert de bereiding van verbindingen met Formule (I) waarin m 1 is, n 0 is en R<sup>2</sup> waterstof is.

### 5 Voorbeeld 3

Bereiding van 3-fluor-5{[(7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy}benzonitril (3A-1):



10

3A-1

Tussenproduct (R)-I-1d (20,0 mg, 0,0626 mmol) en 3-fluor-5-hydroxy-benzonitril (17,1 mg, 0,125) werd opgelost in 1 ml watervrije THF in een vooraf gedroogde reactiefles onder N<sub>2</sub>-atmosfeer. Polymeer gebonden trifenylfosfine (57,1 mg, 2,19 mmol/g geladen 0,125 mmol) werd vervolgens toegevoegd en men liet het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur roeren. De reactie werd afgekoeld tot 0°C,

DEAD (40% in toluen, 56,8  $\mu$ l, 0,125 mmol) werd toegevoegd, en het reactiemengsel liet men gedurende de nacht kamertemperatuur bereiken. De hars werd afgefiltreerd was-  
send met THF, het oplossing onder vacuüm verwijderd, en  
5 vervolgens werd het residu gezuiverd met preparatieve  
(waarbij werd geëluëerd met TLC 20%, EtOAc/hexaan) en le-  
verde het BOC-beschermde 3-fluor-5{[(7S)-2-piperazine-1-  
yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy}benzoni-  
tril.

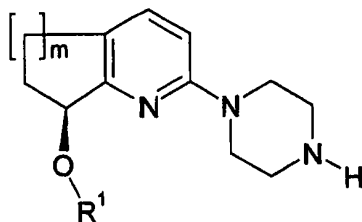
10 Trifluorazijnzuur (24,6  $\mu$ l), 0,0319 mmol) werd toege-  
voegd aan een oplossing van de BOC-beschermde verbinding  
van hierboven (14,0 mg, 0,0319 mmol) in 0,5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en  
het mengsel werd gedurende de nacht geroerd bij kamertem-  
peratuur. Het reactieoplosmiddel werd onder vacuüm verwij-  
15 derd en het resulterende residu werd gezuiverd met prepa-  
ratieve TLC (waarbij werd geëluëerd met 10% MeOH, 1%  
 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en gaf 11,4 mg van de titelverbinding 3A-1  
(53,8% voor 2-staps synthese).

MS berekend = 338,39, MS+1 waargenomen = 339,2

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, 1H),  
7,31 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,77 (d, 1H),  
5,65 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,93 (m, 4H),  
2,80 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

De verbindingen vermeld in Tabellen 3A, 3B en 3C  
25 hieronder werden bereid met gebruik van procedures analoog  
aan die hierboven beschreven voor de synthese van Verbin-  
ding 3A-1 met gebruik van de geschikte uitgangsmaterialen  
die commercieel verkrijgbaar zijn, bereid met gebruik van  
aan de vakman algemeen bekende bereidingen, of bereid op  
30 een wijze analoog aan routes hierboven beschreven voor an-  
dere tussenproducten. Voor die verbindingen die werden be-  
reid uit een racemisch tussenproduct, werd de racemische  
verbinding of enantio-verrijkte verbinding gescheiden op  
kolom Chiralpak AD (afmeting 4,6 mm  $\times$  25 cm). Mobiele fase  
35 bevatte heptaan en EtOH met TFA als modifier. Het de-  
biet werd ingesteld op 1 ml/min.

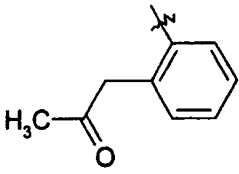
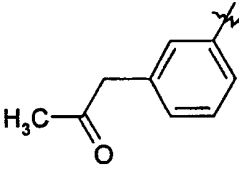
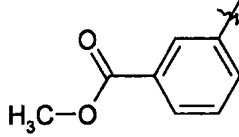
Tabel 3A

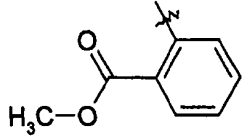
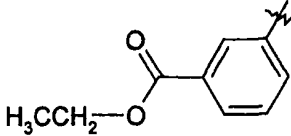
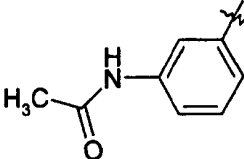
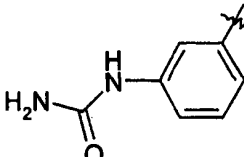
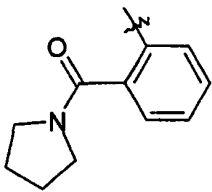


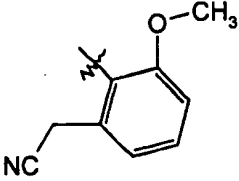
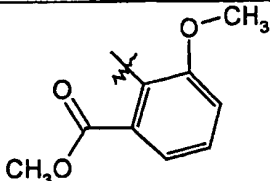
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>           | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|--------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-1      | 1 | 3-fluor-5-benzonitril    | 338,39      | 339,2             |
| 3A-2      | 1 | 2-chloorfenyl            | 329,83      | 330,1             |
| 3A-3      | 1 | 3-chloorfenyl            | 329,83      | 330,1             |
| 3A-4      | 1 | 4-chloorfenyl            | 329,83      | 330,1             |
| 3A-5      | 1 | 2-fluorfenyl             | 313,37      | 314,1             |
| 3A-6      | 1 | 3-fluorfenyl             | 313,37      | 314,1             |
| 3A-7      | 1 | 4-fluorfenyl             | 313,37      | 314,1             |
| 3A-8      | 1 | 2-methylfenyl            | 309,41      | 310,1             |
| 3A-9      | 1 | 2-ethylfenyl             | 323,44      | 324,2             |
| 3A-10     | 1 | 2-(n-propyl)fenyl        | 337,46      | 338,2             |
| 3A-11     | 1 | 3-methylfenyl            | 309,41      | 310,1             |
| 3A-12     | 1 | 3-(iso-propyl)fenyl      | 337,46      | 338,2             |
| 3A-13     | 1 | 4-methylfenyl            | 309,41      | 310,1             |
| 3A-14     | 1 | 2-trifluormethylfenyl    | 363,38      | 364,1             |
| 3A-15     | 1 | 3-trifluormethylfenyl    | 363,38      | 364,1             |
| 3A-16     | 1 | 2-cyaanfenyl             | 320,39      | 321,1             |
| 3A-17     | 1 | 3-cyaanfenyl             | 320,39      | 321,1             |
| 3A-18     | 1 | 4-fenoxyfenyl            | 387,48      | 388,2             |
| 3A-19     | 1 | 3-fenoxyfenyl            | 387,48      | 388,2             |
| 3A-20     | 1 | 2-methoxyfenyl           | 325,41      | 326,2             |
| 3A-21     | 1 | 3-methoxyfenyl           | 325,41      | 326,2             |
| 3A-22     | 1 | 4-(n-propyl)fenyl        | 353,46      | 354,2             |
| 3A-23     | 1 | 2-(trifluormethoxy)fenyl | 379,38      | 380,2             |
| 3A-24     | 1 | 3-(trifluormethoxy)fenyl | 379,38      | 380,2             |
| 3A-25     | 1 | 2-benzamido              | 338,41      | 339,2             |
| 3A-26     | 1 | 3-benzamido              | 338,41      | 339,2             |
| 3A-27     | 1 | 4-benzamido              | 338,41      | 339,2             |
| 3A-28     | 1 | [1,3,4]oxadiazool-2-yl   | 263,42      | 364,1             |
| 3A-29     | 1 | naftaleen-1-yl           | 345,44      | 346,1             |
| 3A-30     | 1 | 7-methylnaftaleen-1-yl   | 359,47      | 360,2             |
| 3A-31     | 1 | 2,6-difluorfenyl         | 331,36      | 332,1             |
| 3A-32     | 1 | 2,3-difluorfenyl         | 331,36      | 332,1             |

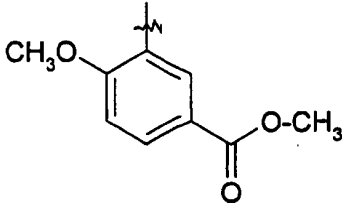
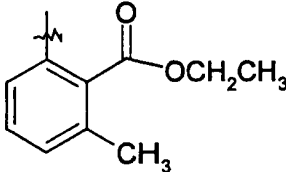
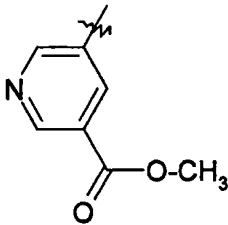
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                               | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|----------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-33     | 1 | 2,5-difluorfenyl                             | 331,36      | 332,1             |
| 3A-34     | 1 | 3,5-difluorfenyl                             | 331,36      | 332,1             |
| 3A-35     | 1 | 2,6-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-36     | 1 | 2,3-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-37     | 1 | 2,4-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-38     | 1 | 2,5-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-39     | 1 | 3,4-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-40     | 1 | 3,5-dichloorfenyl                            | 364,27      | 364,1             |
| 3A-41     | 1 | 4-broom-2-fluorfenyl                         | 392,27      | 394,1             |
| 3A-42     | 1 | 4-chloor-2-fluorfenyl                        | 347,82      | 348,0             |
| 3A-43     | 1 | 2-chloor-5-fluorfenyl                        | 347,82      | 348,0             |
| 3A-44     | 1 | 2,6-dimethylfenyl                            | 323,44      | 324,1             |
| 3A-45     | 1 | 2,3-dimethylfenyl                            | 323,44      | 324,1             |
| 3A-46     | 1 | 3,4-dimethylfenyl                            | 323,44      | 324,1             |
| 3A-47     | 1 | 3,5-dimethylfenyl                            | 323,44      | 324,1             |
| 3A-48     | 1 | 2,4-dimethylfenyl                            | 323,44      | 324,1             |
| 3A-49     | 1 | 5-chloor-2-methylfenyl                       | 343,86      | 344,1             |
| 3A-50     | 1 | 2-chloor-5-methylfenyl                       | 343,86      | 344,1             |
| 3A-51     | 1 | 2-fluor-5-methylfenyl                        | 327,40      | 328,1             |
| 3A-52     | 1 | 5-fluor-2-methylfenyl                        | 327,40      | 328,1             |
| 3A-53     | 1 | 2-fluor-3-(trifluormethyl)fenyl              | 381,37      | 382,1             |
| 3A-54     | 1 | 3-chloor-2-cyaanfenyl                        | 354,84      | 355,0             |
| 3A-55     | 1 | 2-chloor-3-cyaanfenyl                        | 354,84      | 355,0             |
| 3A-56     | 1 | 4-chloor-2-cyaanfenyl                        | 354,84      | 355,0             |
| 3A-57     | 1 | 4-broom-2-cyaanfenyl                         | 399,29      | 399,3             |
| 3A-58     | 1 | 4-fluor-3-cyaanfenyl                         | 338,38      | 339,3             |
| 3A-59     | 1 | 3-chloor-5-cyaanfenyl                        | 354,84      | 355,0             |
| 3A-60     | 1 | 3-cyaan-5-methylfenyl                        | 334,42      | 335,3             |
| 3A-61     | 1 | 2-fluor-6-methylfenyl                        | 343,40      | 344,1             |
| 3A-62     | 1 | 2-(4-chloorbenzamido)                        | 372,85      | 373,1             |
| 3A-63     | 1 | 2,3,6-trifluorfenyl                          | 349,35      | 350,1             |
| 3A-64     | 1 | 2,3,6-trimethylfenyl                         | 337,46      | 338,2             |
| 3A-65     | 1 | pyridine-2-yl                                | 296,37      | 397,1             |
| 3A-66     | 1 | pyridine-3-yl                                | 296,37      | 397,1             |
| 3A-67     | 1 | 6-methylpyridine-2-yl                        | 310,40      | 311,2             |
| 3A-68     | 1 | 6-cyaanpyridine-2-yl                         | 321,38      | 322,0             |
| 3A-69     | 1 | 5-chloorpyridine-2-yl                        | 330,82      | 331,1             |
| 3A-70     | 1 | 5-chloorpyridine-3-yl                        | 330,82      | 331,1             |
| 3A-71     | 1 | 3-chloor-5,6,7,8-tetrahydroisochinoline-1-yl | 384,91      | 385,0             |
| 3A-72     | 1 | 5,6,7,8-tetrahydronaftaleen-1-yl             | 349,47      | 350,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                               | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|----------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-73     | 1 | indaan-4-yl                                  | 335,45      | 336,2             |
| 3A-74     | 1 | indaan-5-yl                                  | 335,45      | 336,2             |
| 3A-75     | 1 | 5-methoxyindaan-4-yl                         | 365,47      | 365,9             |
| 3A-76     | 1 | 6-fluorindaan-4-yl                           | 353,44      | 354,2             |
| 3A-77     | 1 | 2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl      | 365,47      | 366,1             |
| 3A-78     | 1 | 1,3-dihydro-indool-2-on-7-yl                 | 350,42      | 351,1             |
| 3A-79     | 1 | N-ethyl(1,3-dihydroindool-2-on-4-yl)         | 378,47      | 380,2             |
| 3A-80     | 1 | 1,2-benzoisoxazool-3(2H)-on-7-yl             | 352,39      | 353,1             |
| 3A-81     | 1 | 1,3-dihydro-2H-benzimidazool-2-on-4-yl       | 351,41      | 352,1             |
| 3A-82     | 1 | 1,3-benzoxathiol-2-on-4-yl                   | 369,44      | 369,9             |
| 3A-83     | 1 | isochinoline-4-yl                            | 346,43      | 347,0             |
| 3A-84     | 1 | chinoline-8-yl                               | 346,43      | 347,2             |
| 3A-85     | 1 | isochinoline-5-yl                            | 346,43      | 347,0             |
| 3A-86     | 1 | chinoline-5-yl                               | 346,43      | 347,0             |
| 3A-87     | 1 | 2-broomchinoline-8-yl                        | 425,33      | 424,9             |
| 3A-88     | 1 | 2-methylchinoline-8-yl                       | 360,46      | 361,0             |
| 3A-89     | 1 | 5,7-dichloor-2-methylchinoline-8-yl          | 429,35      | 429,1             |
| 3A-90     | 1 | 7-(n-propyl)chinoline-8-yl                   | 388,51      | 389,2             |
| 3A-91     | 1 | 2-cyaanchinoline-8-yl                        | 371,44      | 372,2             |
| 3A-92     | 1 | 2-methoxy-chinoline-8-yl                     | 376,46      | 377,0             |
| 3A-93     | 1 | 2-(n-butylamino) chinoline-8-yl              | 417,55      | 418,2             |
| 3A-94     | 1 | 2-(fenylamino) chinoline-8-yl                | 437,54      | 437,8             |
| 3A-95     | 1 | 2-piperidine-1-ylchinoline-8-yl              | 429,57      | 430,2             |
| 3A-96     | 1 | 2-morfoline-4-ylchinoline-8-yl               | 431,54      | 432,2             |
| 3A-97     | 1 | 2-(3,5-dimethylpyrazool-1-yl) chinoline-8-yl | 440,55      | 441,2             |
| 3A-98     | 1 | 4-chloorchinoline-8-yl                       | 380,88      | 381,1             |
| 3A-99     | 1 | 1,3-benzoxazool-4-yl                         | 336,39      | 337,0             |
| 3A-100    | 1 | 2-methyl-1,3-benzoxazool-4-yl                | 350,42      | 351,1             |
| 3A-101    | 1 | 2-methyl-1,3-benzothiazool-7-yl              | 366,49      | 367,3             |
| 3A-102    | 2 | fenyl                                        | 309,41      | 310,2             |
| 3A-103    | 2 | 3-chloorfenyl                                | 343,86      | 344,1             |
| 3A-104    | 2 | 3-fluorfenyl                                 | 327,40      | 328,0             |
| 3A-105    | 2 | 2-broomfenyl                                 | 388,31      | 388,1             |
| 3A-106    | 2 | 3-broomfenyl                                 | 388,31      | 388,1             |
| 3A-107    | 2 | 4-methylfenyl                                | 323,44      | 324,2             |
| 3A-108    | 2 | 2-(n-propyl) fenyl                           | 351,49      | 352,2             |

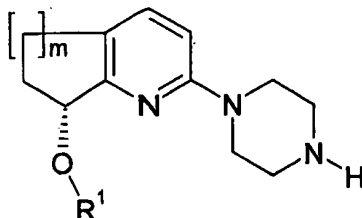
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-109    | 2 | 3-(n-propyl)fenyl                                                                   | 351,49      | 352,2             |
| 3A-110    | 2 | 2-(iso-propyl)fenyl                                                                 | 351,49      | 352,2             |
| 3A-111    | 2 | 2-(tert-butyl)fenyl                                                                 | 365,52      | 366,2             |
| 3A-112    | 2 | 3-(tert-butyl)fenyl                                                                 | 365,52      | 366,2             |
| 3A-113    | 2 | 2-(sec-butyl)fenyl                                                                  | 365,52      | 366,2             |
| 3A-114    | 2 | 2-(1-methylbutyl)fenyl                                                              | 379,54      | 380,3             |
| 3A-115    | 2 | 2-cyclopentylfenyl                                                                  | 377,53      | 378,2             |
| 3A-116    | 2 | 2-cyclohexylfenyl                                                                   | 391,56      | 392,3             |
| 3A-117    | 2 | 3-ethylfenyl                                                                        | 337,46      | 338,2             |
| 3A-118    | 2 | 2-[(N,N-dimethylamino)methyl]-fenyl                                                 | 366,51      | 367,2             |
| 3A-119    | 2 |    | 381,47      | 382,2             |
| 3A-120    | 2 |   | 381,47      | 382,2             |
| 3A-121    | 2 | 2-benzylfenyl                                                                       | 399,53      | 400,2             |
| 3A-122    | 2 | 2-cyaanfenyl                                                                        | 334,42      | 335,1             |
| 3A-123    | 2 | 3-cyaanfenyl                                                                        | 334,42      | 335,1             |
| 3A-124    | 2 | 2-methoxyfenyl                                                                      | 339,44      | 340,2             |
| 3A-125    | 2 | 2-ethoxyfenyl                                                                       | 353,46      | 354,2             |
| 3A-126    | 2 | 2-(iso-propyloxy)fenyl                                                              | 367,49      | 368,2             |
| 3A-127    | 2 | 3-methoxyfenyl                                                                      | 339,44      | 340,2             |
| 3A-128    | 2 | 3-ethoxyfenyl                                                                       | 353,46      | 354,2             |
| 3A-129    | 2 | 3-(n-butyloxy)fenyl                                                                 | 381,52      | 382,2             |
| 3A-130    | 2 | 4-(n-propyloxy)fenyl                                                                | 367,49      | 368,2             |
| 3A-131    | 2 | 3-(trifluormethoxy)fenyl                                                            | 393,41      | 394,2             |
| 3A-132    | 2 | 3-fenoxifyfenyl                                                                     | 401,51      | 402,2             |
| 3A-133    | 2 | 4-fenoxifyfenyl                                                                     | 401,51      | 402,2             |
| 3A-134    | 2 | 3-(N,N-dimethylamino)fenyl                                                          | 352,48      | 353,2             |
| 3A-135    | 2 | 3-acetylfenyl                                                                       | 351,45      | 352,2             |
| 3A-136    | 2 | 2-acetylfenyl                                                                       | 351,45      | 352,2             |
| 3A-137    | 2 |  | 367,48      | 368,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-138    | 2 |    | 367,48      | 368,2             |
| 3A-139    | 2 |    | 381,47      | 382,2             |
| 3A-140    | 2 |    | 366,46      | 367,2             |
| 3A-141    | 2 |   | 367,45      | 368,2             |
| 3A-142    | 2 | 3-benzamido                                                                         | 352,44      | 353,2             |
| 3A-143    | 2 | 2-benzamido                                                                         | 352,44      | 353,2             |
| 3A-144    | 2 | N-(n-propyl)-2-benzamido                                                            | 394,52      | 395,2             |
| 3A-145    | 2 |  | 406,53      | 407,2             |
| 3A-146    | 2 | 3-biphenyl                                                                          | 385,51      | 386,2             |
| 3A-147    | 2 | 2-biphenyl                                                                          | 385,51      | 386,2             |
| 3A-148    | 2 | 2-(1H-pyrrool-1-yl)fenyl                                                            | 374,48      | 375,2             |
| 3A-149    | 2 | 2-isoxazool-5-ylfenyl                                                               | 376,46      | 377,2             |
| 3A-150    | 2 | 2-(1,2,3-thiadiazool-4-yl)fenyl                                                     | 393,51      | 394,2             |
| 3A-151    | 2 | 2,6-dichloorfenyl                                                                   | 378,30      | 378,2             |
| 3A-152    | 2 | 3,5-dichloorfenyl                                                                   | 378,30      | 378,2             |
| 3A-153    | 2 | 2,6-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3A-154    | 2 | 2,3-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,1             |
| 3A-155    | 2 | 2,4-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,1             |
| 3A-156    | 2 | 2,5-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,1             |
| 3A-157    | 2 | 3,5-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3A-158    | 2 | 2-chloor-6-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |
| 3A-159    | 2 | 3-chloor-2-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |
| 3A-160    | 2 | 4-chloor-2-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |

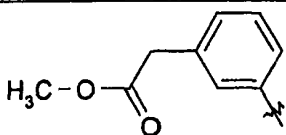
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-161    | 2 | 4-broom-2-fluorfenyl                                                                | 406,30      | 408,0             |
| 3A-162    | 2 | 2-broom-5-fluorfenyl                                                                | 406,30      | 406,1             |
| 3A-163    | 2 | 2,6-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3A-164    | 2 | 2-(n-propyl)-6-methylfenyl                                                          | 365,52      | 366,2             |
| 3A-165    | 2 | 2,3-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3A-166    | 2 | 3,4-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3A-167    | 2 | 2,5-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3A-168    | 2 | 3,5-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3A-169    | 2 | 5-(iso-propyl)-2-methylfenyl                                                        | 365,62      | 366,2             |
| 3A-170    | 2 | 2-(iso-propyl)-5-methylfenyl                                                        | 365,62      | 366,2             |
| 3A-171    | 2 | 2-(tert-butyl)-5-methylfenyl                                                        | 379,55      | 380,3             |
| 3A-172    | 2 | 2-cyclohexyl-5-methylfenyl                                                          | 405,58      | 406,3             |
| 3A-173    | 2 | 2,5-di-iso-propyl) fenyl                                                            | 393,57      | 394,3             |
| 3A-174    | 2 | 3-ethyl-5-methylfenyl                                                               | 351,49      | 352,2             |
| 3A-175    | 2 | 2,6-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3A-176    | 2 | 2,3-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3A-177    | 2 | 2,5-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3A-178    | 2 | 2-chloor-6-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,2             |
| 3A-179    | 2 | 2-chloor-5-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,2             |
| 3A-180    | 2 | 5-chloor-2-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,2             |
| 3A-181    | 2 | 5-fluor-2-methylfenyl                                                               | 341,43      | 342,2             |
| 3A-182    | 2 | 2-fluor-3-(trifluormethyl) fenyl                                                    | 395,40      | 396,1             |
| 3A-183    | 2 | 2-chloor-3-(trifluormethyl) fe-<br>nyl                                              | 411,85      | 412,1             |
| 3A-184    | 2 | 2-fluor-5-(trifluormethyl) fenyl                                                    | 395,40      | 396,2             |
| 3A-185    | 2 | 2-chloor-5-(trifluormethyl) fe-<br>nyl                                              | 411,85      | 412,1             |
| 3A-186    | 2 | 2-chloor-5-methoxyfenyl                                                             | 373,88      | 374,2             |
| 3A-187    | 2 | 2-fluor-6-methoxyfenyl                                                              | 357,43      | 358,1             |
| 3A-188    | 2 | 5-methyl-2-methoxyfenyl                                                             | 353,46      | 354,2             |
| 3A-189    | 2 | 3-methoxy-5-methylfenyl                                                             | 353,46      | 354,2             |
| 3A-190    | 2 |  | 378,47      | 379,2             |
| 3A-191    | 2 |  | 397,42      | 398,2             |

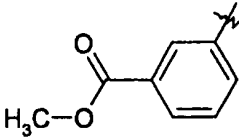
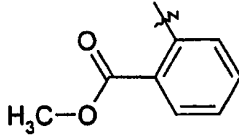
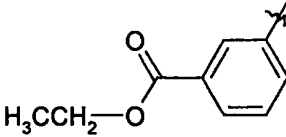
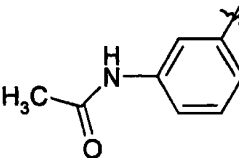
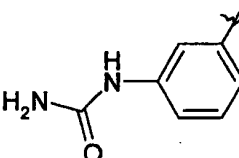
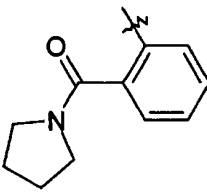
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3A-192    | 2 |    | 397,42      | 398,2             |
| 3A-193    | 2 |    | 395,50      | 396,2             |
| 3A-194    | 2 | 3-hydroxy-5-acetylphenyl                                                            | 367,45      | 368,2             |
| 3A-195    | 2 | 2-acetyl-3-methoxyphenyl                                                            | 381,47      | 382,2             |
| 3A-196    | 2 | 2-acetyl-5-methoxyphenyl                                                            | 381,47      | 382,2             |
| 3A-197    | 2 | 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl                                          | 379,50      | 380,2             |
| 3A-198    | 2 | 2,3,6-trichloorfenyl                                                                | 412,75      | 414,0             |
| 3A-199    | 2 | 2,3,6-trifluorfenyl                                                                 | 363,38      | 364,1             |
| 3A-200    | 2 | 2-broompyridine-3-yl                                                                | 389,29      | 389,1             |
| 3A-201    | 2 | 2-methylpyridine-3-yl                                                               | 324,43      | 325,1             |
| 3A-202    | 2 |  | 368,43      | 369,2             |
| 3A-203    | 2 | pyridine-2-yl                                                                       | 310,40      | 311,1             |
| 3A-204    | 2 | 6-methylpyridine-2-yl                                                               | 324,43      | 325,1             |
| 3A-205    | 2 | 2-acetylbenzofuran-7-yl                                                             | 391,47      | 392,2             |

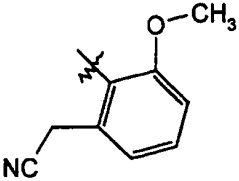
Tabel 3B

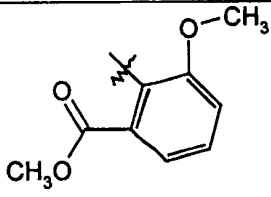
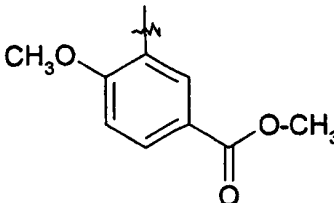
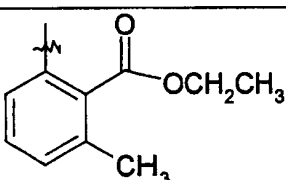
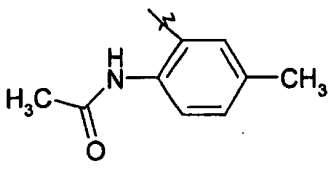
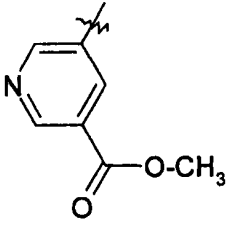


| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------|-------------|-------------------|
| 3B-1      | 1 | 2-chloorfenyl                 | 329,83      | 330,1             |
| 3B-2      | 1 | 3-chloorfenyl                 | 329,83      | 330,1             |
| 3B-3      | 1 | 4-chloorfenyl                 | 329,83      | 330,1             |
| 3B-4      | 1 | 2-fluorfenyl                  | 313,37      | 314,1             |
| 3B-5      | 1 | 3-fluorfenyl                  | 313,37      | 314,1             |
| 3B-6      | 1 | 4-fluorfenyl                  | 313,37      | 314,1             |
| 3B-7      | 1 | 2-methylfenyl                 | 309,41      | 310,1             |
| 3B-8      | 1 | 2-ethylfenyl                  | 323,44      | 324,2             |
| 3B-9      | 1 | 3-methylfenyl                 | 309,41      | 310,1             |
| 3B-10     | 1 | 4-methylfenyl                 | 309,41      | 310,1             |
| 3B-11     | 1 | 2-trifluormethylfenyl         | 363,38      | 364,1             |
| 3B-12     | 1 | 3-trifluormethylfenyl         | 363,38      | 364,1             |
| 3B-13     | 1 | 2-cyaanfenyl                  | 320,39      | 321,1             |
| 3B-14     | 1 | 3-cyaanfenyl                  | 320,39      | 321,1             |
| 3B-15     | 1 | naftaleen-1-yl                | 345,44      | 346,1             |
| 3B-16     | 1 | 2,6-difluorfenyl              | 331,36      | 332,1             |
| 3B-17     | 1 | 2,3-difluorfenyl              | 331,36      | 332,1             |
| 3B-18     | 1 | 2,5-difluorfenyl              | 331,36      | 332,1             |
| 3B-19     | 1 | 3,5-difluorfenyl              | 331,36      | 332,1             |
| 3B-20     | 1 | 2,6-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-21     | 1 | 2,3-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-22     | 1 | 2,4-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-23     | 1 | 2,5-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-24     | 1 | 3,4-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-25     | 1 | 3,5-dichloorfenyl             | 364,27      | 364,1             |
| 3B-26     | 1 | 2,6-dimethylfenyl             | 323,44      | 324,1             |
| 3B-27     | 1 | 2,3-dimethylfenyl             | 323,44      | 324,1             |
| 3B-28     | 1 | 2,5-dimethylfenyl             | 323,44      | 324,1             |
| 3B-29     | 1 | 3,4-dicyaanfenyl              | 345,40      | 346,2             |
| 3B-30     | 1 | 2-chloor-5-methylfenyl        | 343,86      | 344,1             |
| 3B-31     | 1 | 2-fluor-5-methylfenyl         | 327,40      | 328,1             |
| 3B-32     | 1 | 2-fluor-3-trifluormethylfenyl | 381,37      | 382,1             |

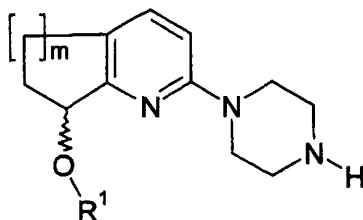
| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3B-33     | 1 | 4-chloor-2-cyaanfenyl                                                               | 354,84      | 355,1             |
| 3B-34     | 1 | 4-broom-2-cyaanfenyl                                                                | 399,29      | 401,1             |
| 3B-35     | 1 | 2-cyaan-4-methoxyfenyl                                                              | 350,42      | 351,2             |
| 3B-36     | 1 | 2-cyaan-4-fluorfenyl                                                                | 338,38      | 339,2             |
| 3B-37     | 1 | 2-fluor-6-methoxyfenyl                                                              | 343,40      | 344,1             |
| 3B-38     | 1 | 2-(5-methoxybenzamido)                                                              | 368,43      | 369,2             |
| 3B-39     | 1 | pyridine-2-yl                                                                       | 296,37      | 297,1             |
| 3B-40     | 2 | pyridine-3-yl                                                                       | 296,37      | 297,1             |
| 3B-41     | 2 | fenyl                                                                               | 309,41      | 310,2             |
| 3B-42     | 2 | 3-chloorfenyl                                                                       | 343,86      | 344,1             |
| 3B-43     | 2 | 2-broomfenyl                                                                        | 388,31      | 388,1             |
| 3B-44     | 2 | 3-broomfenyl                                                                        | 388,31      | 388,1             |
| 3B-45     | 2 | 4-methylfenyl                                                                       | 323,44      | 324,2             |
| 3B-46     | 2 | 2-(n-propyl) fenyl                                                                  | 351,49      | 352,2             |
| 3B-47     | 2 | 2-(iso-propyl) fenyl                                                                | 351,49      | 352,2             |
| 3B-48     | 2 | 2-(tert-butyl) fenyl                                                                | 365,52      | 366,2             |
| 3B-49     | 2 | 2-(1-methyl-n-butyl) fenyl                                                          | 379,54      | 380,2             |
| 3B-50     | 2 | 2-cyclopentylfenyl                                                                  | 377,53      | 378,2             |
| 3B-51     | 2 | 2-cyclohexylfenyl                                                                   | 391,56      | 392,3             |
| 3B-52     | 2 | 3-ethylfenyl                                                                        | 337,46      | 338,2             |
| 3B-53     | 2 | 3-(n-propyl) fenyl                                                                  | 351,49      | 352,2             |
| 3B-54     | 2 | 3-(tert-butyl) fenyl                                                                | 365,52      | 366,2             |
| 3B-55     | 2 |  | 381,47      | 382,2             |
| 3B-56     | 2 | 2-benzyl                                                                            | 399,54      | 400,2             |
| 3B-57     | 2 | 2-cyaanfenyl                                                                        | 334,42      | 335,1             |
| 3B-58     | 2 | 3-cyaanfenyl                                                                        | 334,42      | 335,1             |
| 3B-59     | 2 | 2-methoxyfenyl                                                                      | 339,44      | 340,2             |
| 3B-60     | 2 | 2-ethoxyfenyl                                                                       | 353,46      | 354,2             |
| 3B-61     | 2 | 2-(iso-propyloxy) fenyl                                                             | 367,49      | 368,2             |
| 3B-62     | 2 | 3-methoxyfenyl                                                                      | 339,44      | 340,2             |
| 3B-63     | 2 | 3-ethoxyfenyl                                                                       | 353,46      | 354,2             |
| 3B-64     | 2 | 3-(n-butyloxy) fenyl                                                                | 381,52      | 382,2             |
| 3B-65     | 2 | 4-(n-propyloxy) fenyl                                                               | 367,49      | 368,2             |
| 3B-66     | 2 | 3-trifluormethoxyfenyl                                                              | 393,41      | 394,2             |
| 3B-67     | 2 | 4-fenoxy                                                                            | 401,51      | 402,2             |
| 3B-68     | 2 | 3-fenoxy                                                                            | 401,51      | 402,2             |
| 3B-69     | 2 | 3-(N,N-dimethylamino) fenyl                                                         | 352,48      | 353,2             |
| 3B-70     | 2 | 3-acetylfenyl                                                                       | 351,45      | 352,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3B-71     | 2 |    | 367,45      | 368,2             |
| 3B-72     | 2 |    | 367,45      | 368,2             |
| 3B-73     | 2 |    | 381,47      | 382,2             |
| 3B-74     | 2 |    | 366,46      | 367,2             |
| 3B-75     | 2 |  | 367,45      | 368,2             |
| 3B-76     | 2 | 3-benzamido                                                                         | 352,44      | 353,2             |
| 3B-77     | 2 | 2-benzamido                                                                         | 352,44      | 353,2             |
| 3B-78     | 2 | N-(n-propyl)-2-benzamido                                                            | 394,52      | 395,2             |
| 3B-79     | 2 |  | 406,53      | 407,2             |
| 3B-80     | 2 | 2-biphenyl                                                                          | 385,51      | 386,2             |
| 3B-81     | 2 | 3-biphenyl                                                                          | 385,51      | 386,2             |
| 3B-82     | 2 | 2-isoxazool-5-ylfenyl                                                               | 376,46      | 377,2             |
| 3B-83     | 2 | 2-(1,2,3-thiadiazool-4-yl) fenyl                                                    | 393,51      | 394,2             |
| 3B-84     | 2 | 2-(1H-pyrrool-1-yl) fenyl                                                           | 374,49      | 375,2             |
| 3B-85     | 2 | 2,6-dichloorfenyl                                                                   | 378,30      | 378,1             |
| 3B-86     | 2 | 3,5-dichloorfenyl                                                                   | 378,30      | 378,1             |
| 3B-87     | 2 | 2,6-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3B-88     | 2 | 2,3-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3B-89     | 2 | 2,4-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3B-90     | 2 | 2,5-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3B-91     | 2 | 3,5-difluorfenyl                                                                    | 345,39      | 346,2             |
| 3B-92     | 2 | 2-chloor-6-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |
| 3B-93     | 2 | 3-chloor-2-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |
| 3B-94     | 2 | 4-chloor-2-fluorfenyl                                                               | 361,85      | 362,1             |
| 3B-95     | 2 | 4-broom-2-fluorfenyl                                                                | 406,30      | 408,0             |
| 3B-96     | 2 | 2-broom-5-fluorfenyl                                                                | 406,30      | 408,0             |
| 3B-97     | 2 | 2,6-dimethylfenyl                                                                   | 337,40      | 338,2             |
| 3B-98     | 2 | 2-(n-propyl)-6-methylfenyl                                                          | 365,52      | 366,2             |
| 3B-99     | 2 | 2,3-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3B-100    | 2 | 3,4-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3B-101    | 2 | 2,5-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3B-102    | 2 | 5-(iso-propyl)-2-methylfenyl                                                        | 365,52      | 366,2             |
| 3B-103    | 2 | 2-(iso-propyl)-5-methylfenyl                                                        | 365,52      | 366,2             |
| 3B-104    | 2 | 2-(tert-butyl)-5-methylfenyl                                                        | 379,54      | 380,3             |
| 3B-105    | 2 | 2-cyclohexyl-5-methylfenyl                                                          | 405,58      | 406,3             |
| 3B-106    | 2 | 2,5-di-(iso-propyl)fenyl                                                            | 393,57      | 394,3             |
| 3B-107    | 2 | 3,5-dimethylfenyl                                                                   | 337,46      | 338,2             |
| 3B-108    | 2 | 3-ethyl-5-methylfenyl                                                               | 351,49      | 352,2             |
| 3B-109    | 2 | 2,6-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3B-110    | 2 | 2,3-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3B-111    | 2 | 3,5-dimethoxyfenyl                                                                  | 369,46      | 370,2             |
| 3B-112    | 2 | 2-chloor-6-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,2             |
| 3B-113    | 2 | 2-chloor-5-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,2             |
| 3B-114    | 2 | 2-fluor-5-methylfenyl                                                               | 341,43      | 342,1             |
| 3B-115    | 2 | 5-chloor-2-methylfenyl                                                              | 357,88      | 358,1             |
| 3B-116    | 2 | 2-fluor-3-trifluormethylfenyl                                                       | 395,40      | 396,1             |
| 3B-117    | 2 | 2-chloor-3-trifluormethylfenyl                                                      | 411,85      | 412,1             |
| 3B-118    | 2 | 2-fluor-5-trifluormethylfenyl                                                       | 395,40      | 396,2             |
| 3B-119    | 2 | 2-chloor-5-trifluormethylfenyl                                                      | 411,85      | 412,1             |
| 3B-120    | 2 | 2-chloor-5-methoxyfenyl                                                             | 373,88      | 374,1             |
| 3B-121    | 2 | 2-fluor-6-methoxyfenyl                                                              | 357,43      | 358,2             |
| 3B-122    | 2 | 2-methoxy-5-methylfenyl                                                             | 353,46      | 354,2             |
| 3B-123    | 2 | 3-methoxy-5-methylfenyl                                                             | 357,88      | 358,2             |
| 3B-124    | 2 |  | 351,49      | 352,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                                                                      | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
| 3B-125    | 2 |    | 397,47      | 398,2             |
| 3B-126    | 2 |    | 397,47      | 398,2             |
| 3B-127    | 2 |    | 395,50      | 396,2             |
| 3B-128    | 2 |  | 380,49      | 381,2             |
| 3B-129    | 2 | 3-hydroxy-5-acetylphenyl                                                            | 367,45      | 368,2             |
| 3B-130    | 2 | 2-acetyl-3-methoxyphenyl                                                            | 381,47      | 382,2             |
| 3B-131    | 2 | 2-acetyl-5-methoxyphenyl                                                            | 381,47      | 382,2             |
| 3B-132    | 2 | 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl                                          | 379,50      | 380,2             |
| 3B-133    | 2 | 2,3,6-trichloorfenyl                                                                | 412,75      | 414,0             |
| 3B-134    | 2 | 2,3,6-trifluorfenyl                                                                 | 363,38      | 364,1             |
| 3B-135    | 2 | 5-chloorpyridine-3-yl                                                               | 344,84      | 345,1             |
| 3B-136    | 2 | 2-broompyridine-3-yl                                                                | 389,30      | 389,1             |
| 3B-137    | 2 | 2-methylpyridine-3-yl                                                               | 324,43      | 325,1             |
| 3B-138    | 2 | 2-methylpyridine-3-yl                                                               | 324,43      | 325,2             |
| 3B-139    | 2 |  | 368,44      | 369,2             |
| 3B-140    | 2 | pyridine-2-yl                                                                       | 310,40      | 311,3             |
| 3B-141    | 2 | 2-acetylbenzofuran-7-yl                                                             | 391,47      | 392,2             |

Tabel 3C

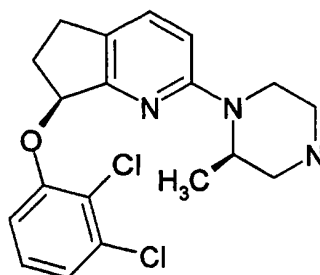


| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>         | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|------------------------|-------------|-------------------|
| 3C-1      | 1 | 2-chloorfenyl          | 329,83      | 330,1             |
| 3C-2      | 1 | 3-chloorfenyl          | 329,83      | 330,1             |
| 3C-3      | 1 | 2-methylfenyl          | 309,41      | 310,2             |
| 3C-4      | 1 | 3-methylfenyl          | 309,41      | 310,2             |
| 3C-5      | 1 | 6-chloorpyrazine-2-yl  | 331,81      | 332,3             |
| 3C-6      | 2 | 2-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 3C-7      | 2 | 3-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 3C-8      | 2 | 4-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 3C-9      | 2 | 2-fluorfenyl           | 327,40      | 328,2             |
| 3C-10     | 2 | 3-fluorfenyl           | 327,40      | 328,2             |
| 3C-11     | 2 | 4-fluorfenyl           | 327,40      | 328,2             |
| 3C-12     | 2 | 2-methylfenyl          | 323,44      | 324,2             |
| 3C-13     | 2 | 2-ethylfenyl           | 337,46      | 338,2             |
| 3C-14     | 2 | 3-methylfenyl          | 323,44      | 324,2             |
| 3C-15     | 2 | 2-(isopropyl) fenyl    | 351,49      | 352,2             |
| 3C-16     | 2 | 2-trifluormethylfenyl  | 377,41      | 378,2             |
| 3C-17     | 2 | 3-trifluormethylfenyl  | 377,41      | 378,2             |
| 3C-18     | 2 | 2-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,2             |
| 3C-19     | 2 | 3-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,2             |
| 3C-20     | 2 | 2-methoxyfenyl         | 339,44      | 340,2             |
| 3C-21     | 2 | 3-benzamido            | 352,44      | 353,2             |
| 3C-22     | 2 | 2,6-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-23     | 2 | 2,4-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-24     | 2 | 2,3-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-25     | 2 | 3,4-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-26     | 2 | 2,5-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-27     | 2 | 3,5-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 3C-28     | 2 | 2,3-difluorfenyl       | 345,39      | 346,2             |
| 3C-29     | 2 | 3-ethyl-5-methylfenyl  | 351,49      | 352,2             |
| 3C-30     | 2 | 2-chloor-6-methylfenyl | 357,88      | 358,2             |
| 3C-31     | 2 | 2-chloor-5-methylfenyl | 357,88      | 358,2             |
| 3C-32     | 2 | 2-fluor-6-methoxyfenyl | 357,43      | 358,2             |

| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>                   | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|----------------------------------|-------------|-------------------|
| 3C-33     | 2 | indaan-4-yl                      | 349,47      | 350,2             |
| 3C-34     | 2 | 5,6,7,8-tetrahydronaftaleen-1-yl | 363,50      | 364,2             |
| 3C-35     | 2 | pyridine-3-yl                    | 310,40      | 311,3             |
| 3C-36     | 2 | pyridine-2-yl                    | 310,40      | 311,3             |
| 3C-37     | 2 | 6-methoxypyridine-2-yl           | 340,43      | 341,4             |
| 3C-38     | 2 | 3-chloorpyrazine-2-yl            | 345,83      | 346,3             |
| 3C-39     | 2 | 6-chloorpyrazine-2-yl            | 345,83      | 346,3             |
| 3C-40     | 2 | chinoline-8-yl                   | 360,46      | 361,2             |
| 3C-41     | 2 | 2-fluorfenyl                     | 327,40      | 328,0             |

#### Voorbeeld 4

Bereiding van (7S)-7-(2,3-dichloorfenoxy)-2-[(2R)-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine (4A-1):



4A-1

Tussenproduct I-3a (30,0 mg, 0,0954 mmol), (R)-3-methylpiperazine-1-carbonzuur-tert-butylester (24,8 mg, 0,124 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,7 mg, 1,907 × 10<sup>-3</sup> mmol), Amphos (1,5 mg, 3,814 × 10<sup>-3</sup> mmol), en natrium-t-butoxide (12,8 mg, 0,134) werden toegevoegd aan een vooraf gedroogde reactiefles onder een N<sub>2</sub>-atmosfeer. De reagentia werden opgelost in 1 ml watervrije toluen en gedurende de nacht geroerd onder verwarmen tot 90°C. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door celite waarbij werd gewassen met EtOAc, het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd, en het residu werd vervolgens gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij

werd geëlueerd met 25%, EtOAc/hexaan) en leverde BOC-beschermd.

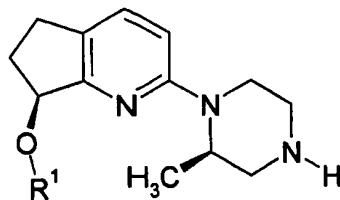
Trifluorazijnzuur (59,3  $\mu$ l), 0,0520 mmol) werd toegevoegd aan een oplossing van de BOC-beschermd verbinding van hierboven (24,9 mg, 0,0520 mmol) in 1,0 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , en het reactiemengsel liet men gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëlueerd met 10% MeOH, 1%  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en gaf 10,4 mg (31,1% 3-staps opbrengst) van de titelverbinding (4A-1).

MS berekend = 378,30, MS+1 waargenomen = 378,2

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): d 7,79 (d, 1H), 7,20-7,08 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,64 (bs, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,53 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).

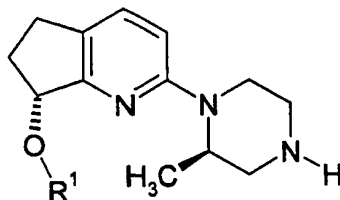
De verbindingen vermeld in Tabellen 4A, 4B en 4C hieronder werden bereid met procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van Verbinding 4A-1 met gebruik van de geschikte uitgangsmaterialen die commercieel verkrijgbaar zijn, bereid met gebruik van de aan vakman algemeen bekende bereidingen, of bereid op een wijze analoog aan routes hierboven beschreven voor andere tussenproducten. Voor die verbindingen die werden bereid uit een racemisch tussenproduct, werd de racemische verbinding of enantio-verrijkte verbinding gescheiden op kolom Chiralpak AD (afmeting 4,6 mm  $\times$  25 cm). Mobiele fase bevatte heptaan en EtOH met TFA als modifier. Het debiet werd ingesteld op 1 ml/min.

Tabel 4A



| Voorbeeld | R <sup>1</sup>         | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|------------------------|-------------|-------------------|
| 4A-1      | 2,3-dichloorfenyl      | 378,30      | 378,2             |
| 4A-2      | 2-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 4A-3      | 3-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 4A-4      | 2-fluorfenyl           | 327,40      | 328,2             |
| 4A-5      | 3-fluorfenyl           | 327,40      | 328,2             |
| 4A-6      | 2-methylfenyl          | 323,44      | 324,2             |
| 4A-7      | 3-methylfenyl          | 323,44      | 324,2             |
| 4A-8      | 2-trifluormethylfenyl  | 377,41      | 378,2             |
| 4A-9      | 2-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,2             |
| 4A-10     | 3-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,2             |
| 4A-11     | 3,5-difluorfenyl       | 345,39      | 346,2             |
| 4A-12     | 2,5-difluorfenyl       | 345,39      | 346,2             |
| 4A-13     | 2,3-difluorfenyl       | 345,39      | 346,2             |
| 4A-14     | 2,5-dimethylfenyl      | 357,88      | 358,2             |
| 4A-15     | 2-fluor-5-methylfenyl  | 341,43      | 342,2             |
| 4A-16     | 5-fluor-2-methylfenyl  | 341,43      | 342,2             |
| 4A-17     | isochinoline-8-yl      | 360,46      | 361,1             |
| 4A-18     | 2-methylchinoline-8-yl | 374,48      | 374,8             |
| 4A-19     | indaan-4-yl            | 349,47      | 350,0             |
| 4A-20     | 6-fluorindaan-4-yl     | 367,46      | 368,1             |
| 4A-21     | 6-methylpyridine-2-yl  | 324,43      | 325,2             |

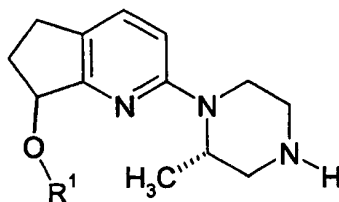
Tabel 4B



| Voorbeeld | R¹                     | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|------------------------|-------------|-------------------|
| 4B-1      | 2-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 4B-2      | 3-chloorfenyl          | 343,86      | 344,1             |
| 4B-3      | 2-fluorfenyl           | 327,40      | 328,1             |
| 4B-4      | 3-fluorfenyl           | 327,40      | 328,1             |
| 4B-5      | 2-methylfenyl          | 323,44      | 324,1             |
| 4B-6      | 3-methylfenyl          | 323,44      | 324,1             |
| 4B-7      | 2-trifluormethylfenyl  | 377,41      | 378,2             |
| 4B-8      | 2-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,1             |
| 4B-9      | 3-cyaanfenyl           | 334,42      | 335,1             |
| 4B-10     | 2,5-difluorfenyl       | 345,39      | 346,1             |
| 4B-11     | 3,5-difluorfenyl       | 345,39      | 346,1             |
| 4B-12     | 2,3-difluorfenyl       | 345,39      | 346,1             |
| 4B-13     | 5-fluor-2-methylfenyl  | 341,43      | 342,2             |
| 4B-14     | 2-fluor-5-methylfenyl  | 341,43      | 342,2             |
| 4B-15     | 2-chloor-5-methylfenyl | 357,88      | 358,1             |
| 4B-16     | 6-methylpyridine-2-yl  | 324,43      | 325,2             |

5

Tabel 4C



| Voorbeeld | R¹                | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|-------------------|-------------|-------------------|
| 4C-1      | (S)-2-chloorfenyl | 343,86      | 344,1             |
| 4C-2      | (R)-3-chloorfenyl | 343,86      | 344,1             |

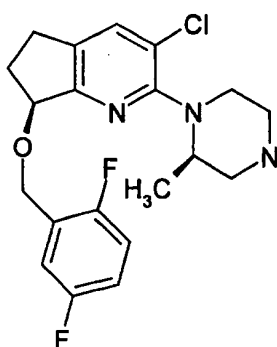
10

De volgende verbindingen werden gemaakt vergelijkbaar met Voorbeelden 2 en 3, behalve dat een chloreringsstap

werd toegevoegd voorafgaande aan de N-Boc-ontscherming in de synthese. De chlorering kan worden bewerkstelligd met NCS of andere reagentia die bekend zijn in de techniek.

# 5 Voorbeeld 5

Bereiding van 3-chloor-7(S)-(2,5-difluorbenzyloxy)-2-(2-(R)-methylpiperazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]-pyridine, (5A-1):



5A-1

De overeenkomstige 4-[7-(S)-(2,5-difluorbenzyloxy-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine-2-yl)-3-(R)-methylpiperazine-1-carbonzuur-tert-butylester (bereid volgens de procedure in voorbeeld 2, 20 mg, 0,044 mmol) werd behandeld met NCS (6,1 mg, 0,056 mmol) in 1 ml acetonitril. Het mengsel werd 2 uur gerefluxt en vervolgens afgekoeld tot kamertemperatuur. Het reactiemengsel werd gefiltreerd door celite waarbij werd gewassen met EtOAc, het oplosmiddel onder vacuüm verwijderd, en het residu werd vervolgens gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëlueerd met 20% EtOAc/hexaan) en gaf het 3-chloorpyridinetussenproduct. Vervolgens werd trifluorazijnzuur (10,7 µl, 0,14 mmol) toegevoegd aan een oplossing van de 3-chloorpyridineverbinding van hierboven (7 mg, 0,014 mmol) in 0,5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en men liet het reactiemengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur roeren. Het oplosmiddel werd onder vacuüm verwijderd en het residu werd gezuiverd met preparatieve TLC (waarbij werd geëlueerd met 10% MeOH, 1% NH<sub>4</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en

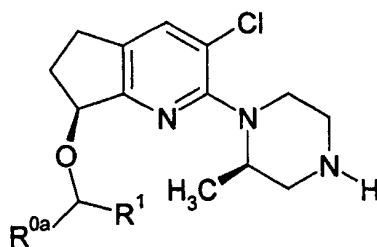
gaf 4,3 mg (25% 2-staps opbrengst) van de titelverbinding (5A-1).

MS berekend = 393,9, MS+1 waargenomen = 394,2

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,67 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 6,88-7,15 (m, 2H), 4,88 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,1-2,65 (m, 9H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,02 (d, 3H).

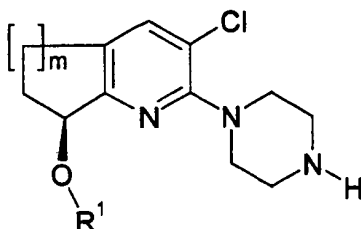
De verbindingen vermeld in Tabellen 5A en 5B hieronder werden bereid met gebruik van procedures analoog aan die hierboven beschreven voor de synthese van Verbinding 5A-1 met gebruik van de geschikte uitgangsmaterialen die commercieel verkrijgbaar zijn, bereid met gebruik van aan de vakman algemeen bekende bereidingen, of bereid op een wijze analoog aan routes hierboven beschreven voor andere tussenproducten. Voor die verbindingen die werden bereid uit een racemisch tussenproduct, werd de racemische verbinding of enantio-verrijkte verbinding gescheiden op kolom Chiralpak AD (afmeting 4,6 mm x 25 cm). Mobiele fase bevatte heptaan en EtOH met TFA als modifier. Het debiet werd ingesteld op 1 ml/min.

Tabel 5A



| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>        | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-----------------------|-------------|-------------------|
| 5A-1      | H | 2,5-difluorfenyl      | 393,9       | 394,2             |
| 5A-2      | H | 2-methyl-5-fluorfenyl | 389,9       | 390,2             |
| 5A-3      | H | 2-methyl-5-cyaanfenyl | 396,9       | 397,2             |

Tabel 5B



| Voorbeeld | m | R <sup>1</sup>  | MS berekend | MS gevonden (M+1) |
|-----------|---|-----------------|-------------|-------------------|
| 5B-1      | 2 | 2,3-chloorfenyl | 412,7       | 413,2             |
| 5B-7      | 1 | 2-chloorfenyl   | 364,3       | 365,2             |
| 5B-8      | 1 | 3-chloorfenyl   | 364,3       | 365,2             |

5

## ASSAYS

Het nut van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding in de praktijk van de onderhavige uitvinding werd getoond door activiteit in één of meer van de hieronder beschreven protocollen.

10

De volgende acroniemen worden hieronder gebruikt.

- DMEM - Dulbecco's Modified Eagle Medium
- HEPES - N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethaan-sulfonaat
- EDTA - ethyleendiaminetetra-azijnzuur
- EGTA - etyleenglycol-bis(β-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetra-azijnzuur
- PEI - polyethyleenimine
- DMSO - dimethylsulfoxide
- NCS - N-chloorsuccinimide
- Fluo 4-AM™ - fluorescente sonde verkrijgbaar bij Molecular Probes, Inc., Eugene, OR
- PerkinElmer™ heeft betrekking op PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Inc., Boston, MA
- Sigma™ heeft betrekking op Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO

15

5HT<sub>2c</sub>-Bindingsprocedure

Affiniteit van verbindingen op de serotonine 5HT<sub>2c</sub>-bindingsplaats wordt bepaald door competitiebinding in Swiss 3T3-muizencellen (verkrijgbaar bij de American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA) getransfecteerd met de menselijke 5HT<sub>2c</sub>-receptor tegen <sup>3</sup>H-5HT. Cellen worden gekweekt in DMEM hoog-glucosemedium, (geschakeld naar medium dat 10% gedialyseerd foetaal runderserum bevat 18 uur voorafgaande aan oogst), geoogst, gecentrifugeerd, en opnieuw gesuspenseerd in Homogenisatiebuffer (10 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA die de volgende proteaseremmers bevat: 0,1 mg/ml benzamidine (Sigma™ B 6506), 0,1 mg/ml bacitracine (Sigma™ B 0125), 0,005 mg/ml leupeptine (Sigma™ L 8511), 0,5 mg/ml aprotinine (Sigma™ A 1153). Cellen worden geïncubeerd in een centrifugebuis op ijs gedurende 10 minuten, vervolgens gehomogeniseerd met gebruik van vier stoten van 10 seconden van een Polytron™ homogenisator (Brinkman™, Westbury, NY), en vervolgens 10 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 1000× g. De bovenstaande vloeistof werd zorgvuldig verwijderd en overgebracht naar nieuwe centrifugebuizen, vervolgens 20 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 25.000× g. De bovenstaande vloeistof werd verwijderd en weggegooid, terwijl de pellet opnieuw werd gesuspenseerd in homogenisatiebuffer, vervolgens gecentrifugeerd gedurende 20 minuten bij 25.000× g bij 4°C. De bovenstaande vloeistof werd weggegooid terwijl de pellet (die membranen bevat) opnieuw werd gesuspenseerd in homogenisatiebuffer, en de membranen werden in hoeveelheden verdeeld en bij -80°C bevroren. Bindingsactiviteit van testverbindingen aan de 5HT<sub>2c</sub>-receptor werd bepaald in 96-putjesplaten die 2 µl testverbinding bevatten (in 100% DMSO) vervolgens 100 µl <sup>3</sup>H-5HT (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ; 2 nM eindconcentratie) die werd verdund in assaybuffer (50 mM Tris pH 7,7, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 3 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 10 µM pargyline, 0,1% ascorbinezuur) gevolgd door 100 µl membranen (ongeveer 10 µg membraaneiwit per putje) verdund in assaybuffer. Er werd 1 µM mianserine gebruikt

om niet-specifieke binding te berekenen. Assayplaten werden 60 minuten bij 37°C geïncubeerd, waarna de assay werd getermineerd door filtratie op UniFilter™ platen (met GF/C-filters - van PerkinElmer™) die waren voor-gedrenkt in 0,3% PEI. De filterplaten werden 2x gewassen met koude wasbuffer (50 mM Tris, pH 7,4), vervolgens gedroogd, scintillatievloeistof toegevoegd en radioactiviteit bepaald in een Wallac Microbeta™ plaatscintillatieteller (PerkinElmer™). Concentratie-reactiekrommen van het % remming van specifieke binding bij testverbindingen tegen de concentratie van de testverbinding, werd gebruikt om de IC<sub>50</sub> te bepalen voor elke verbinding en de Ki-waarde berekend gebaseerd op de Cheng-Prusof-vergelijking ( $K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_d))$ ), waarbij L de gebruikte concentratie van het radioligand is in de bindingsassay en de K<sub>d</sub> is gebaseerd op eerdere verzadigingsonderzoeken met het radioligand.

#### 5HT<sub>2a</sub>-Bindingsprocedure

Affiniteit van verbindingen aan de serotonine 5HT<sub>2a</sub>-bindingsplaats wordt bepaald door competitiebinding in NIH 3T3-muizencellen getransfecteerd met de ratten-5HT<sub>2a</sub>-receptor met gebruik van <sup>125</sup>I-DOI. Cellen worden gekweekt in DMEM hoogglucosemedium (overgeschakeld naar medium dat 10% gedialyseerd foetaal runderserum bevat 18 uur voorafgaande aan oogst), geoogst, gecentrifugeerd en opnieuw gesuspenseerd in Homogenisatiebuffer (10 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA die de volgende proteaseremmers bevatte: 0,1 mg/ml benzamidine (Sigma™ B 6506), 0,1 mg/ml bacitracine (Sigma™ B 0125), 0,005 mg/ml leupeptine (Sigma™ L 8511), 0,5 mg/ml aprotinine (Sigma™ A 1153). Cellen worden geïncubeerd in een centrifugebuis op ijs gedurende 10 minuten, vervolgens gehomogeniseerd met gebruik van vier stoten van 10 seconden van een Polytron™ homogenisator (Brinkman™, Westbury, NY), en vervolgens 10 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 1000x g. De bovenstaande vloeistof werd zorgvuldig verwijderd en overgebracht naar nieuwe

centrifugebuisen, vervolgens 20 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 25.000× g. De bovenstaande vloeistof werd verwijderd en weggegooid, terwijl de pellet opnieuw werd gesuspenderd in homogenisatiebuffer, vervolgens 20 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 25.000× g. De bovenstaande vloeistof werd weggegooid terwijl de pellet (die membranen bevat) opnieuw werd gesuspenderd in homogenisatiebuffer, en de membranen in hoeveelheden werden verdeeld en bij -80°C bevroren. Bindingsactiviteit van testverbindingen aan de 5HT<sub>2a</sub>-receptor werd bepaald in 96-putjesplaten die 2 µl testverbinding (in 100% DMSO) bevatten vervolgens 100 µl [<sup>125</sup>I]-DOI (catalogusnummer NEX255, PerkinElmer™ Life Sciences; 0,1 nM eindconcentratie) die was verdund in assaybuffer (50 mM HEPES pH 7,4, 0,5 mM EDTA, 0,5 mM EGTA, 37,5 mM KCl, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>) gevolgd door 100 µl 5HT<sub>2a</sub> tot expressie brengende membranen die waren verdund in assaybuffer. Er werd 1 µM mianserine gebruikt om niet-specifieke binding te berekenen. Assayplaten werden 60 minuten bij 37°C geïncubeerd, waarna de assay werd beëindigd door filtratie op UniFilter™ platen (met GF/C-filters - van PerkinElmer™) die waren voor-gedrenkt in 0,3% PEI. De filterplaten werden 2× gewassen met koude wasbuffer (50 mM Tris, pH 7,4), vervolgens gedroogd, scintillatievloeistof toegevoegd en radioactiviteit bepaald in een Wallac Microbeta™ plaatscintillatieteller (PerkinElmer™). Concentratie-reactiekrommen van het % remming van specifieke binding bij testverbindingen tegen de testverbindingconcentratie, werd gebruikt om de IC<sub>50</sub> te bepalen voor elke verbinding en de Ki-waarde berekend gebaseerd op de Cheng-Prusof-vergelijking ( $K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_d))$ ), waarbij L de concentratie is van het radioligand gebruikt in de bindingsassay en de K<sub>d</sub> is gebaseerd op eerdere verzadigingsonderzoeken met het radioligand.

### 35 5HT<sub>2b</sub>-Bindingsprocedure

Affiniteit van verbindingen voor de menselijke 5HT<sub>2b</sub>-receptor wordt bepaald door competitiebinding met gebruik

van membranen bereid uit Chinese hamstereileider (CHO) cellen die de tetracyclineoperator (Flp-In Trex systeem - Invitrogen) bevatten die werden gemanipuleerd om de menselijke 5HT<sub>2b</sub>-receptor tot expressie te brengen. Membranen werden bereid uit cellen die waren geïncubeerd in gedialyseerd foetaal runderkalfsserum (FBS) gedurende de voorgaande 18 uur, in aanwezigheid van 1 µM doxycycline, en de membranen werden opgeslagen bij -80°C. Om de membranen te bereiden, werden cellen geoogst uit kolven door centrifugeren, vervolgens opnieuw gesuspenderd in homogenisatiebuffer (10 mM HEPES, pH 7,5, 0,25 M sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA die de volgende proteaseremmers bevatte: 0,1 mg/ml benzamidine (Sigma™ B 6506), 0,1 mg/ml bacitracine (Sigma™ B 0125), 0,005 mg/ml leupeptine (Sigma™ L 8511, 0,5 mg/ml aprotinine (Sigma™ A1153) op ijs. Cellen worden geïncubeerd in een centrifugebuis op ijs gedurende 10 minuten, vervolgens gehomogeniseerd met gebruik van vier stoten van 10 seconden van een Polytron™ homogenisator (Brinkman™), en vervolgens 10 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 1000x g. De bovenstaande vloeistof werd zorgvuldig verwijderd en overgebracht naar nieuwe centrifugebuizen, vervolgens 20 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 25.000x g. De bovenstaande vloeistof werd verwijderd en weggegooid, terwijl de pellet opnieuw werd gesuspenderd in homogenisatiebuffer, vervolgens 20 minuten bij 4°C gecentrifugeerd bij 25.000x g. De bovenstaande vloeistof werd weggegooid terwijl de pellet (die membranen bevatte) opnieuw werd gesuspenderd in homogenisatiebuffer, en de membranen in hoeveelheden werden verdeeld en bevroren bij -80°C. De bindingsassay werd opgezet in 96-putjesplaten, die 2 µl testverbinding (in 100% DMSO) bevatte vervolgens 100 µl <sup>3</sup>H-LSD (eindconcentratie = 3 nM) verdund in assaybuffer (50 mM Tris pH 7,4, 4 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% ascorbinezuur), gevolgd door de toevoeging van 100 µl membranen (ongeveer 15 µg membraaneiwit, verdund in assaybuffer) uit 5HT<sub>2b</sub> tot expressie brengende cellen. Er werd 1 µM mianserine gebruikt om niet-specifieke binding te berekenen. De assayplaten wer-

den 60 minuten bij 37°C geïncubeerd, vervolgens werd de assay beëindigd door filtratie op 96-putjes UniFilter™ platen (met GF/C-filters – van PerkinElmer™) die werden voor-gedrenkt in 0,3% PEI. De filterplaten werden 2x gewassen met koude wasbuffer (50 mM Tris, pH 7,4), vervolgens gedroogd, scintillatievloeistof toegevoegd en radioactiviteit bepaald in een Wallac Microbeta™ plaatscintillatieteller (PerkinElmer™). Concentratie-reactiekrommen van het % remming van specifieke binding door testverbindingen tegen de concentratie van de testverbinding werd gebruikt om de IC<sub>50</sub> te bepalen voor elke verbinding en de Ki-waarde berekend gebaseerd op de Cheng-Prusof-vergelijking ( $K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_d))$ ), waarbij L de concentratie van het radioligand is, gebruikt in de bindingsassay en de K<sub>d</sub> is gebaseerd op eerdere verzadigingsonderzoeken met het radioligand.

Bepaling van sterkten in bindingsassays verschaftte een aanwijzing van het vermogen van een verbinding om een andere verbinding te vervangen van de actieve plaats van de receptor. Met andere woorden, bindingsassays verschaften informatie over het vermogen van een testverbinding om in wisselwerking te treden met de receptor, maar niet over het vermogen van de verbinding om activering van de receptor te activeren of te blokkeren. Terwijl functionele assays in staat zijn aanwijzing te verschaffen van de verbinding om een receptor te activeren of de activering van de receptor te blokkeren als een gevolg van voorafgaande binding. Activering of blokkade van de activering van de receptor zijn wat leidt tot de fysiologische activiteiten van de liganden. Agonistische activiteit bij een receptor en antagonistische activiteit bij een receptor zijn volledig verschillend van elkaar en leiden tot zeer verschillende en dikwijls tegengestelde farmacologische reacties. Dientengevolge verschaffen de volgende assays bruikbare informatie met betrekking tot de wijze van activering.

### Functionele assays

#### In vitro functionele assays

Swiss 3T3-cellen die r-5HT<sub>2c</sub>, r-5HT<sub>2a</sub>, h-5HT<sub>2c</sub>, h-5HT<sub>2a</sub> tot expressie brengen, of CHO-cellen die Tet-induceerbare h-5HT<sub>2b</sub> (mede tot expressie brengend met G $\alpha$ 16) receptoren tot expressie brengen worden gekiemd met een dichtheid van 12.500 cellen/putje voor 5HT<sub>2c</sub>- en 5HT<sub>2a</sub>-cellen en met 25.000 cellen/putje voor 5HT<sub>2b</sub>-cellen in 384 putjes zwart/helder collageen-beklede platen. Alle cellen werden gekweekt in kweekmedia aangevuld met 10% foetaal runderse-  
 5 rum. Vierentwintig (24) uur later werd kweekmedium vervan-  
 gen door medium aangevuld met 10% gedialyseerd serum. 5HT<sub>2b</sub>-cellen werden geïnduceerd in aanwezigheid van 1  $\mu$ g/ml doxycycline in kweekmedium met gedialyseerd serum. Vieren-  
 10 twintig (24) uur later worden de cellen geladen met de calciumgevoelige kleurstof, Fluo 4-AM<sup>™</sup> (4  $\mu$ M opgelost in DMSO dat pluronzuur bevat) in serumvrij DMEM in aanwezig-  
 15 heid van probenicide (2,6 mM) gedurende 75 minuten bij 37°C in een CO<sub>2</sub>-incubator. Niet opgenomen kleurstof wordt  
 20 verwijderd door 3 maal te wassen met een HEPES-buffer die probenicide (2,6 mM) bevat met gebruik van een EMBLA-cel-  
 wasser (eindvolume 30  $\mu$ l).

Platen worden toegevoegd aan een fluorimetrische beeldvormingsplaatlezer (FLIPR 384<sup>™</sup> verkrijgbaar bij Mole-  
 25 cular Devices Corporation) afzonderlijk en fluorescentie-  
 metingen worden elke twee seconden genomen gedurende een  
 periode van 90 seconden. Testverbindingtoevoegingen worden  
 gelijktijdig gemaakt aan alle 384 putjes na 20 seconden  
 basislijn-opnemen. Concentratie-reactiekrommen worden ge-  
 30 genereerd met gebruik van XLDA en agonistwerkzaamheden  
 worden gegenereerd als% van de reactie tot 10  $\mu$ M 5HT (be-  
 schouwd als 100%). Schatting van antagonistkrachten (func-  
 tionele Ki's) worden gegenereerd door remming van de test-  
 verbindingsreactie tot 5-HT (10 nM voor 5-HT<sub>2c</sub> en 5HT<sub>2b</sub>, 50  
 35 nM voor 5-HT<sub>2a</sub>) te meten en de Cheng Prusoff-vergelijking  
 toe te passen.

Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding hebben een bindings-Ki bij menselijke 5-HT<sub>2c</sub>-receptoren kleiner dan 1000 nM en groter dan 0,1 nM. Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding hebben in het algemeen een bindings-Ki onder 500 nM en vertonen serotoninerceptor 2c-agonistactiviteit.

Voorkeursverbindingen hebben een bindings-Ki bij menselijke 5-HT<sub>2c</sub>-receptoren kleiner dan 200 nM. Verbindingen met meer voorkeur hebben een bindings-Ki onder 100 nM.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn geen volledige agonisten bij de 5-HT<sub>2a</sub>- en 5-HT<sub>2b</sub>-receptoren. Deze zijn antagonistische of zwakke gedeeltelijke agonisten bij de 5-HT<sub>2a</sub>- en 5-HT<sub>2b</sub>-receptoren. Ook vertonen verbindingen volgens de uitvinding goede selectiviteit voor de 5HT<sub>2c</sub>-receptor. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn functioneel selectief voor 5-HT<sub>2c</sub> tegen 5-HT<sub>2a</sub> en 5-HT<sub>2b</sub>, dankzij hun veel grotere agonistische sterkte (lagere EC<sub>50</sub>) voor 5-HT<sub>2c</sub> dan die waargenomen voor 5-HT<sub>2a</sub> en/of 5-HT<sub>2b</sub> of hun gebrek aan agonistische activiteit bij 5-HT<sub>2a</sub> en/of 5-HT<sub>2b</sub>.

Van sommige van de verbindingen volgens de uitvinding werd gevonden dat zij de volgende receptorbindingsgegevens hebben:

| Voorbeeld nr. | 2cKi (nM) | 2aKi (nM) | 2bKi (nM) |
|---------------|-----------|-----------|-----------|
| 1A-37         | 26,6      | 25,0      | 159       |
| 2A-4          | 6,9       | 33,9      | 803       |
| 3A-79         | 12,9      | 43,9      | 332       |
| 3A-76         | 3,0       | 2,8       | 53        |
| 3A-83         | 17,9      | 46,8      | 145       |
| 4A-4          | 5,11      | 4,14      | 21        |
| 5B-6          | 5,82      | 7,11      | 12        |

## ZWAARLIJVGHEID EN VERWANTE AANDOENINGEN

### Spontane voedselinname

De volgende screening wordt gebruikt om de werkzaamheid van testverbindingen te beoordelen voor het remmen van spontane voedselinname bij Sprague-Dawley-ratten.

Mannelijke Sprague-Dawley-ratten kunnen worden verkregen bij Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). De ratten worden individueel gehuisvest en gepoederd voer gevoed. Deze worden op een 12-uur licht/donker-cyclus gehouden en ontvingen voer en water ad libitum. De dieren worden geacclimatiseerd aan het vivarium gedurende een periode van een week voordat testen wordt uitgevoerd. Ratten worden overgebracht naar individuele testkooien 30 uur voorafgaand aan het onderzoek. De ratten worden testverbinding of vehiculum alleen (geen verbinding) toegediend 15-30 minuten voorafgaande aan het begin van de donker-cyclus. De testverbindingen worden gedoseerd in trajecten tussen 0,1 en 100 mg/kg afhankelijk van de verbinding. Het standaardvehiculum is 0,5% (gew./vol.) methylcellulose of 30%  $\beta$ -cyclodextrine in water en de standaardroute van toediening is oraal. Verschillende vehicula en routes van toediening worden echter gebruikt om diverse verbindingen op te nemen indien vereist.

Voedselinname wordt gevolgd met gebruik van een geautomatiseerd Columbus Instruments-systeem (Columbus, Ohio). Afzonderlijke rattenvoedselinname wordt continu opgenomen met tussenpozen van 10 minuten, beginnend op de tijd van doseren, gedurende een periode van ten minste 12 uur. Werkzaamheid van verbinding wordt bepaald door het voedselopnamepatroon van met verbinding behandelde ratten te vergelijken met vehiculum.

### SCHIZOFRENIE EN VERWANTE AANDOENINGEN

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn bruikbaar bij de behandeling van schizofrenie en verwante aandoeningen. Deze activiteit kan worden aangetoond

in modellen met gebruik van goed gevestigde procedures. Bijvoorbeeld kunnen de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding worden beoordeeld in een aantal standaardgedragstesten die voorspellend zijn voor antipsychotische activiteit. Bijvoorbeeld apomorfine-geïnduceerd klinedrag en hypothermie bij muizen (zie bijv. Moore, N.A. et al. Psychopharmacology 94 (2), 263-266 (1988), en 96, 539 (1988)). Geconditioneerde vermijdingsreactie (remming van CAR) is een klassieke en effectieve test geweest die is gebruikt voor de detectie van geneesmiddelen met potentiële antipsychotische activiteit, primair ontwikkeld om neuroleptica werkend door dopaminereceptorblokkade te testen). Evenzo kunnen effecten in d-amfetaminelocomotor (antagonisme van de verhoogde activiteit geproduceerd door d-amfetamine om dopaminereceptorblokkade te tonen) en PCP-locomotor (antagonisme van de verhoogde activiteit geproduceerd door de activering van dopamine neuronale functie door de niet-competitieve N-methyl-D-asparagaat (NMDA) receptorantagonist; fencyclidine (PCP)) assays worden gebruikt om antipsychotische activiteit te voorspellen. Van ten minste één verbinding volgens de onderhavige uitvinding is getoond dat deze actief is in de volgende protocollen.

#### 25 Locomotor & stimulant-geïnduceerde locomotoractiviteit

De locomotoractiviteitsboxen bestaan uit 48 individuele plexiglas gedragsskamers (30 cm x 30 cm) ingesloten in geluid verzwakkende kasten. Een enkelvoudige 10-watt peer in elke kast wordt geregeld door een 24-uur timer, die mogelijk maakt dat het gedrag wordt gehouden op elke gewenste licht/donker-cyclus. De plexiglaskamers worden uitgerust met roostervloeren die zijn verdeeld in kwadranten en een metalen aanraakplaat gepositioneerd 7 cm vanaf de vloer op alle vier de wanden van de kamer. Horizontale locomotoractiviteit wordt gemeten als het aantal overkruisingen die een dier maakt van één kwadrant naar een ander in zijn kamer. Als het dier opstaat (zich verheft) en con-

tact maakt met de metalen aanraakplaat wordt dit vastgelegd door de computer als verticale locomotoractiviteit.

Proefdieren worden in de kamers geplaatst gedurende de nacht (ongeveer 15 uur) voorafgaande aan het experiment. De volgende dag wordt elk dier gewogen en behandeld met de testverbinding en vervolgens onmiddellijk teruggebracht naar de testkamer. Op een ingestelde voorbehandelingstijd worden proefdieren uit de testkamer verwijderd en behandeld met fencyclidine-hydrochloride (3,2 mg/kg, sc), of d-amfetaminesulfaat (1 mg/kg, sc) en vervolgens onmiddellijk teruggebracht naar de testkamer. Horizontale bewegingen (overkruisingen) worden vastgelegd door een computer gedurende een testperiode van drie uur.

Om spontane locomotoractiviteit te meten, wordt elk dier gewogen en behandeld met de testverbinding één uur voorafgaand aan te worden geplaatst in de activiteitsbox. De test wordt altijd gestart zo gauw mogelijk na de donker-cyclus (4 pm) zodat de effecten van de verbinding kunnen worden waargenomen tijdens de meest actieve tijd van het dier. De inrichting is geprogrammeerd om gegevens te verzamelen gedurende de nacht gedurende een periode van 12 uur.

De computer is geprogrammeerd om statistische analyse uit te voeren bij gegeven tussenpozen. Een een-weg ANOVA wordt gebruikt om te bepalen of een verschil tot gevolg van behandeling bestaat en wordt gevolgd door Dunnett's meervoudig trajecttest om verschillen tussen de controle- en experimentele groepen te bepalen. Getimede tussenpozen van gegevens (overkruisingen) worden individueel en cumulatief geanalyseerd gedurende de duur van het experiment.

#### Geconditioneerde vermijdingsreactie

Mannelijke CF-ratten (Charles River, Fisher-344 stam) worden gebruikt in alle experimenten. Gewichten zijn ongeveer 350-400 gram ten tijde van testen. Dieren worden 2 per kooi gehuisvest in omgeving geregelde dierenkwartieren (licht/donker-4am/4pm). De geconditioneerde vermijdings-

veerkamers bestaan uit 8 individuele plexiglas gedragskamers (Coulbourn Instruments™) elk verdeeld door een guillotine-deur in twee zijden, ingesloten in geluid verzwakende kabinetten. De plexiglaskamers zijn uitgerust met  
 5 metalen roostervloeren, die zijn uitgerust met door elkaar gegooide/constante stroom schokkers.

Ratten worden getraind om het begin van voetschok (1,5 milliampère, voorafgegaan gedurende 5 seconden door activering van huislichten, rijlichten en het openen van  
 10 de guillotine-deur) te vermijden door zich te verplaatsen naar de tegenoverliggende zijde van de kamer. Dertig pogingen worden voltooid per dagelijkse sessie, en het aantal vermijdingen (maximaal 30), ontsnappingen (maximaal 30), ontsnappingsfalingen (maximaal 30), latentheid om te  
 15 vermijden (maximaal 5 s), latentheid om te ontsnappen (maximaal 10 s), en aanpassingsoverkruisingen (aantal overkruisingen gedurende een periode van 5 minuten voorafgaand aan het begin van pogingen, donkere kamer) worden vastgelegd door het computerprogramma. Tussenpozen tussen  
 20 pogingen zijn 30 seconden met de guillotine-deur gesloten. Geneesmiddelbehandeling begint (30 minuten voorafgaand aan sessie, s.c.) als ratten criteria van 80% vermijdingen hebben bereikt voor een sessie. Testen wordt uitgevoerd tijdens de lichten-aan-periode van de licht/donker-cyclus,  
 25 in het algemeen tussen 8 am en 10 am.

Vehiculumbehandeling wordt eenmaal elke week uitgevoerd en statistische analyse wordt gedaan waarbij elke geneesmiddelbehandeling op afzonderlijke dagen wordt vergeleken tegen de vehiculumbehandeling die week. Testen  
 30 wordt uitgevoerd tijdens de lichten-aan-periode van de licht/donker-cyclus, in het algemeen tussen 8 am en 10 am. De gegevens worden geanalyseerd volgens op import in een spreadsheet met gebruik van een t-test.

### 35 ANGST EN VERWANTE AANDOENINGEN

Activiteit van verbindingen volgens de onderhavige uitvinding voor de behandeling van angst en verwante aan-

doeningen kan worden aangetoond in modellen met gebruik van goed gevestigde procedures. Bijvoorbeeld kan het volgende model worden gebruikt.

#### 5 Acute stress-gerelateerde cerebellaire cGMP-assay

Acute stressprocedure: CF-1-muizen (Charles River Laboratories) die 19-22 g wegen worden eenmaal per week voorafgaand aan testen besteld en worden gehanteerd gedurende twee dagen voorafgaand aan het experiment om stress-gerelateerde veranderingen in basale cGMP-niveaus te verminderen. Dieren worden gehuisvest op een 12-uur licht:donker-schema (6a-6p) in een temperatuur en vochtigheid geregelde kamer met vrije toegang tot voedsel en water.

Na doseren (in het algemeen 30-60 min afhankelijk van geneesmiddel) worden dieren die onder stress moeten worden gezet in een Coulbourn-kamer geplaatst met een stalen roostervloer en geschokt met 1 mA gedurende 10 seconden. Onmiddellijk volgend op de stressor worden muizen in een kunststof beperkingsbuis geplaatst en opgeofferd met gebruik van een straal microgolfbestraling gefocusseerd op de kop (2,0 kW gedurende 0,9 s) met gebruik van een Gerling-Moore Metabostat. Het cerebellum wordt vervolgens snel verwijderd, onmiddellijk bevroren in vloeibare stikstof, en opgeslagen bij -80°C voorafgaand aan de cGMP-assay. Niet-gestresste dieren worden direct uit hun huis-kooien genomen, opgeofferd door microgolfbestraling en hetzelfde verwerkt.

cGMP-assay: Gehele cerebella worden gewonnen en vervolgens gehomogeniseerd in 1 ml 1% perchloorzuur in dd-water met gebruik van een Brinkman Polytron bij 15.000 rpm gedurende ongeveer 15 s elk en op ijs geplaatst tot alle monsters worden gehomogeniseerd.

Monsters worden vervolgens in een waterbad bij 85°C geplaatst gedurende 5 min, 15 min bij 4°C gecentrifugeerd

bij 2500x g en ongeveer 0,5 ml van de bovenstaande vloeistof wordt verzameld voor analyse.

Bovenstaande vloeistoffen worden 1:5 verdund in 0,05 M natriumacetaatbuffer (pH 5,8). Alle andere assaystappen verlopen volgens de aanwijzingen van de fabrikant van de cGMP EIA-pakketten (Amersham Biosciences). Verdunde monsters worden gedurende de nacht geïncubeerd in behandelde 96-putjesplaten en de volgende dag verwerkt. Monsters worden afgelezen bij 450 nm optische golflengte en omgezet in pmol cGMP/mg weefsel met gebruik van een standaardkromme gegenereerd in hetzelfde experiment.

#### SEKSUELE DISFUNCTIE

##### Behandeling van MED

Verbindingen volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden gescreend voor effect van intracavernosale druk van de penis (ICP) in de bewuste mannelijke rat volgens de hieronder beschreven methoden.

ICP-protocol: Intracavernosale druk (ICP) kan worden gemeten bij de bewuste rat met gebruik van telemetrisch opnemen. Een katheter wordt chirurgisch geïmplanteerd in het corpus cavernosum. Het eind van de katheter wordt verbonden met een inrichting, die informatie voelt, verwerkt en digitaal overdraagt van binnen in het dier. Een ontvanger zet het radiofrequentiesignaal van het implantaat om in een digitale pulsstroom die kan worden afgelezen door een gegevensverzamelstelsel. Het PC-gebaseerde systeem verzamelt getelemetreerde gegevens van het dier.

Chirurgie:- Induceer en handhaaf algemene anesthesie met gebruik van 5% Isofluoraan® in een dragergas van 0,5 liter/minuut zuurstof en 1 liter/minuut stikstofdioxide om anesthesie te induceren, verminderend naar 2% Isofluraan voor onderhoudsanesthesie. Dien 5 mg/kg subcutaan (s.c.) Carprofen (Rimadyl® Large Animal Injection, 50 mg/ml, Pfizer Animal Health) toe bij inductie van anesthesie, aan het eind van dag van chirurgie en op de ochtend van de

eerste dag na chirurgie om pijn en ongemak te minimaliseren.

Implantatie van corpus cavernosale sonde:- scheer de huid van het ventrale abdomen en breidt uit om het gebied rond de penis en het ventrale scrotum te omvatten. Reinig en desinfecteer het geschoren gebied. Plaats de rat in dorsale liggende toestand. Maak een middenlijn-incisie vanuit de uitwendige basis van de penis, caudaal lopend voor ongeveer 2 cm. Lokaliseer de inwendige structuur van de penis en leg deze bloot en identificeer het corpus cavernosum. Maak een middenlijn-laparotomie, ongeveer 4 cm in lengte om de buikholte binnen te gaan. Doorsteek de buikwand via de caudale incisie met een geschikte trocar en canule, waarbij er zorg voor wordt gedragen om geen inwendige organen te beschadigen. Plaats het implantaatlichaam in de buikholte met de katheter caudaal georiënteerd en voer de katheterpunt door de lichaamswand via de vooraf geplaatste canule. Een model TA11PA-C40, 8 mm katheterimplantaat kan worden gebruikt met gemodificeerd 3 mm punt (Data Sciences International Inc.). Zet het implantaatlichaam vast aan de buikwand met gebruik van niet-absorbeerbare hechtdraden en sluit de buikincisie gedeeltelijk. Reflecteer de punt van de penis craniaal en trek de caudale incisie terug om het chirurgische veld te optimaliseren. Isoleer zorgvuldig ongeveer 10 mm van de inwendige structuur van de penis van het omgevende weefsel. Reflecteer zorgvuldig het corpus spongiosum naar één zijde om toegang te geven aan het corpus cavernosum. Ga het corpus cavernosum binnen met gebruik van een gemodificeerde overde-naald katheter om de tunica door te prikken. Breng de katheterpunt in via de voorgeplaatste katheter en schuif voort tot volledig ingevoegd. Verwijder zorgvuldig de toegangskatheter en breng een geschikte weefselhechting aan aan de invoegingsplaats. Observeer voor lekkage. Sluit de subcutane vetlaag in de caudale incisie voorafgaande aan sluiten met een geschikte absorbeerbare hechtdraad. Druppel ongeveer 5 ml warme zoutoplossing in door de buikinci-

sie en voltooi sluiting van de middenlijn-incisie. Sluit de huidincisie met een geschikte absorbeerbare hechtdraad.

Postoperatieve zorg:- Meet voedsel- en waterinname en volg lichaamsgewicht dagelijks gedurende ten minste 7 da-  
 5 gen na chirurgie, vervolgens 2-3 maal per week. Geef Lectade® (Pfizer Animal Health) in drinkwater gedurende 3 da-  
 gen na chirurgie. Huisvest ratten alleen, en breng over na omgekeerde licht/donker-omstandigheden 5 dagen na chirurgie. Benoemde diergeneeskundige chirurg (of plaatsvervan-  
 10 ger) geeft een certificaat van fitheid uit om 2 dagen na chirurgie voort te gaan. Begin gebruiken van ratten experimenteel 7 dagen na chirurgie.

Experimentele procedure:- Voer experiment uit in kamer met omgekeerde licht/donker-omstandigheden. Plaats rat  
 15 op dag van experiment in huiskooi op ontvangeronderlegger (PhysioTel® Model RPC-1, Data Sciences International Inc.) en laat acclimatiseren gedurende ongeveer één uur. Verzek-  
 ker dat de rat voedsel en water ad libitum heeft. Neem basislijnaflezing van intracavernosale druk (ICP) gedurende  
 20 ongeveer 5 minuten. Breng de gegevens over via een floppy-disk naar een Excel spreadsheet. Injecteer de rat met ver-  
 binding subcutaan of via de halsaderkatheter (JVC). Als de JVC wordt gebruikt, spoel door met steriele zoutoplossing na doseren en sluit af met een zoutoplossing/glucose-  
 25 afsluitoplossing. De tijd tussen toediening van verbinding en ICP-meting zal variëren met de te testen verbinding. Een tussentijd van 30-60 min na s.c. injectie is een goede  
 richtlijn. De testverbindingen worden opgelost in 50%  $\beta$ -cyclodextrine in zoutoplossing. Deze worden toegediend in  
 30 een dosis van 5-10 mg/kg subcutaan (s.c.). Apomorfinehydrochloride-hemihydraat (Sigma™ A-4393) met 60  $\mu$ g/kg s.c. wordt gebruikt als een positieve controle omdat dit  
 pro-erectiele eigenschappen heeft. Neem ICP op gedurende een periode van 15 minuten, beginnend bij 30 minuten na  
 35 injectie d.w.z. van 30 tot 35 minuten en herhaal gedurende twee verdere perioden van 15 minuten beginnend bij 60 mi-  
 nuten na injectie en 120 minuten na injectie respectieve-

lijk. Neem ICP op gedurende 15 minuten. Een signaal uit het ontvangerkussen voedt door de Data Exchange Matrix® en derhalve naar de software (Datquest ART® acquisitiesysteem, Data Sciences International Inc.). Breng de gegevens  
 5 over via een floppydisk naar een Excel-spreadsheet voor analyse.

#### Combinatie met PDE5-remmer voor behandeling van MED

De effecten van gelijktijdige toediening van een ver-  
 10 binding volgens de onderhavige uitvinding in combinatie met een PDE5-remmer (PDE5i) op de intracavernosale druk van de penis (ICP) in een geanesthetiseerd konijnenmodel van erectie kan worden gemeten volgens het volgende protocol.

15

#### Experimenteel protocol

Mannelijke New Zealand-konijnen (~2,5 kg) worden voor-gemediceerd met een combinatie van Medetomidine (Domitor®) 0,5 ml/kg intramusculair (i.m.), en Ketamine (Vetalar®) 0,25 ml/kg i.m. onder het handhaven van zuurstofopname via een gezichtsmasker. De konijnen worden getracheotomiseerd met gebruik van een Portex™ niet van een kap voorziene endotracheale buis 3 ID (inwendige diameter), verbonden met een ventilator en gehouden op een ventilatiesnelheid van 30-40 ademhalingen per minuut, met een benaderd getijvolume van 18-20 ml, en een maximale luchtwegdruk van 10 cm H<sub>2</sub>O. Anesthesie wordt vervolgens overgeschakeld naar Isofluraan® en beademing voortgezet met O<sub>2</sub> met 2 liter/min. De rechter marginale oorader wordt gecannuleerd met gebruik van een 23 G of 24 G katheter, en Lactated Ringer-oplossing geperfuseerd met 0,5 ml/min. Het konijn wordt op 3% Isofluraan gehouden gedurende invasieve chirurgie, dalend tot 2% voor onderhoudsanesthesie. De linker halsader wordt blootgelegd, geïsoleerd en vervolgens gecannuleerd met een PVC-katheter (17 gauge/17 G)  
 35 voor de infusie van geneesmiddelen en de testverbindingen.

Het linker liesgebied van de rat wordt geschoren en een verticale incisie wordt gemaakt ongeveer 5 cm in lengte langs de dij. De dijader en slagader worden blootgelegd, geïsoleerd en vervolgens gecannuleerd met een polyvinylchloride (PVC) katheter (17 G) voor de infusie van geneesmiddelen en verbindingen. Canulering wordt herhaald voor de dijslagader, waarbij de katheter wordt ingevoegd tot een diepte van 10 cm om te verzekeren dat de katheter de buikaorta bereikt. Deze arteriële katheter is verbonden met een Gould-systeem om bloeddruk op te nemen. Monsters voor bloedgasanalyse worden ook genomen via de arteriële katheter. Systolische en diastolische drukken worden gemeten, en de gemiddelde arteriële druk berekend met gebruik van de formule  $(\text{diastolische} \times 2 + \text{systolische}) \div 3$ . Hartslag wordt gemeten via de puls-oxymeter en een Ponemah-gegevensacquisitiesoftware-systeem (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Een ventrale middenlijn-incisie wordt gemaakt in de buikholte. De incisie is ongeveer 5 cm in lengte juist boven de pubis. Het vet en de spier wordt stomp weggesneden om de hypogastrische zenuw bloot te leggen die door de lichaamsholte loopt. Het is essentieel om dicht bij de zijkromme van de pubiswand te houden om beschadigen van de dijader en slagader te vermijden die boven de pubis liggen. De sciatische en bekkenzenuwen liggen dieper en worden gelokaliseerd na verder uitsnijden op de dorsale zijde van het konijn. Als eenmaal de sciatische zenuw is geïdentificeerd, wordt de bekkenzenuw gemakkelijk gelokaliseerd. De term bekkenzenuw wordt ruim gebruikt; anatomieboeken over het onderwerp falen om de zenuwen in voldoende detail te identificeren. Stimulering van de zenuw veroorzaakt echter een toename in intracavernosale druk en cavernosale bloedstroming, en innervatie van het bekkengebied. De bekkenzenuw wordt weg bevrijd van omgevend weefsel en een Harvard bipolaire stimulerende elektrode wordt rond de zenuw geplaatst. De zenuw wordt enigszins opgetild om enige spanning te geven, vervolgens wordt de elektrode in posi-

tie vastgezet. Ongeveer 1 ml lichte paraffineolie wordt  
 rond de zenuw en elektrode geplaatst. Dit werkt als een  
 beschermend smeermiddel voor de zenuw en voorkomt bloed-  
 verontreiniging van de elektrode. De elektrode is verbon-  
 5 den met een Grass S88 stimulator. De bekkenzenuw wordt ge-  
 stimuleerd met gebruik van de volgende parameters:- 5 V,  
 pulsbreedte 0,5 ms, duur van stimulus 20 seconden met een  
 frequentie van 16 Hz. Reproduceerbare reacties worden ver-  
 kregen als de zenuw elke 15-20 minuten wordt gestimuleerd.  
 10 Diverse stimuleringen met gebruik van de bovenstaande pa-  
 rameters worden uitgevoerd om een gemiddelde controlereac-  
 tie vast te stellen. De te testen verbinding(en) worden  
 geïnfuseerd, via de halsader, met gebruik van een Harvard  
 22 infusiepomp waarbij men een continue stimuleringscyclus  
 15 van 15 minuten aanhoudt. De huid en bindweefsel rond de  
 penis wordt verwijderd om de penis bloot te leggen. Een  
 katheterset (Insyte-W, Becton-Dickinson 20 Gauge 1,1 x 48  
 mm) wordt ingevoegd door de tunica albica in de linker  
 corpus cavernosale ruimte en de naald verwijderd, hetgeen  
 20 een flexibele katheter achterlaat. Deze katheter is via  
 een druktransducer (Ohmeda 5299-04) verbonden met een  
 Gould-systeem om intracavernosale druk (ICP) op te nemen.  
 Als eenmaal een intracavernosale druk wordt ingesteld,  
 wordt de katheter afgesloten op zijn plaats met gebruik  
 25 van Vetbond (weefselkleefstof 3M). Hartslag wordt gemeten  
 via de puls-oxymeter en een Po-ne-mah-gegevensacquisitie-  
 softwaresysteem (Ponemah Physiology Platform, Gould In-  
 strument Systems Inc).

Intracavernosale bloedstroming wordt opgenomen hetzij  
 30 als getallen direct uit de Flowmeter met gebruik van Po-  
 ne-mah-gegevensacquisitiesoftware (Ponemah Physiology  
 Platform, Gould Instrument Systems Inc), hetzij indirect  
 van Gould-kaartrecorderspoor. Kalibratie wordt ingesteld  
 aan het begin van het experiment (0-125 ml/min/100 g weef-  
 35 sel).

Alle gegevens worden gerapporteerd als gemiddelde  $\pm$   
 s.e.m. (standaardfout van het gemiddelde). Significante

veranderingen worden geïdentificeerd met gebruik van Student's t-tests. De testverbindingen worden opgelost in 50%  $\beta$ -cyclodextrine in zoutoplossing. Deze worden toegediend met een dosis van 5-10 mg/kg subcutaan (s.c.).

- 5 Met gebruik van het hiervoor beschreven protocol kunnen gunstige effecten op ICP worden gedemonstreerd voor de bijkomende toediening van een verbinding volgens de onderhavige uitvinding (5-10 mg/kg s.c.) en een selectieve remmer van PDE5 (3-ethyl-5-{5-[4-ethylpiperizino)sulfonyl-2-propoxyfenyl]-2-(2-pyridylmethyl)-6,7-dihydro-2H-pyrazolo-  
10 [4,3-d]pyrimidine-7-on (zoals beschreven in WO98/491066) (1 mg/kg i.v. (intraveneus)). Een aantal klinische voordelen van bijkomende toediening van een PDE5-remmer en een verbinding volgens de onderhavige uitvinding kunnen worden  
15 gerealiseerd. Dergelijke voordelen omvatten verhoogde werkzaamheid en gelegenheden om MED-subgroepen die niet reageren op andere MED-monotherapieën te behandelen.

#### Behandeling van FSAD

- 20 Van serotonine 5HT<sub>2c</sub>-receptoragonisten is bekend dat zij bekkenzenuw-gestimuleerde verhogingen in vrouwelijke genitale bloedstroming bekrachtigen in het geanesthetiseerde konijnenmodel van seksuele opwinding.

- De normale seksuele opwindingsreactie bestaat uit een  
25 aantal fysiologische reacties die worden waargenomen tijdens seksuele opwinding. Deze veranderingen zoals vaginale, labiale en clitorale bloedaandrang volgen uit toenamen in genitale bloedstroming. Bloedaandrang leidt tot verhoogde vaginale smering via plasmatransudatie, verhoogde  
30 vaginale volgzaamheid (ontspanning van vaginale gladde spier) en verhogingen in vaginale en clitorale gevoeligheid.

- Vrouwelijke seksuele opwindingsaandoening (FSAD) is een zeer veel voorkomende seksuele aandoening die tot 40%  
35 van voor-, peri- en postmenopauzale ( $\pm$  HRT) vrouwen treft. Het primaire gevolg van FSAD is verminderde genitale bloedaandrang of zwelling die zichzelf manifesteert als

een gebrek aan vaginale smering en een gebrek aan plezierige genitale sensatie. Secundaire gevolgen omvatten verminderde seksuele begeerte, pijn tijdens geslachtsgemeenschap en moeilijkheid bij het bereiken van orgasme. De meest gebruikelijke oorzaak van FSAD is verminderde genitale bloedstroming resulterend in verminderde vaginale, labiale en clitorale bloedaandrang (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).

Zoals hierin uiteengezet, verschaft de onderhavige uitvinding een middel voor het herstellen of bekrachtigen van de normale seksuele opwindingsreactie bij vrouwen lijdend aan FSAD, door genitale bloedstroming te versterken. Het volgende beschrijft een methode voor het testen van een dergelijke reactie.

#### FSAD-methode

Vrouwelijke New Zealand-konijnen (~2,5 kg) worden vooraf behandeld met een combinatie van Medetomidine (Domitor® 0,5 ml/kg intramusculair (i.m.)) en Ketamine (Vetalar® 0,25 ml/kg i.m.) onder het handhaven van zuurstofinname via een gezichtsmasker. De konijnen worden getracheotomiseerd met gebruik van een Portex™ niet van een kap voorziene endotracheale buis 3 ID (inwendige diameter), verbonden met ventilator en op een ventilatiesnelheid van

30-40 ademhalingen per minuut gehouden, met een benaderd getijvolume van 18-20 ml, en een maximale luchtwegdruk van 10 cm H<sub>2</sub>O. Anesthesie wordt vervolgens overgeschakeld naar Isofluraan® en beademing voortgezet met O<sub>2</sub> met 2 l/min. De  
 5 rechter marginale oorader wordt gecannuleerd met gebruik van een 23 G of 24 G katheter, en Lactated Ringer-oplossing geperfuseerd met 0,5 ml/min. Het konijn wordt op 3% Isofluraan® gehouden tijdens invasieve chirurgie, dalend naar 2% voor onderhoudsanesthesie.

10 Het linker lendegebied van het konijn wordt geschoren en een verticale incisie wordt gemaakt ongeveer 5 cm in lengte langs de dij. De dijader en slagader worden blootgelegd, geïsoleerd en vervolgens gecannuleerd met een PVC-katheter (17 G) voor de infusie van geneesmiddelen en ver-  
 15 bindingen. Cannuleren wordt herhaald voor de dijslagader, waarbij de katheter wordt ingevoegd tot een diepte van 10 cm om te verzekeren dat de katheter de abdominale aorta heeft bereikt. Deze slagaderkatheter is verbonden met een Gould-systeem om bloeddruk op te nemen. Monsters voor  
 20 bloedgasanalyse worden ook genomen via de slagaderkatheter. Systolische en diastolische drukken worden gemeten, en de gemiddelde slagaderdruk berekend met gebruik van de formule (diastolische  $\times$  2 + systolische)  $\div$  3. Hartslag wordt gemeten via de puls-oxymeter en het Po-ne-mah-gege-  
 25 vensacquisitiessoftwaresysteem (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc).

Een ventrale middenlijn-incisie wordt gemaakt in de buikholte. De incisie is ongeveer 5 cm in lengte juist boven de pubis. Het vet en de spier wordt stomp weggesneden  
 30 om de hypogastrische zenuw die door de lichaamsholte loopt bloot te leggen. Het is essentieel om dicht bij de zijkromming van de pubiswand te blijven om beschadiging van de dijader en slagader te vermijden, die boven de pubis liggen. De sciatische en bekkenzenuwen liggen dieper en  
 35 worden gelokaliseerd na verder uitsnijden op de dorsale zijde van het konijn. Als eenmaal de sciatische zenuw is geïdentificeerd, wordt de bekkenzenuw gemakkelijk geloka-

liseerd. De term bekkenzenuw wordt los gebruikt; anatomieboeken over het onderwerp falen om de zenuwen in voldoende detail te identificeren. Stimulering van de zenuw veroorzaakt echter een toename in vaginale en clitorale bloedstroming, en prikkeling van het bekkengebied. De bekkenzenuw wordt bevrijd weg van omgevend weefsel en een Harvard bipolaire stimulerende elektrode wordt rond de zenuw geplaatst. De zenuw wordt enigszins opgelicht om enige spanning te geven, vervolgens wordt de elektrode in positie vastgezet. Ongeveer 1 ml lichte paraffineolie wordt rond de zenuw en elektrode geplaatst. Dit werkt als een beschermend smeermiddel voor de zenuw en voorkomt bloedverontreiniging van de elektrode. De elektrode is verbonden met een Grass S88 stimulator. De bekkenzenuw wordt gestimuleerd met gebruik van de volgende parameters:- 5 V pulsbreedte 0,5 ms, duur van stimulus 10 seconden en een frequentietraject van 2 tot 16 Hz. Reproduceerbare reacties worden verkregen als de zenuw elke 15-20 minuten wordt gestimuleerd. Een frequentiereactiekromme wordt bepaald aan het begin van elk experiment om de optimale frequentie te bepalen om te gebruiken als een sub-maximale reactie, gewoonlijk 4 Hz. Een ventrale middenlijn-incisie wordt gemaakt, bij het caudale eind van de pubis, om het pubisgebied bloot te leggen. Bindweefsel wordt verwijderd om de tunica van de clitoris bloot te leggen, hetgeen verzekert dat de wand vrij is van kleine bloedvaten. De uitwendige vaginale wand wordt ook blootgelegd door verwijderen van alle bindweefsel. Eén laser Doppler-stroomsonde wordt 3 cm in de vagina ingevoegd, zodat de helft van de sondeas nog zichtbaar is. Een tweede sonde wordt zodanig gepositieerd dat deze juist boven de uitwendige clitorale wand ligt. De positie van deze sondes wordt vervolgens bijgesteld tot een signaal wordt verkregen. Een tweede sonde wordt juist boven het oppervlak van het bloedvat op de uitwendige vaginale wand geplaatst. Beide sondes worden in positie geklemd.

Vaginale en clitorale bloedstroming wordt opgenomen hetzij als getallen direct uit de Flowmeter met gebruik van Po-ne-mah-gegevensacquisitiesoftware (Ponemah Physiology Platform, Gould Instrument Systems Inc), hetzij indirect van Gould-kaartrecorderspoor. Kalibratie wordt ingesteld aan het begin van het experiment (0-125 ml/min/100 g weefsel). Alle gegevens worden gerapporteerd als gemiddelde  $\pm$  standaardfout van het gemiddelde (s.e.m.). Significante veranderingen worden geïdentificeerd met gebruik van Student's t-tests.

#### LAGERE-URINEWEGDISFUNCTIE (WAARONDER URINE-INCONTINENTIE)

Activiteit van de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding op lagere-urinewegfunctie, en derhalve hun potentiële nut bij het behandelen van aandoeningen inhoudende lagere-urinewegdisfunctie, kunnen worden onderzocht en vastgesteld met gebruik van een aantal standaard in vivo modellen, de vakman bekend en dikwijls beschreven in de literatuur (Morrison, J., et al., Neurophysiology and Neuropharmacology. In: Incontinence, Red. Abrams, P., Cardozo, C., Khoury, S. en Wein, A. Report of the World Health Organisation Consensus Conference. Paris, France: Health Publications Ltd., 2002: 83-163; Brune ME et al. Comparison of alpha 1-adrenoceptor agonists in canine urethral pressure profilometry and abdominal leak point pressure models. J Urol. 2001, 166:1555-9; Schroder et al. (2003) J. Urol. 170, 1017-1021). Als een voorbeeld kunnen verbindingen volgens de onderhavige uitvinding worden getest op dergelijke effecten in de hieronder beschreven modellen.

#### Blaascapaciteit en uitwendige urethrale sluitspier (EUS) functie bij de cavia:

Experimenten worden uitgevoerd bij volwassen vrouwelijke cavia's, die ongeveer 500 g wegen. Alle dieren worden aanvankelijk geanesthetiseerd met halothaan (4%), gedragen in zuurstof (3-4 l min<sup>-1</sup> en op een geschikt chirurgisch vlak gehouden met urethaan (25% gew/vol; 0,5 ml 100

g<sup>-1</sup> lichaamsgewicht). De trachea, een halsader en een carotide slagader worden gecannuleerd voor ademhalingsventilatie, injectie van testverbinding en volgen van bloeddruk respectievelijk. Een middenlijn-laparotomie wordt uitgevoerd om de urineblaas bloot te leggen en een cystometrie-  
 5 buis ingevoegd door een kleine incisie in de koepel van de blaas en op zijn plaats vastgezet. De buikwond wordt vervolgens stevig gesloten rond de geëxternaliseerde cystometrie-  
 10 buis, die op zijn beurt is verbonden met een infusie-pomp en een druktransducer, voor het vullen van de blaas en het opnemen van intravesicale druk respectievelijk. Electromyografische (EMG) draadgeleiders worden ingevoegd in de EUS gestriateerde spierlaag tegenover het dorsale oppervlak van de symphysis pubis. De EMG-geleiders worden  
 15 verbonden met een geschikt versterkings- en elektrisch filtersysteem en veranderingen in EUS elektrische activiteit vertoond op een oscilloscoop en opgenomen door geschikte computersoftware.

Na een stabilisatieperiode na chirurgie van 30 min  
 20 wordt de blaas gevuld met een snelheid van 150  $\mu\text{l min}^{-1}$  met fysiologische zoutoplossing (kamertemperatuur), tot initiatie van een urinelozingsreflex wordt waargenomen. Na urinelozing wordt de blaas afgetapt via de geëxternaliseerde cystometrie-  
 25 buis. Blaas vullen wordt vervolgens ten minste driemaal herhaald (of tot herhaalbare vulcycli worden bereikt) om een gemiddelde drempelblaascapaciteit voor begin van urinelozing vast te stellen. EUS EMG-activiteit en intravesicale (blaas) druk worden opgenomen gedurende het vullen van de blaas. Vervolgens wordt testverbinding of  
 30 vehiculum intraveneus geïnjecteerd met gebruik van hetzij een bolusdosis hetzij constante infusie en blaas vullen opnieuw geïnitieerd (150  $\mu\text{l min}^{-1}$ ) tot urinelozing optreedt, de blaas wordt vervolgens afgetapt zoals hiervoor en het proces herhaald met toevoeging van toenemende dosis  
 35 testverbinding (2 urinelozingsreacties worden gemeten bij elke verbinding concentratie). Veranderingen in drempelblaascapaciteit die urinelozing initieert en/of in EUS

EMG-activiteit zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere-urinefunctie.

Abdominale lekpuntdruk bij de cavia:

5 Experimenten worden uitgevoerd bij volwassen vrouwelijke cavia's, die ongeveer 500 g wegen. Alle dieren worden aanvankelijk geanesthetiseerd met halothaan (4%, gedragen in zuurstof ( $3-4 \text{ l min}^{-1}$ ) en op een geschikt chirurgisch vlak gehouden met urethaan (25% gew/vol; 0,5 ml  $100 \text{ g}^{-1}$  lichaamsgewicht). De trachea, een halsader en een carotide slagader worden gecannuleerd voor respectievelijk ademhalingsventilatie, injectie van testverbinding en volgen van bloeddruk. Een middenlijn-laparotomie wordt uitgevoerd om de urineblaas bloot te leggen en een cystometrie-  
10 buis ingevoegd door een kleine incisie in de koepel van de blaas en op zijn plaats vastgezet. De buikwond wordt vervolgens stevig gesloten rond de geëxternaliseerde cystometrie-  
15 buis, die op zijn beurt is verbonden met een infusie-pomp en druktransducer, voor respectievelijk het vullen van de blaas en het opnemen van intravesicale druk. Elektromyografische (EMG) draadgeleiders worden ingevoegd in de EUS gestriateerde spierlaag tegenover het dorsale oppervlak van de symphysis pubis. De EMG-geleiders worden verbonden met een geschikte versterker en elektrisch filtersysteem en veranderingen in EUS elektrische activiteit  
20 vertoond op een oscilloscoop en opgenomen door geschikte computersoftware.

Na een stabilisatieperiode na chirurgie van 30 min wordt de blaas gevuld met een snelheid van  $150 \mu\text{l min}^{-1}$  met  
30 fysiologische zoutoplossing (kamertemperatuur), tot begin van een urineloziingsreflex wordt waargenomen. Na urinelozing wordt de blaas afgetapt via de geëxternaliseerde cystometriebuis. Vullen van de blaas wordt vervolgens ten minste 3 maal herhaald (of tot herhaalbare vulcycli worden bereikt) om een gemiddelde blaasdrempelcapaciteit voor begin van urinelozing vast te stellen. EUS EMG-activiteit en intravesicale (blaas) druk worden opgenomen tijdens vullen  
35

van de blaas. Vervolgens wordt de blaas gevuld (150  $\mu\text{l min}^{-1}$ ) tot 75% van dit drempelvolumen met fysiologische zoutoplossing en, door gebruik van een speciaal geconstrueerd raamwerk, wordt toenemend gewicht aangebracht op het ventrale oppervlak van het abdomen van het dier juist rostraal ten opzichte van de positie van de blaas tot lekkage van vloeistof wordt waargenomen bij de urethrale meatus. Dit proces wordt ten minste 3 maal herhaald om controlereacties vast te stellen; EUS EMG-activiteit en intravesicale druk worden gedurig opgenomen. Daarop volgende worden toenemende concentraties aan testverbinding of vehiculum intraveneus geïnjecteerd met gebruik van hetzij een bolusdosis hetzij constante infusie en gewicht geïnduceerde lekreacties opnieuw onderzocht bij elke concentratie. Veranderingen in het abdominale gewicht vereist om lekkage te induceren en/of de maximale EUS EMG-activiteit opgenomen onmiddellijk voorafgaande aan lekkage zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere urineruwegfunctie.

20

#### Urethrale drukprofilometrie bij de cavia:

Experimenten worden uitgevoerd bij volwassen vrouwelijke cavia's, die ongeveer 500 g wegen. Alle dieren worden aanvankelijk geanesthetiseerd met halothaan (4%, gedragen in zuurstof (3-4  $\text{l min}^{-1}$ ) en op een geschikt chirurgisch vlak gehouden met urethaan (25% gew/vol; 0,5 ml 100  $\text{g}^{-1}$  lichaamsgewicht). De trachea, een halsader en een carotide slagader worden gecannuleerd voor respectievelijk ademhalingsventilatie, injectie van testverbinding en volgen van bloeddruk. Een middenlijn-laparotomie wordt uitgevoerd om de urineblaas bloot te leggen en een cystometrie-buis ingevoegd door een kleine incisie in de koepel van de blaas en op zijn plaats vastgezet. De buikwond wordt vervolgens stevig gesloten rond de geëxternaliseerde cystometrie-buis, die op zijn beurt is verbonden met een infusie-pomp en druktransducer, voor respectievelijk het vullen van de blaas en het opnemen van intravesicale druk. Elek-

tromyografische (EMG) draadgeleiders worden ingevoegd in de EUS gestriateerde spierlaag tegenover het dorsale oppervlak van de symphysis pubis. De EMG-geleiders worden verbonden met een geschikte versterker en elektrisch filtersysteem en veranderingen in EUS elektrische activiteit 5 vertoond op een oscilloscoop en opgenomen door geschikte computersoftware.

Volgend op een stabilisatieperiode na chirurgie van 30 min wordt de blaas gevuld met een debiet van 10  $150 \mu\text{l min}^{-1}$  met fysiologische zoutoplossing (kamertemperatuur), tot begin van een urinelozingsreflex wordt waargenomen. Volgend op urinelozing wordt de blaas afgetapt via de geëxternaliseerde cystometriebuis. Vullen van de blaas wordt vervolgens 3 maal herhaald (of tot herhaalbare vulcycli worden bereikt) om een gemiddelde blaasdrempelcapaciteit 15 voor begin van urinelozing vast te stellen. Vervolgens wordt de blaas gevuld ( $150 \mu\text{l min}^{-1}$ ) tot 75% van dit drempelvolumen en urethrale tonus (piek urethrale druk (PUP), functionele urethrale lengte (FUL) en sluitdruk (CP)) 20 vastgesteld met behulp van een 3F Millar-druktransducer (Millar Instruments, Texas, US) ingevoegd in de blaas door de externe meatus. De urethrale Millar-druktransducer wordt vervolgens teruggetrokken langs de lengte van de urethra (urethrale doortrek) met een snelheid van 1 25 cm/min hetgeen de bepaling van PUP, FUL en CP mogelijk maakt. Urethrale doortrekken wordt elke 2 min herhaald tot 4 reproduceerbare urethrale profielen worden waargenomen. Vervolgens worden toenemende concentraties aan testverbinding of vehiculum intraveneus geïnjecteerd met gebruik van 30 hetzij een bolusdosis hetzij constante infusie en een verdere 4 urethrale doortrekken uitgevoerd bij elke onderzochte concentratie. Veranderingen in de PUP, FUL, CP of EUS EMG-activiteit zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere-urine-wegfunctie.

Urethrale drukprofilometrie bij honden:

Vrouwelijke beagle-honden (10-15 kg) wordt geanesthetiseerd met natriumpentobarbiton (60 mg/ml oplossing) intraveneus (IV) toegediend met 0,5 ml/kg via de rechter schedelader. Onmiddellijk na inductie van anesthesie wordt de hond geïntubeerd en ademhaling ondersteund door kunstmatige bedeming met zuurstof. Eindgetijde CO<sub>2</sub> wordt continu gevolgd, met gebruik van een Datex CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-monitor en tussen 4,5 en 4,8% gehouden en lichaamstemperatuur tussen 37°C en 38°C gehouden. Een incisie wordt gemaakt in de rechter mediale dij en een polyethyleenkatheter (6F) ingestoken in de rechter dijader voor toediening van verbindingen en handhaven van vloeistof; onmiddellijk als ader-toegang wordt bereikt wordt een bolus IV dosis van  $\alpha$ -chloralose (1% gew/vol) toegediend bij 35 mg/kg. Een polyethyleenkatheter (4F) wordt ingevoegd in de rechter dij-slagader voor bloedbemonstering. Een incisie wordt gemaakt in de rechter voorpoot en de armader en slagader geïsoleerd, handhaving van anesthesie wordt bereikt met  $\alpha$ -chloralose/borax toegediend IV met een snelheid van 10 mg/kg/uur via een polyethyleenkatheter (6F) ingestoken in de rechter armader. Een laparotomie wordt uitgevoerd vanuit de umbilicus naar de top van de pubische symphysis via de middenlijn om het peritonium bloot te leggen om de blaas bloot te leggen. Beide ureters worden gecannuleerd naar de nieren met polyethyleenkatheters (6F) en urine uitwendig opgevangen. De blaas wordt gekatheteriseerd door de koepel met een polyethyleenkatheter (6F), die op zijn beurt is verbonden met een druktransducer. Om constante blaasdruk op 10-15 mmHg te houden, wordt urine verwijderd en een zoutoplossing bij omgevingstemperatuur in de blaas geïnfuseerd. Onmiddellijk na de voltooiing van de chirurgische procedures wordt een verdere bolusdosis van  $\alpha$ -chloralose/boraxoplossing IV toegediend met 35 mg/kg en laat men het dier stabiliseren gedurende een periode van ongeveer 1 uur, gedurende welke tijd hemodynamische en urologische parameters werden gevolgd.

Urethrale tonus (piek urethrale druk (PUP), functionele urethrale lengte (FUL) en sluitdruk (CP)) wordt vastgesteld met gebruik van een 8F Millar-druktransducer (Millar Instruments, Texas, US) ingestoken in de blaas door de externe meatus. De urethrale Millar-druktransducer wordt  
 5 vervolgens teruggetrokken langs de lengte van de urethra (urethrale doortrek) met een snelheid van 1 cm/min hetgeen de bepaling van PUP, FUL en CP mogelijk maakt. Urethrale doortrekken worden elke 6 min herhaald tot 4 reproduceerbare urethrale profielen worden waargenomen. Vervolgens  
 10 worden toenemende concentraties aan testverbinding of vehiculum intraveneus geïnjecteerd met gebruik van hetzij een bolusdosering hetzij constante infusie en een verdere 4 urethrale doortrekken uitgevoerd bij elke onderzochte  
 15 concentratie. Veranderingen in de PUP, FUL of CP zijn aanduidend voor activiteit van verbinding op lagere-urine-wegfunctie.

Blaascapaciteit en uitwendige urethrale sluitspier (EUS)  
 20 functie bij de spontaan hypertensieve rat:

Experimenten worden uitgevoerd bij volwassen vrouwelijke spontaan hypertensieve ratten (SHRs), die ongeveer 250-300 g wegen. Alle dieren worden aanvankelijk geanesthetiseerd met isofluraan (4%), gedragen in zuurstof (3-4  
 25 l min<sup>-1</sup>) en op een geschikt chirurgisch vlak gehouden met urethaan (25% gew/vol; 0,5 ml 100 g<sup>-1</sup> lichaamsgewicht). De trachea, een halsader en een carotide slagader worden gecannuleerd voor respectievelijk ademhalingsventilatie, injectie van testverbinding en volgen van bloeddruk. Een  
 30 middenlijn-laparotomie wordt uitgevoerd om de urineblaas bloot te leggen en een cystometriebuis ingevoegd door een kleine incisie in de koepel van de blaas en op zijn plaats vastgezet. De buikwond wordt vervolgens stevig gesloten rond de geëxternaliseerde cystometriebuis, die op zijn  
 35 beurt is verbonden met een infusiepomp en druktransducer, voor respectievelijk het vullen van de blaas en het vastleggen van intravesicale druk. Elektromyografische (EMG)

draadgeleiders worden ingestoken in de EUS gestriateerde spierlaag tegenover het dorsale oppervlak van de symphysis pubis. De EMG-geleiders worden verbonden met een geschikt versterkings- en elektrisch filtersysteem en veranderingen  
 5 in EUS elektrische activiteit vertoond op een oscilloscoop en opgenomen via geschikte computersoftware.

Na een stabilisatieperiode na chirurgie van 30 min wordt de blaas gevuld met een debiet tussen 45 en 100  $\mu\text{l min}^{-1}$  met fysiologische zoutoplossing (kamertempera-  
 10 tuur), tot begin van een urinelozingsreflex wordt waargenomen. Na urinelozing wordt de blaas afgetapt via de geëxternaliseerde cystometriebuis. Vullen van de blaas wordt vervolgens ten minste 3 maal herhaald (of tot herhaalbare vulcycli worden bereikt) om een gemiddelde blaasdrempelca-  
 15 paciteit voor begin van urinelozing vast te stellen. EUS EMG-activiteit en intravesicale (blaas) druk worden opgenomen gedurende vullen van de blaas. Vervolgens wordt testverbinding of vehiculum intraveneus geïnjecteerd met gebruik van hetzij een bolusdosis hetzij constante infusie  
 20 en vullen van de blaas opnieuw begonnen tot urinelozing optreedt, de blaas wordt vervolgens afgetapt zoals hiervoor en het proces herhaald met toevoeging van toenemende doses testverbinding (2 urinelozingsreacties worden geme-  
 25 ten bij elke concentratie verbinding). Veranderingen in de drempelblaascapaciteit die urinelozing begint en/of in EUS EMG-activiteit zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere-urine-  
 wegfunctie.

#### Geleegd volume bij bewuste geovariëctomiseerde muizen:

30 Geovariëctomiseerde volwassen vrouwelijke muizen worden gedoseerd (hetzij oraal hetzij subcutaan) met vehiculum of toenemende concentraties verbinding en in individuele metabolen geplaatst met vrije toegang tot water gedurende 3 uur. Urine geloosd door elke muis wordt gevangen  
 35 op een conische spons in een houder onder elke metabool geplaatst, deze spons stoot ook fecale pellets af. Het totale volume aan geloosde urine binnen de periode van 3 uur

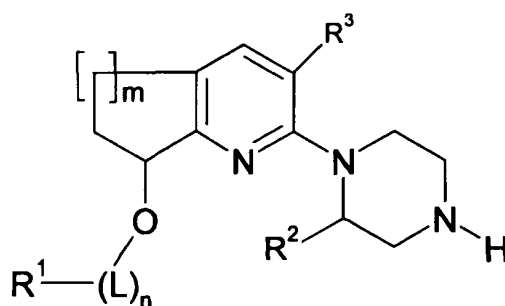
en het volume aan urine per lozing wordt gemeten met een balans direct onder de opvanghouder geplaatst. Het gemiddelde volume aan urine per lozing en de frequentie van lozingsgebeurtenissen worden vergeleken tussen met vehiculum en met verbinding behandelde groepen (tot  $n = 16$  per groep), veranderingen in deze parameters in afwezigheid van veranderingen in de totale urine-uitvoer zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere-urine-wegfunctie.

Geloosd volume en blaasactiviteit bij bewuste getelemetri-seerde spontaan:

Volwassen vrouwelijke spontaan hypertensieve ratten worden gedoseerd (hetzij oraal hetzij subcutaan) met vehiculum of toenemende concentraties verbinding en in individuele metabolen geplaatst met vrij toegang tot water gedurende 3 uur. Urine geloosd door elke rat wordt gevangen op een conische spons met een houder onder elke metabool geplaatst, deze spons stoot ook fecale pellets af. Het totale geloosde volume aan urine in de periode van 3 uur en het volume aan urine per lozing wordt gemeten met gebruik van een balans direct onder de opvanghouder geplaatst. Het gemiddelde volume aan urine per lozing en de frequentie van lozingsgebeurtenissen worden vergeleken tussen met vehiculum en met verbinding behandelde groepen (tot  $n = 16$  per groep), veranderingen in deze parameters in afwezigheid van veranderingen in de totale urine-uitvoer zijn indicatief voor activiteit van verbinding op lagere-urine-wegfunctie.

## CONCLUSIES

## 1. Verbinding met Formule (I)



(I)

5

waarin:

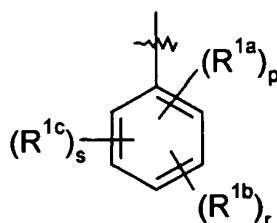
m 1 of 2 is;

n 0 of 1 is;

L -CHR<sup>0a</sup>- is, waarin R<sup>0a</sup> waterstof of (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl is;10 R<sup>2</sup> waterstof of methyl is;R<sup>3</sup> wordt gekozen uit de groep bestaande uit H, Cl, Br, F, CH<sub>3</sub> en CN;R<sup>1</sup> is

(a) een groep met Formule (1A)

15



(1A)

waarin

20 (i) p, r en s elk onafhankelijk 0 of 1 zijn, en

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  en  $R^{1c}$  elk onafhankelijk worden gekozen uit de groep bestaande uit F, Cl, Br, I, cyaan,  $-\text{CH}_2\text{-CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylthio}$ , fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ , fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$ , fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylthio}$ ,  $-\text{NH-C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ ,  $-\text{C(O)}-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ,  $-\text{C(O)}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C(O)}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkyl}$ , een 3- tot 6-ledige carbocyclische ring, en fenyl gesubstitueerd met F, Cl, Br of I;

(ii) p en r elk 0 of 1 zijn;

s 1 is,

$R^{1a}$  en  $R^{1b}$  elk onafhankelijk worden gekozen uit F, Cl, Br, I, cyaan,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylthio}$ , fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ , fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoxy}$  of fluor-gesubstitueerde  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylthio}$ , en

$(R^{1c})_s$  is gebonden aan een aangrenzend koolstofatoom van de ring anders dan het koolstofatoom waaraan de groep met Formule 1A is gebonden aan de rest van het molecuul, en  $(R^{1c})_s$  samen genomen met de twee koolstofatomen waaraan deze is gebonden een ring vormen gekozen uit de groep bestaande uit:

een 5- tot 6-ledige carbocyclische ring die eventueel een ketogroep bevat,

een 5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N, die eventueel een ketogroep bevat,

een 6-ledige aromatische ring, en

een 5- tot 6-ledige heteroaromatische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N,

waarbij de carbocyclische ring, de heterocyclische ring, de aromatische ring en de heteroaromatische ring eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ , cyaan, acetyl, F, Cl, Br, I, fenylamino,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}$ , een 5- tot 6-ledige heterocyclische

ring met 1 tot 3 heteroatomen, onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, en een 5- tot 6-ledige heteroarylring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; of

(iii) p en r elk 0 zijn,

s 1 is, en

10 R<sup>1c</sup> onafhankelijk wordt gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, fenoxo eventueel gesubstitueerd met F, Cl, Br, of I; benzyl, benzyloxy, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -NH(fenyl), -NH(5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S, die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 halogeengroepen), -N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)-(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-NH(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-(5- tot 6-ledige carbocyclische ring), -CH<sub>2</sub>-C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, een 3- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S, en een 5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S die eventueel is gesubstitueerd met één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br, I en -CF<sub>3</sub>;

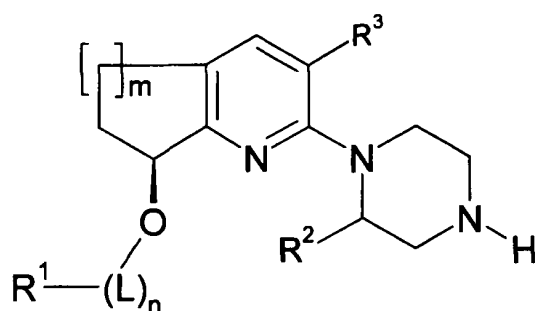
30 (b) een 5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N, waarbij de heteroaryl eventueel is geanelleerd aan een 5- tot 6-ledige carbocyclische ring of een 6-ledige aromatische ring en de heteroaryl eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten onafhankelijk gekozen uit de groep be-

staande uit cyaan, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy en -C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

5

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij de verbinding met Formule (I) een verbinding met Formule (II) is



(II)

10

waarin m, n, l, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> en R<sup>3</sup> zijn zoals gedefinieerd in conclusie 1;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of  
15 een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

3. Verbinding volgens conclusie 1, waarin R<sup>2</sup> (R)-methyl is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding,  
20 of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

4. Verbinding volgens conclusie 2, waarin R<sup>2</sup> (R)-methyl is; of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de  
25 verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

5. Verbinding volgens conclusie 1, waarin R<sup>0a</sup> H of CH<sub>3</sub> is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

5           6.    Verbinding volgens conclusie 1, waarin R<sup>3</sup> H is;  
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

10           7.    Verbinding volgens conclusie 1, waarin m 1 is en  
 n 1 is;  
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

15           8.    Verbinding volgens conclusie 7, gekozen uit de groep bestaande uit:

(7S)-7-[(2,5-difluorbenzyl)oxy]-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

20           (7S)-7-[(3-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2-chloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

25           3-[(7S)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl}oxy)methyl]benzonitril;

(7S)-7-[(2,5-difluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2,5-dichloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

30           (7S)-7-[(2-chloor-5-fluorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(2-methyl-5-chloorbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

35           (7S)-7-[(5-fluor-2-methylbenzyl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

en

4-methyl-3-[( (7S)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy)methyl]benzonitril; of

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

9. Verbinding volgens conclusie 1, waarin m 1 is en n 0 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

10. Verbinding volgens conclusie 9, gekozen uit de groep bestaande uit:

(7S)-7-(2-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(3-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

3-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]benzonitril;

3-[( (7R)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]benzonitril;

en

(7R)-7-(3,5-difluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-[(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yl)oxy]-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(1-naftyloxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

5-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]isochinoline;

8-[( (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl)oxy]chinoline;

8-([ (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy)chinoline-2-carbonitril; en

4-([ (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy)-1,3-benzoxazool;

5 7-(2-chloorfenoxo)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

(7S)-7-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine;

10 (7S)-7-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine; en

4-([ (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy)isochinoline;

15 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

11. Verbinding volgens conclusie 10, die

20 7-(2-chloorfenoxo)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine; of

4-([ (7S)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridine-7-yl]oxy)isochinoline;

is, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

25 12. Verbinding volgens conclusie 1, waarin m 2 is en n 0 is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

30

13. Verbinding volgens conclusie 12, gekozen uit de groep bestaande uit:

8-(2-fluorfenoxo)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

35 (8S)-8-(3-fluorfenoxo)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-([ (8R)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline-8-yl]oxy)benzonitril;

3-([ (8S)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline-8-yl]oxy)benzonitril;

5 (8S)-8-(5-fluor-2-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

(8S)-8-(2-chloor-5-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

10 (8S)-8-(3,5-difluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline; en

(8S)-8-(3-chloor-2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

(8S)-8-(2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

15 (8S)-8-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline; en

(8S)-8-(6-fluor-2,3-dihydro-1H-indeen-4-yloxy)-2-[(2R)-2-methylpiperazine-1-yl]-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

20 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

25 14. Verbinding volgens conclusie 1, waarin  $R^3$  Cl, Br, F,  $CH_3$  of CN is.

15. Verbinding volgens conclusie 14, gekozen uit de groep bestaande uit:

30 3-Chloor-7(S)-(2,5-difluorbenzyloxy)-2-(2-(R)-methylpiperazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]-pyridine;

3-Chloor-7-(5-fluor-2-methylbenzyloxy)-2-(2-methylpiperazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine;

3-[3-Chloor-2-(2-methylpiperazine-1-yl)-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine-7-yloxymethyl]-4-methylbenzonitril;

35 3-Chloor-8-(2,3-dichloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(5-fluor-2-methylfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

5 3-Chloor-8-(3,5-difluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-8-(3-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

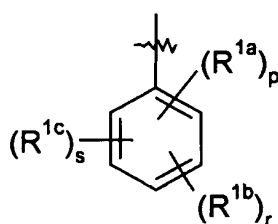
10 3-Chloor-8-(3-chloor-2-fluorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-5,6,7,8-tetrahydrochinoline;

3-Chloor-7-(2-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine; en;

3-Chloor-7-(3-chloorfenoxy)-2-piperazine-1-yl-6,7-dihydro-5H-[1]pyridine;

15 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

20 16. Verbinding volgens conclusie 1, waarin  $R^1$  een groep met Formule (IA)



(1A)

25 is, waarin

(i)  $p$ ,  $r$  en  $s$  elk onafhankelijk 0 of 1 zijn, en

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  en  $R^{1c}$  elk onafhankelijk worden gekozen uit chloor, fluor, broom, cyaan,  $-(CH_2-CN)$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-(C_1-C_4)alkyl$ ,  $(C_1-C_4)alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)alkylthio$ , (1-3)-fluor-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)alkoxy$  en (1-3)fluor-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)alkylthio$ ;

30

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

5        17. Verbinding volgens conclusie 16, waarbij  $R^2$  methyl is;  $R^{0a}$  H of  $CH_3$  is; en  $R^3$  H of Cl is;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

10

18. Verbinding volgens conclusie 1, waarbij

(ii) p en r elk 0 of 1 zijn; s 1 is,

15         $R^{1a}$  en  $R^{1b}$  elk onafhankelijk worden gekozen uit F, Cl, Br, I, cyaan,  $-NH_2$ ,  $-C(O)-(C_1-C_4)alkyl$ ,  $(C_1-C_6)alkyl$ ,  $(C_1-C_6)alkoxy$ ,  $(C_1-C_4)alkylthio$ , fluor-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)alkyl$ , fluor-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)alkoxy$ , of fluor-gesubstitueerde  $(C_1-C_4)alkylthio$ , en

20         $(R^{1c})_s$  is gebonden aan een aangrenzend koolstofatoom van de ring anders dan het koolstofatoom waaraan de groep met Formule 1A is gebonden aan de rest van het molecuul, en  $(R^{1c})_s$  samen genomen met de twee koolstofatomen waaraan deze is gebonden een ring vormen gekozen uit de groep bestaande uit:

25        een 5- tot 6-ledige carbocyclische ring die eventueel een ketogroep bevat,

een 5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N, die eventueel een ketogroep bevat,

een 6-ledige aromatische ring, en

30        een 5- tot 6-ledige heteroaromatische ring met 1 tot 2 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, S of N,

35        waarbij de carbocyclische ring, de heterocyclische ring, de aromatische ring en de heteroaromatische ring eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 2 substituenten gekozen uit de groep bestaande uit  $(C_1-C_4)alkyl$ , cyaan, acetyl, F, Cl, Br, I, fenylamino,  $(C_1-C_4)alkylamino$ , een 5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroato-

men, onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, en een 5- tot 6-ledige heteroaryling met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit N, O en S die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten gekozen uit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

10

19. Verbinding volgens conclusie 1, waarin

(iii) p en r elk 0 zijn, s 1 is,

R<sup>1c</sup> onafhankelijk wordt gekozen uit de groep bestaande uit fenyl, fenoxo eventueel gesubstitueerd met F, Cl, Br, of I; benzyl, benzyloxy, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -CH<sub>2</sub>-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -NH(fenyl), -NH(5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S, die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 halogeengroepen), -N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NH-SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, -C(O)-(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-NH(5- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N en S), -C(O)-(5- tot 6-ledige carbocyclische ring), -CH<sub>2</sub>-C(O)-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, een 3- tot 6-ledige heterocyclische ring met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S, en een 5- tot 6-ledige heteroaryl met 1 tot 3 heteroatomen onafhankelijk gekozen uit O, N of S die eventueel is gesubstitueerd met één tot drie substituenten onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br, I en -CF<sub>3</sub>;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

35

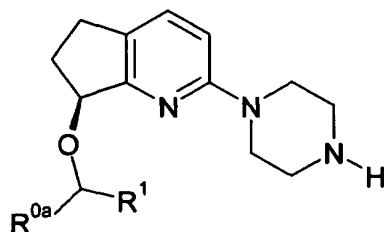
20. Verbinding volgens conclusie 1, waarin R<sup>1</sup> een 5- tot 6-ledige heteroaryl is, die pyridyl of pyrimidyl is,

waarbij de pyridyl of pyrimidyl eventueel zijn gesubstitueerd met cyaan, F, Cl, Br, I, methyl, methoxy of  $-C(O)OCH_3$ ;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

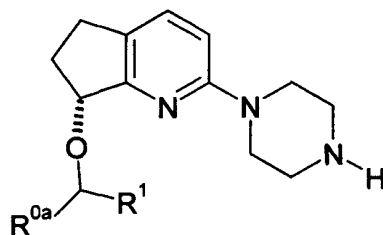
21. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de groep bestaande uit:

10 verbindingen met de formule



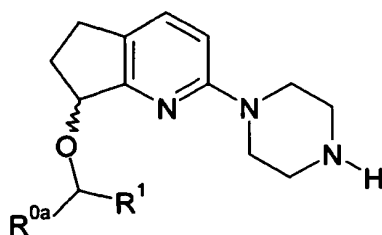
15 waarin  $R^{0a}$  en  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 1A staan;

verbindingen met de formule



20 waarin  $R^{0a}$  en  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 1B staan; en

verbindingen met de formule

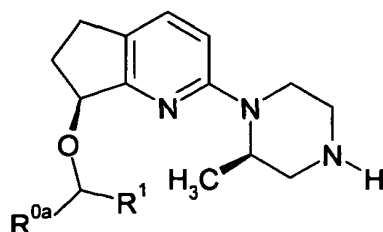


waarin  $R^{0a}$  en  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 1C staan;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

22. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de groep bestaande uit:

10 verbindingen met de formule

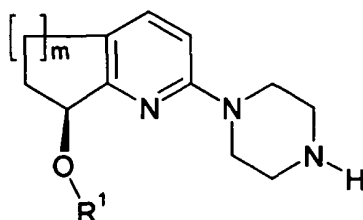


15 waarin  $R^{0a}$  en  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 2A staan;

of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het zout.

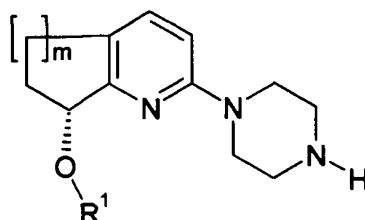
20 23. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de groep bestaande uit:

verbindingen met de formule



25

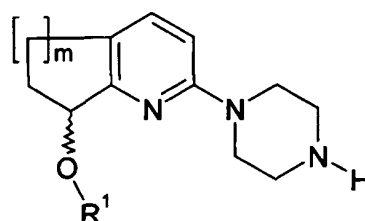
waarin  $m$  en  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 3A staan; verbindingen met de formule



waarin m en R<sup>1</sup> voor elke verbinding in Tabel 3B staan;

5 en

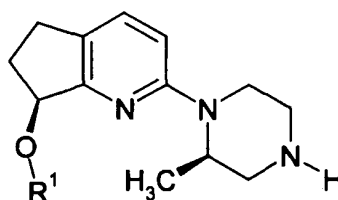
verbindingen met de formule



10      waarin m en R<sup>1</sup> voor elke verbinding in Tabel 3B staan;  
 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbinding,  
 of een solvaat of hydraat van de verbinding of het  
 zout.

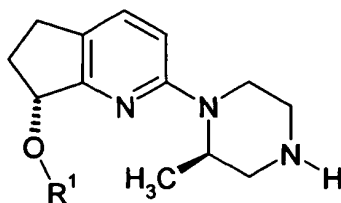
15      24. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de  
 groep bestaande uit:

verbindingen met de formule



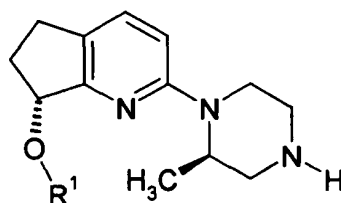
20

waarin R<sup>1</sup> voor elke verbinding in Tabel 4A staat;  
 verbindingen met de formule



waarin  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 4B staat; en  
verbindingen met de formule

5



waarin  $R^1$  voor elke verbinding in Tabel 4C staat;  
of een farmaceutisch aanvaardbaar zout van de verbin-  
ding, of een solvaat of hydraat van de verbinding of het  
zout.

25. Farmaceutisch preparaat omvattende

- (a) een verbinding volgens conclusie 1, een farma-  
ceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een solvaat of hy-  
draat van de verbinding of het zout; en  
(b) een farmaceutisch aanvaardbare drager.

26. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1,  
een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een sol-  
vaat of hydraat van de verbinding of het zout, voor de be-  
reiding van een geneesmiddel voor het behandelen van een  
5-HT<sub>2c</sub>-receptor-gemedieerde ziekte, aandoening of kwaal bij  
een zoogdier..

25

27. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte,  
aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande  
uit eetstoornissen (bijv. laag-eetstoornis, anorexia en  
boulimia), gewichtsverlies of -beperking (bijv. verminde-

ring in calorie- of voedselinname, en/of eetlustonderdrukking), zwaarlijvigheid, diabetes insipidus, type II diabetes, depressie, atypische depressie, bipolaire aandoeningen, psychosen, schizofrenie, gedragsverslavingen, onderdrukking van beloning-gerelateerde gedragingen (bijv. geconditioneerde plaatsvermijding, zoals onderdrukking van cocaïne- en morfine-geïnduceerde geconditioneerde plaatsvoorkeur), substantiemisbruik, verslavende aandoeningen, impulsiviteit, alcoholisme (bijv. alcoholmisbruik, -verslaving en/of -afhankelijkheid omvattende behandeling voor onthouding, vermindering van hunkeren en voorkomen van terugval van alcoholinname), tabaksmisbruik (bijv. rookverslaving, stoppen en/of afhankelijkheid omvattende behandeling voor hunkeringvermindering en voorkomen van terugval van roken van tabak), premenstrueel syndroom of late-lutealefasesyndroom, migraine, paniekaandoening, angst (waaronder agorafobie, een specifieke fobie, sociale fobie, posttraumatische stressaandoening, acute stressaandoening en gegeneraliseerde angstaandoening), posttraumatisch stress-syndroom, dementie (waaronder geheugenverlies, ziekte van Alzheimer, dementie van veroudering, vasculaire dementie, milde cognitieve verslechtering, leeftijdgerelateerde cognitieve afname, en milde neurocognitieve aandoening), toevalaandoeningen, epilepsie, maag- en darmaandoeningen (bijv. disfunctie van gastro-intestinale motiliteit of intestinale voortstuwing), aandachtsgebrek-aandoeningen of aandachtshyperactiviteitsaandoeningen (ADD/ADHD), verstorende gedragsaandoeningen, impulsbeheersingsaandoeningen, borderlinepersoonlijkheidsaandoeningen, obsessief-compulsieve aandoening, chronisch vermoeidheidssyndroom, anorexia nervosa, aandoeningen van slaap (bijv. slaapapneu), autisme, epilepsie, mutisme, ruggenmergletsel, schade van het centrale zenuwstelsel (bijv. trauma, beroerte, neurodegeneratieve ziekten of toxische of infectieve CNS-ziekten (bijv. encefalitis of meningitis)), cardiovasculaire aandoeningen (bijv. trombose), ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, dyskinesie verbonden met

dopamineagonisttherapie, rusteloosbeensyndroom, essentiële tremor, aandoeningen die als een symptoom een tekort in aandacht en/of cognitie, een gemoedsaandoening of gemoedsepisode (waaronder depressieve aandoeningen), een neurodegeneratieve aandoening of kwaal, het syndroom van Tourette, een ticaandoening, mannelijke seksuele disfunctie (MSD), vrouwelijke seksuele disfunctie (FSD), en lagere-urine-wegdisfunctie (waaronder urine-incontinentie).

- 10           28. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande uit psychosen; schizofrenie (bijv. van het paranoïde, gedesorganiseerde, catatone, ongedifferentieerde of rest-type); schizofreniforme aandoening; schizoaffectieve aandoening (bijv. van het waan-type of het depressieve type);  
15           waanaandoening, substantiegeïnduceerde psychotische aandoening (bijv. psychose geïnduceerd door alcohol, amfetamine, cannabis, cocaïne, hallucinogenen, inhalatiemiddelen, opioïden of fencyclidine); persoonlijkheidsaandoening van het paranoïde type; en persoonlijkheidsaandoening van  
20           het schizoïde type.

29. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande  
25           uit angst; paniekaandoening; agorafobie; een specifieke fobie; sociale fobie; obsessief-compulsieve aandoening; posttraumatische stressaandoening; acute stressaandoening; en gegeneraliseerde angstaandoening.

- 30           30. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande uit dementie; cognitieve gebreksymptomen van de ziekte van Alzheimer, aandachtsgebreksymptomen van de ziekte van Alzheimer; multi-infarct dementie, alcoholische dementie  
35           of andere drugs-gerelateerde dementie, dementie geassocieerd met intracraniale tumoren of cerebraal trauma, dementie geassocieerd met de ziekte van Huntington of de ziekte

van Parkinson, of AIDS-gerelateerde dementie; delirium; amnesische aandoening; posttraumatische stressaandoening; mentale achterlijkheid; een leeraandoening (bijv. leesaandoening, wiskundeaandoening of een aandoening van geschreven uitdrukking); aandachtgebrek/hyperactiviteitsaandoening; leeftijdgerelateerde cognitieve afname; cognitieve gebreken geassocieerd met psychosen; en cognitieve gebreken geassocieerd met schizofrenie.

- 10        31. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande uit een gemoedsaandoening; een gemoedsepisode; majeure depressieve episode van het milde, matige of ernstige type, een manische of gemengde gemoedsepisode, een hypomanische  
15 gemoedsepisode; een depressieve episode met atypische kenmerken; een depressieve episode met melancholieke kenmerken; een depressieve episode met catatonische kenmerken; een gemoedsepisode met post-partum begin, depressie na be-  
20 roerte; majeure depressieve aandoening; dysthymische aandoening; mineure depressieve aandoening; premenstruele dysforische aandoening; postpsychotische depressieve aandoening van schizofrenie; een majeure depressieve aandoening bovenop een psychotische aandoening zoals waanaandoening of schizofrenie; een bipolaire aandoening, bijv. bi-  
25 polaire I aandoening, bipolaire II aandoening, en cyclothymische aandoening.

32. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte, aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande  
30 uit de ziekte van Parkinson; de ziekte van Huntington; neurodegeneratie geassocieerd met de ziekte van Alzheimer, multi-infarct dementie, AIDS-gerelateerde dementie, en fronto temperale dementia; neurodegeneratie geassocieerd met cerebraal trauma; neurodegeneratie geassocieerd met  
35 beroerte, neurodegeneratie geassocieerd met cerebraal infarct; hypoglycemie-geïnduceerde neurodegeneratie; neurodegeneratie geassocieerd met epileptische toeval, neurode-

generatie geassocieerd met neurotoxinevergiftiging; en multisysteematrofie.

33. Gebruik volgens conclusie 28, waarbij de ziekte,  
5 aandoening of kwaal schizofrenie is.

34. Gebruik volgens conclusie 26, waarbij de ziekte,  
aandoening of kwaal wordt gekozen uit de groep bestaande  
uit eetstoornissen (bijv. vlaag-eetstoornis, anorexia en  
10 boulimia), gewichtsverlies of -beperking (bijv. verminde-  
ring in calorie- of voedselinname, en/of eetlustonderdruk-  
king), of zwaarlijvigheid.

35. Gebruik van een verbinding volgens conclusie 1,  
15 een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of een sol-  
vaat of hydraat van de verbinding of het zout, en een far-  
maceutisch actief middel voor de bereiding van een genees-  
middel voor het behandelen van een 5-HT<sub>2c</sub>-receptor-  
gemedieerde ziekte, aandoening of kwaal bij een zoogdier.

20

36. Gebruik volgens conclusie 34, waarbij het farma-  
ceutisch actieve middel een antipsychotisch middel is.

-0-0-0-

25

## RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

## Van belang zijnde literatuur

| Categorie <sup>1</sup> | Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.                                                                                                                                                                                                                                                        | Van belang voor conclusie(s) Nr.: | International Patent Classification (IPC)                                            |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| A                      | WO 99/21850 A1 (NEUROGEN CORP & SCHERING CORP) 6 mei 1999<br>* samenvatting, bladzijden 3-5; formule II; conclusie 5 *                                                                                                                                                                                                                                                       | 1-36                              | C07D401/04 401/12<br>C07D401/14<br>C07D215/56<br>A61P3/04 25/00<br>A61K31/496 31/435 |
| A                      | EP 0385237 A2 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 5 september 1990<br>* samenvatting; formule I; conclusies *                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-36                              | Onderzochte gebieden van de techniek                                                 |
| A                      | JP 2000-191533 A (EISAI CO LTD) 11 juli 2000<br>(WPI uittreksel), [online], [opgehaald op 25 oktober 2006]<br>& Automatische vertaling van JP 2000-191533 A, [online], [opgehaald op 25 oktober 2006], Opgehaald van het internet:<br><URL:http://www4.ipdl.ncipi.go.jp/Tokujitu/PAJdetail.ipdl?N000=60&N0120=01&N2001=2&N3001=2000-191533><br>* samenvatting; formule III * | 1-36                              | C07D<br>A61K<br>A61P<br><br>Computerbestanden                                        |
| A                      | WO 2004/108682 A2 (PFIZER PROD INC) 16 december 2004<br>* samenvatting, bladzijde 1; formule I; conclusies *                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-36                              | REGISTRY<br>CAPLUS<br>MARPAT<br>EPODOC<br>WPI<br>PAJ                                 |

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek: volledig

Onderzochte conclusies:

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: <sup>2</sup>

Hoewel conclusies 26 t/m 36 medische werkwijzen lijken te betreffen, welke volgens Artikel 7, lid 2 niet worden beschouwd als uitvindingen die vatbaar zijn voor toepassing op het gebied van de nijverheid, is het onderzoek uitgevoerd en gebaseerd op de vermeende effecten van de verbinding/samenstelling.

Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 25-10-2006

Vooronderzoeker: Dr. Ing. L. Bechger

<sup>1</sup> Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

<sup>2</sup> Op grond van artikel 3:45 j\* de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenheidsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X: op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y: in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A: niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O: verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P: literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T: niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E: colliderende octrooiaanvraag
- D: in de aanvraag genoemd
- L: om andere redenen vermelde literatuur
- &: lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR. 1031473**

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per **15 november 2006**

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door Octrooiencentrum Nederland gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

| In het rapport<br>genoemd octrooi-<br>geschrift | datum van<br>publicatie | overeenkomend(e)<br>geschrift(en) | datum van<br>publicatie |
|-------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| WO9921850 A                                     | 1999-05-06              | ZA9809720 A                       | 1999-04-26              |
|                                                 |                         | CA2308057 A                       | 1999-05-06              |
|                                                 |                         | AU9810498 A                       | 1999-05-17              |
|                                                 |                         | EP1025097 AB                      | 2000-08-09              |
|                                                 |                         | CN1283195 A                       | 2001-02-07              |
|                                                 |                         | AT294173T T                       | 2005-05-15              |
|                                                 |                         | DE69829989D D                     | 2005-06-02              |
|                                                 |                         | ES2241172T T                      | 2005-10-16              |
|                                                 |                         | DE69829989T T                     | 2006-02-23              |
| EP0385237 AB                                    | 1990-09-05              | CA2011346 AC                      | 1990-09-03              |
|                                                 |                         | NO900991 A                        | 1990-09-04              |
|                                                 |                         | AU5060490 A                       | 1990-09-06              |
|                                                 |                         | HU53361 A                         | 1990-10-28              |
|                                                 |                         | US5021421 A                       | 1991-06-04              |
|                                                 |                         | DD292909 A                        | 1991-08-14              |
|                                                 |                         | AU623981B B                       | 1992-05-28              |
|                                                 |                         | AT107922T T                       | 1994-07-15              |
|                                                 |                         | DK385237T T                       | 1994-07-25              |
|                                                 |                         | DE69010232D D                     | 1994-08-04              |
|                                                 |                         | ES2058630T T                      | 1994-11-01              |
|                                                 |                         | DE69010232T T                     | 1994-12-01              |
|                                                 |                         | FI94413B B                        | 1995-05-31              |
|                                                 |                         | RU2075478 C                       | 1997-03-20              |
|                                                 |                         | KR149649B B                       | 1998-10-15              |

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev



| In het rapport<br>genoemd octrooi-<br>geschrift | datum van<br>publicatie | overeenkomend(e)<br>geschrift(en) | datum van<br>publicatie |
|-------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
|                                                 |                         | HK1005872 A                       | 1999-01-29              |
| <hr/>                                           |                         |                                   |                         |
| JP2000191533 A                                  | 2000-07-11              |                                   |                         |
| <hr/>                                           |                         |                                   |                         |
| WO2004108682 A                                  | 2004-12-16              |                                   |                         |
|                                                 |                         | CA2528756 A                       | 2004-12-16              |
|                                                 |                         | MXPA05013585 A                    | 2006-03-09              |
|                                                 |                         | EP1641760 A                       | 2006-04-05              |
|                                                 |                         | BRPI0411299 A                     | 2006-08-29              |
| <hr/>                                           |                         |                                   |                         |

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

