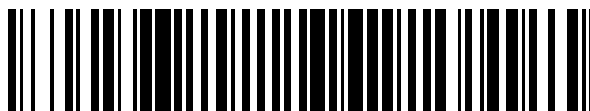


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 908**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07858212 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2114921**

54 Título: **Derivado de oxindol sustituido y su uso como ligando del receptor de vasopresina**

30 Prioridad:

30.12.2006 DE 102006062508

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

25.04.2013

73 Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)

**MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:

**NETZ, ASTRID;
OOST, THORSTEN;
GENESTE, HERVÉ;
BRAJE, WILFRIED MARTIN;
WERNET, WOLFGANG;
UNGER, LILIANE;
HORNBERGER, WILFRIED y
LUBISCH, WILFRIED**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 401 908 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de oxindol sustituido y su uso como ligando del receptor de vasopresina

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de oxindol sustituido, con medicamentos que lo contienen y con su uso para el tratamiento de enfermedades.

5 La vasopresina es una hormona endógena que ejerce efectos muy diversos sobre órganos y tejidos. Se sospecha que el sistema de la vasopresina está involucrado en varios estados patológicos, tales como, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca y la presión arterial alta. En la actualidad, se conocen tres receptores (V1a, V1b o V3 y V2) a través de los cuales la vasopresina media sus numerosos efectos. Por lo tanto se están investigando los antagonistas de estos receptores como posibles nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de enfermedades
10 (M. Thibonnier, Exp. Opin. Invest. Drugs 1998, 7 (5), 729 - 740).

La presente solicitud describe nuevos oxindoles sustituidos que tienen un grupo arilsulfonilo en la posición 1. Las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas han sido previamente descritas como ligandos de receptores de vasopresina. Los documentos WO 93/15051, WO 95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/64668 y WO 01/98295 describen derivados que se derivan del esqueleto de oxindol y que tienen grupos
15 arilsulfonilo en posición 1. Estos compuestos difieren esencialmente en la sustitución en la posición 3.

En particular, los documentos WO 93/15051 y WO 98/25901 describen las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas en las que la estructura del oxindol está sustituida en la posición 3 por dos radicales alquilo, que también pueden formar juntos un radical cicloalquilo (enlace espiro) como ligandos de receptores de vasopresina. Alternativamente, el anillo espiro puede incluir heteroátomos, tales como oxígeno y nitrógeno (opcionalmente con sustituyentes).

20 El documento WO 95/18105 describe 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3 como ligandos de receptores de vasopresina. Además, radicales que se seleccionan entre el grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, fenilo y bencilo están unidos en la posición 3 (en cada caso opcionalmente con sustituyentes).

25 El documento WO 03/008407 describe 1-fenilsulfoniloxindoles en los que piridilpiperazinas están unidas a través de un grupo oxicarbonilo al oxindol en la posición 3.

El documento WO 2005/030755 describe en el Ejemplo 108, el compuesto carbamato éster 5-ciano-1-(2,4-dimetoxi-fenilsulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxílico (en la nomenclatura IUPAC: 5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxilato).

30 El documento WO 06/005609 describe los compuestos de 2-etoxifenil urea N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida (como en el Ejemplo 119) y N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-carboxamida (como en el Ejemplo 128).

35 Además de la afinidad de enlazamiento con el receptor de vasopresina V1b, otras propiedades pueden ser ventajosas en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades dependientes de la vasopresina, tales como, por ejemplo:

40 1.) una selectividad por el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor V1a de vasopresina, es decir, el cociente de la afinidad de enlazamiento con el receptor V1a ($K_i(V1a)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de enlazamiento con el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor sea el cociente de $K_i(V1a) / K_i(V1b)$, mayor es la selectividad de V1b;

2.) una selectividad para el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor de vasopresina V2, es decir, el cociente de la afinidad de enlazamiento con el receptor V2 ($K_i(V2)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de enlazamiento con el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor sea el cociente de $K_i(V2) / K_i(V1b)$, mayor es la selectividad de V1b;

45 3.) una selectividad para el receptor de vasopresina V1b sobre el receptor de oxitocina OT, es decir, el cociente de la afinidad de unión con el receptor de OT ($K_i(OT)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad de enlazamiento con el receptor V1b ($K_i(V1b)$) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor sea el cociente de $K_i(OT) / K_i(V1b)$, mayor es la selectividad de V1b;

4.) la estabilidad metabólica, determinado, por ejemplo, usando la vida media determinada in vitro en microsomas

hepáticos de diversas especies (por ejemplo, rata o humano);

5. de poca importancia, si acaso, la inhibición de las enzimas citocromo P450 (CYP): citocromo P450 (CYP) es el nombre para una superfamilia de hemoproteínas que tienen actividad enzimática (oxidasas). También son de particular importancia para la degradación (metabolismo) de sustancias extrañas, tales como productos farmacéuticos o xenobióticos, en organismos de mamíferos. Los representantes más importantes de los tipos y subtipos de CYP en el organismo humano son: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Cuando inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, cimetidina, eritromicina) y los medicamentos que se degradan a través de este sistema enzimático y que compiten por lo tanto por el mismo sitio de enlazamiento en la enzima se administran simultáneamente, su degradación puede hacerse más lenta, y pueden mejorarse en forma no deseada acciones y efectos secundarios del medicamento administrado;

6.) solubilidad adecuada en agua (en mg / ml);

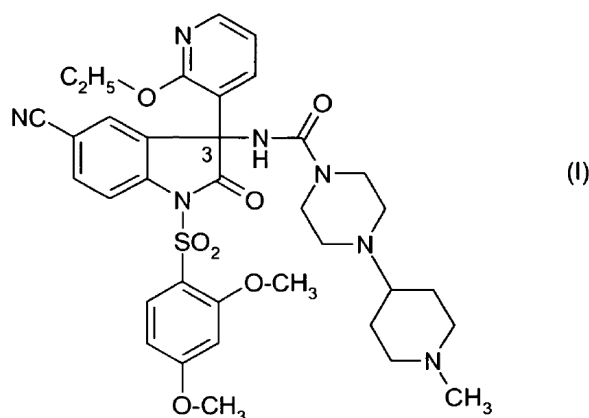
7.) Farmacocinética adecuada (perfil temporal de la concentración del compuesto de acuerdo con la invención en el plasma o en los tejidos, por ejemplo cerebro). La farmacocinética puede ser descrita por medio de los siguientes parámetros: vida media, volumen de distribución, aclaramiento del plasma, AUC ("área bajo la curva", área bajo la curva de concentración-tiempo), biodisponibilidad oral, la relación cerebro / plasma;

8.) una cierta proporción de la sustancia activa está presente unida a las proteínas plasmáticas (valor de enlazamiento de la proteína del plasma (PPB) / fármaco);

9.) no o solamente un bloqueo menor del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden prolongar el intervalo QT, lo que conduce a graves irregularidades del pulso (por ejemplo, "torsade de pointes"). Utilizando un ensayo de desplazamiento descrito en la literatura con dofetilida marcada en forma radiactiva (G. J. Díaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187 - 199), es posible determinar el potencial de los compuestos de bloquear los canales hERG. Cuanto menor es el valor IC50 en este "ensayo de la dofetilida", más probable un potente bloqueo de hERG. Además, el bloqueo del canal hERG puede medirse por medio de los experimentos electrofísicos utilizando células transfectadas con el canal hERG, por medio de la técnica de "fijación de membranas de células enteras" (G. J. Díaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187 - 199).

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con actividad elevada y selectiva, preferiblemente, en particular, para el receptor de vasopresina V1b, para el tratamiento o la profilaxis de diferentes enfermedades que dependen de la vasopresina. Además, la sustancia de acuerdo con la invención debería tener una o más de las ventajas 1.) a 9.) antes mencionadas, en particular, una selectividad adecuada para el receptor de V1b sobre el receptor de V1a.

Este objetivo se consigue por medio del compuesto de la fórmula (I)



y las sales farmacéuticamente aceptables, formas tautómeras y profármacos de los mismos.

35 El compuesto de la fórmula (I) de la invención tiene un centro de quiralidad en la posición 3 del anillo de 2-oxindol. El compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula (I) puede por lo tanto estar presente como una mezcla en proporción 1:1 de sus enantiómeros (racemato) o como una mezcla no racémica de sus enantiómeros en la que uno de los dos enantiómeros, es decir, ya sea el enantiómero (levógiro) que hace girar el plano de polarización de la luz lineal polarizada a la izquierda ((-)-enantiómero, véase más adelante), o el enantiómero (dextrógiro) que hace girar el

plano de polarización de la luz lineal polarizada a la derecha ((+)-enantiómero, véase más adelante), se enriquece, o como un compuesto esencialmente enantioméricamente puro (exceso enantiomérico ee > 50%, en particular > 90%), es decir, como un (-)-enantiómero o (+)-enantiómero esencialmente enantioméricamente puro. Preferiblemente, los compuestos están presentes como compuestos esencialmente enantioméricamente puros. Se da preferencia particular a compuestos que sean esencialmente enantioméricamente puros (ee > 90%).

La invención proporciona por lo tanto los enantiómeros puros de I, así como sus mezclas, por ejemplo, mezclas en las que un enantiómero está presente en forma enriquecida, pero también los racematos. La invención proporciona también las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de los enantiómeros puros de (I), y las mezclas de enantiómeros en forma de las sales farmacéuticamente aceptables y los tautómeros de (I).

Una forma de realización preferida de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I), así como las sales farmacéuticamente aceptables y las formas tautómeras de lo mismo, que se caracteriza porque está presente en forma ópticamente activa y que comprende un exceso del enantiómero, que en la forma de la base libre gira el plano de polarización de la luz polarizada hacia la izquierda (es decir, el enantiómero levógiro). Más adelante, el enantiómero levógiro de los compuestos (I) también se menciona como (-)-enantiómero. El análisis de la estructura por rayos X ha mostrado que el (-)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I) tiene configuración S con respecto al centro de asimetría en el átomo de carbono de la posición 3 del anillo de oxindol. Este enantiómero se conoce también como el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono C-3 del anillo.

De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se definió anteriormente, en donde el correspondiente (-)-enantiómero está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 50%.

De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), al tautómero del mismo y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definió anteriormente, en donde el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 50%.

De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), sus tautómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definió anteriormente, en donde el correspondiente (-)-enantiómero está presente con una óptica pureza (exceso enantiomérico, ee) de más del 90%.

De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), al tautómero del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definió anteriormente, en donde el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 90%.

Asimismo, realizaciones preferidas de la invención son el compuesto de la fórmula (I) como se definió anteriormente, que se caracteriza porque está presente en forma ópticamente inactiva, es decir en la forma del racemato, o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del racemato.

Otro objetivo de la presente invención se refiere a medicamentos que contienen el compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para uso como un medicamento.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno, en particular una enfermedad o un trastorno que depende de la vasopresina mencionado en este documento.

Otro objetivo de la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad que depende de la vasopresina y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad que depende de la vasopresina. Las enfermedades que dependen de la vasopresina son aquellas en las que la progresión de la enfermedad depende, al menos en parte, de la vasopresina, es decir, enfermedades en donde se eleva el nivel de vasopresina, lo que pueden contribuir directa o indirectamente en el cuadro de la enfermedad.

La presente invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en las que la progresión de la enfermedad

depende, al menos en parte, de la vasopresina, es decir, enfermedades en donde se eleva el nivel de vasopresina, lo que pueden contribuir directa o indirectamente en el cuadro de la enfermedad. La presente invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de tal enfermedad.

5 La presente invención se refiere en particular al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste de diabetes, en particular, diabetes insípida, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se producen alteraciones de la coagulación de la sangre, y/o para retrasar la micción y el uso del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o
10 profilaxis de al menos una de dichas enfermedades.

La presente invención se refiere en particular al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, hepatocirrosis, úlcera gástrica e intestinal, emesis, emesis que se produce durante la quimioterapia, y mareos de viaje, y el uso del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al
15 menos una de dichas enfermedades.

20 El compuesto de la fórmula (I), sus sales y sus tautómeros también se pueden usar para el tratamiento de diversas enfermedades que dependen de la vasopresina que presentan causas nerviosas centrales o alteraciones en el eje HPA (eje adrenal hipotalámico pituitario), por ejemplo para trastornos afectivos tales como trastornos depresivos y trastornos bipolares. Estos incluyen, por ejemplo trastornos distímicos, fobias, trastornos de estrés postraumático, trastornos generales de ansiedad, trastornos de pánico, depresiones estacionales y trastornos del sueño.

25 El compuesto de la fórmula (I), sus sales y sus tautómeros se pueden emplear igualmente para el tratamiento en casos de trastornos de ansiedad y trastornos de ansiedad que dependen del estrés tales como, por ejemplo, trastornos de ansiedad generalizada, fobias, trastornos de ansiedad postraumática, trastornos de ansiedad por pánico, trastornos de ansiedad obsesivo-compulsivos, trastornos de ansiedad aguda que dependen del estrés y fobia social. Los compuestos de la invención también se pueden emplear para el tratamiento de trastornos de la
30 memoria, enfermedad de Alzheimer, psicosis, trastornos psicóticos, trastornos del sueño y/o síndrome de Cushing, y todas las enfermedades dependientes del estrés.

Otro objetivo de la invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos afectivos y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

35 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad que dependen del estrés y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o de trastornos de ansiedad que dependen del estrés.

40 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.

Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos y/o para la fabricación
45 de un medicamento para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos.

Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento del síndrome de Cushing o de otras enfermedades dependientes del estrés y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de Cushing o de otras enfermedades dependientes del estrés.

50 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos del sueño y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño.

Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos depresivos y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos.

5 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de trastornos del comportamiento que se inician en la infancia y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del comportamiento que se inician en la infancia. El término "trastornos del comportamiento que se inician en la infancia" se entiende que significa los trastornos del comportamiento y depresiones que se inician ya en la infancia.

10 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento de los síntomas vasomotores y/o disfunciones termorreguladoras, tales como, por ejemplo, los síntomas de "sofoco".

15 Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de la dependencia de las drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o profilaxis de estrés causado por la retirada de uno o más factores que median la dependencia y/o para el tratamiento y/o profilaxis de recaídas inducidas por estrés en las dependencias a las drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores.

Otro objetivo de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de la esquizofrenia y/o psicosis.

20 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste de diabetes, en particular, diabetes insípida, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se presenta coagulación de la sangre, y para retrasar la micción en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

25 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, cirrosis hepática, úlcera gástrica e intestinal, emesis, emesis que se produce durante la quimioterapia, y enfermedades de viaje en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

35 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos afectivos en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad que dependen del estrés en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

40 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

45 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) o (Ia) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento del síndrome de Cushing en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

50 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de trastornos del sueño en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento de trastornos depresivos en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

- 5 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de los síntomas vasomotores y/o disfunciones termorreguladoras, tales como, por ejemplo, el síntoma de "sofoco", en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

- 10 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de la dependencia de las drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o profilaxis de estrés causado por la retirada de uno o más factores que median la dependencia y/o para el tratamiento y/o profilaxis de recaídas inducidas por estrés en las dependencias a las drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores, en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

- 15 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis de la esquizofrenia y/o psicosis en un paciente, caracterizado porque se administra una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al paciente.

- 20 Otro objetivo de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso en un método como se ha definido anteriormente, que se caracteriza porque el paciente es un mamífero, preferiblemente un humano o un mamífero no humano o un mamífero transgénico no humano.

El compuesto de la fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se definieron anteriormente, pueden ser preparadas por un experto en la materia con conocimiento de la enseñanza técnica de la invención en la implementación y/o en la implementación análoga de etapas del proceso ya conocidos.

- 25 Una realización preferida adicional se refiere al compuesto de la fórmula (I), y sus tautómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables como se describió anteriormente, que se caracterizan porque son selectivos por el subtipo del receptor de vasopresina V1b sobre al menos uno de los subtipos del receptor de vasopresina / oxitocina estrechamente relacionados (por ejemplo vasopresina V1a, vasopresina V2 y/o oxitocina).

- 30 Una realización preferida adicional se refiere al compuesto de la fórmula (I), sus tautómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables como se describió anteriormente, que se caracterizan porque han mejorado la estabilidad metabólica.

- 35 La estabilidad metabólica de un compuesto se puede determinar, por ejemplo, mediante la incubación de una solución de este compuesto con microsomas de hígado de especies particulares (por ejemplo rata, perro o humano) y la determinación de la vida media del compuesto bajo estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36 - 44). Es posible concluir a partir de una mayor vida media observada que la estabilidad metabólica del compuesto se mejora. La estabilidad en presencia de microsomas de hígado humano es de particular interés ya que hace que sea posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con mayor estabilidad metabólica (determinada en el ensayo de microsomas de hígado) son por lo tanto probablemente también degradados más lentamente en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado puede dar lugar a concentraciones más altas y/o más duraderas (niveles efectivos) del compuesto en el organismo, de modo que la vida media de eliminación de los compuestos de acuerdo con la invención se incrementa. Niveles efectivos más duraderos o mejorados pueden conducir a una mayor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de vasopresina. Una mejor estabilidad metabólica puede conducir además a una mayor biodisponibilidad después de la administración oral, debido a que el compuesto es sometido, después de ser absorbido en el intestino, a menos degradación metabólica en el hígado (el así llamado efecto de primer paso).
- 40
- 45 Una mayor biodisponibilidad oral puede, debido a que la concentración (nivel efectivo) del compuesto se incrementa, conducir a una mayor eficacia del compuesto después de administración oral.

- 50 Una realización preferida adicional se refiere al compuesto de la fórmula (I) como se describió anteriormente, caracterizado porque, en pacientes o en modelos animales relevantes que permitan declaraciones de pronóstico en aplicación terapéutica, han mejorado la actividad farmacológica en comparación con los compuestos de oxindol conocidos de la técnica anterior.

En la medida en que el término "compuesto" se utiliza en conexión con la presente invención, se debe entender, por un lado, como el racemato del compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, formas tautómeras, diasterómeras y/o enantioméricas de los mismos, y, por otra parte, los dos enantiómeros del compuesto de la fórmula (I), preferiblemente el (-)-enantiómero del compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente

aceptables, formas tautómeras de los mismos.

5 La invención se refiere además a las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I, que también se conocen como sales fisiológicamente aceptables. Las sales se pueden obtener generalmente por reacción de la base libre de los compuestos (I) de acuerdo con la invención con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados se enumeran, por ejemplo, en "Fortschritte der Arzneimittelforschung" [Avances en la Investigación de Medicamentos], 1966, Birkhäuser Verlag, Vol. 10, páginas 224 - 285. Ellos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico y ácido fumárico.

10 Los compuestos de la invención son efectivos después de la administración por diversas vías. La administración puede, por ejemplo, llevarse a cabo por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal, rectal, sublingual, bucal o por vía oral y con frecuencia se lleva a cabo por vía intravenosa, intramuscular o por vía oral en particular.

15 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto (I) de la invención, y/o un tautómero, y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o una profármaco del mismo y vehículos farmacéuticos adecuados (portadores de fármacos). La cantidad de compuesto I en la composición farmacéutica puede depender del tipo de formulación de la composición y pueden estar, por ejemplo, en el intervalo de 0,0001 mg/g hasta 1 g/g, en particular de 0,001 mg/g hasta 0,5 g/g de la composición.

Estos portadores de fármacos se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

20 El compuesto de la fórmula (I) o, cuando corresponda, las sales adecuadas de este compuesto se puede utilizar para la fabricación de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal o rectal y ser administrados a animales o humanos en la forma de dosis unitarias mezclados con excipientes farmacéuticos convencionales para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

25 Las formas adecuadas de administración uniforme (formas de dosis unitarias) incluyen formas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones para ingestión oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

30 Con el fin de lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis del compuesto activo puede variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede contener de 0,05 a 5000 mg, preferiblemente de 1 a 1000 mg, del compuesto activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis unitaria puede administrarse 1 a 5 veces al día de manera que se administra una dosis diaria de 0,5 a 25 000 mg, preferiblemente de 1 a 5000 mg.

35 Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el compuesto activo se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similar.

Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia adecuada o ser tratados de otra manera con el fin de mostrar una actividad prolongada o retardada y con el fin de liberar una cantidad predeterminada del compuesto activo de forma continua.

40 Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene mezclando el compuesto activo con un diluyente y colocando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir o para la administración en forma de gotas puede contener compuestos activos junto con un edulcorante que es preferiblemente libre de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un aromatizante y un colorante adecuado.

45 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener los compuestos activos mezclados con agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de suspensión, tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

La administración rectal o vaginal se consigue mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se

lleva a cabo mediante el uso de suspensiones acuosas, soluciones isotónicas salinas o soluciones estériles e inyectables que contienen dispersantes farmacológicamente adecuados y/o agentes humectantes, por ejemplo, propilén glicol o polietilén glicol.

5 El compuesto activo también se puede formular en forma de microcápsulas o centrosomas, si es adecuado, con uno o más portadores o aditivos.

Además del compuesto de la fórmula (I), o sus sales farmacéuticamente aceptables, las composiciones de la invención pueden incluir otros compuestos activos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de las alteraciones o trastornos indicados anteriormente.

10 La presente invención por lo tanto se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de compuestos activos, en donde al menos uno de ellos es un compuesto (I) de acuerdo con la invención, un tautómero o una sal del mismo.

Preparación de los compuestos de la invención

Un ejemplo de una ruta de síntesis para preparar el derivado de oxindol de la invención se describe a continuación.

15 A continuación, se ilustra con más detalle la invención mediante ejemplos, sin estar limitada a los ejemplos mencionados.

Parte experimental

Ejemplo 1

N- [5-ciano-1- [(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-carboxamida

20 1a) 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25 Con enfriamiento en baño de hielo, se agitaron 20,86 g (76,40 mmol) de 5-yodoisatina en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF), y se añadieron 3,22 g (80,50 mmol, 60% p / p) de hidruro de sodio poco a poco, manteniéndose la temperatura entre 0 - 10° C. Con enfriamiento en baño de hielo, se agitó la suspensión durante una hora, durante la cual se preparó el reactivo de Grignard de piridina. A temperatura ambiente, se disolvieron 20 g (80,30 mmol) de la 2-etoxi-3-yodopiridina en 400 ml de THF anhidro, y durante un período de 5 - 10 minutos se añadieron 95,6 ml (solución 1 M en THF, 95,60 mmol) de bromuro de etilmagnesio a esta solución con enfriamiento, a una temperatura entre 22 y 15° C. Se agitó la solución durante 20 minutos, tiempo durante el cual cambió el color de incoloro a ligeramente amarillento.

30 Se añadió luego la solución de los reactivos de Grignard de piridina, durante un periodo de 5 - 10 minutos, a la solución, se enfrió en un baño de hielo, de la sal de sodio de 5-yodoisatina, la temperatura osciló entre 5 y 18° C. Después de terminar la adición del reactivo de Grignard, se removió el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se añadió un exceso de una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de acetato de etilo, y se agitó la mezcla durante otros 5 minutos. Se removió la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x), y se removió el disolvente a presión reducida. Inicialmente, se precipitó la 5-yodoisatina sin reaccionar de la solución aún diluida, y se removió, y después de una concentración adicional, el producto también se cristalizó. La suspensión se almacenó en un refrigerador a 5° C durante dos horas y se filtró el sólido de color ligeramente amarillo y se lavó con un poco de acetato de etilo. La 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (17,1 g, 43,16 mmol, 57%) se aisló después de secar a 40° C.

40 ESI-MS [M + H⁺] = 397,05 calculado para C₁₅H₁₃IN₂O₃ = 396,19

1b) 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona

45 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agitaron 7,1 g (17,92 mmol) de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en 100 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. Se añadieron 2,1 g (17,92 mmol) de cianuro de cinc, seguido por 0,51 g (0,45 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). La mezcla de reacción se transfirió directamente a un baño de aceite precalentado a una temperatura de 100° C. La mezcla se agitó a 100° C (temperatura del baño de aceite), y después de 30 minutos, se añadieron otros 0,51 g (0,45 mmol) del catalizador. En total, la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió un exceso de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con

agua (3 x). Se evaporó el disolvente hasta sequedad a presión reducida, y se suspendió el residuo con pequeños volúmenes de acetato de etilo. Se removió por filtración un sólido de color ligeramente amarillento, se lavó con acetato de etilo y se secó en un desecador al vacío. Fue posible aislar 3,7 g (12,44 mmol, 69,4%) del producto deseado 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona.

5 ESI-MS $[M + H^+] = 296,05$ calculado para $C_{16}H_{13}N_3O_3 = 295,30$

1c) 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 6,00 g (20,32 mmol) de la 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona en 60 ml de diclorometano anhidro (secado sobre tamiz molecular). Se añadieron luego 2,30 ml (28,45 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0° C, y se añadieron luego gota a gota 2,06 ml (28,45 mmol) de cloruro de tionilo puro (reacción exotérmica). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se observó la formación de una suspensión amarilla. El curso de la reacción se controló por medio de cromatografía en capa fina (TLC) (gel de sílice, diclorometano / metanol en una proporción de 95:5). Se vertió la mezcla de reacción cuidadosamente en agua con hielo. Después de 15 minutos de agitación, se removió la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x). Se combinaron todas las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se removió el disolvente a presión reducida. El producto produjo 5,70 g (18,17 mmol, 89%) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo como un sólido amorfo que se usó sin purificación adicional para la siguiente reacción.

15 ESI-MS $[M + H^+] = 314,1$ calculado para $C_{16}H_{12}ClN_3O_2 = 313,75$

1d) 3-Amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

20 Se disolvieron 5,70 g (18,17 mmol) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 50 ml de diclorometano. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron lentamente gota a gota 14 ml (98,11 mmol) de una solución de amoníaco metanólico 7 N a la solución de reacción enfriada. El color de la solución cambió a amarillo claro, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, tiempo durante el cual el producto cristalizó lentamente. El curso de la reacción se controló por TLC (gel de sílice, diclorometano / metanol en una proporción de 9:1). Se removió el disolvente a presión reducida, y se recogió nuevamente el residuo y se disolvió en diclorometano. La mezcla se extrajo luego con agua. Se separaron las fases, y se añadió una fase grasosa que se formó entre las fases a la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo hasta que la fase grasosa había entrado en solución. Todas las fases orgánicas obtenidas se combinaron, y se removió el disolvente a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, dando como resultado la formación de una sustancia sólida que se separó por filtración y se secó en un desecador de vacío a temperatura moderada (35° C). Esto produjo 4,54 g (15,43 mmol, 85%) del 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo como un sólido.

30 ESI-MS $[M + H^+] = 295,3$ calculado para $C_{16}H_{14}N_4O_2 = 294,32$

1e) 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo

35 Se disolvieron 3,54 g (12,03 mmol) de 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 80 ml de dimetilformamida anhidra (secada sobre tamiz molecular). Bajo una atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento mediante un baño de hielo, se añadieron 1,49 g (13,23 mmol) de tert-butóxido de potasio poco a poco. El color de la mezcla de reacción cambió, y se agitó la solución marrón a 0° C durante otra hora para asegurar que la desprotonación procediera hasta la finalización. A baja temperatura, se añadieron 3,16 g (13,23 mmol) de cloruro de 2,4-dimetoxibencenosulfonilo, y se agitó la mezcla a 0° C durante otras dos horas. El curso de la reacción se controló por TLC (gel de sílice, diclorometano / metanol en una proporción de 9:1). La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en éter dietílico y se agitó hasta que el producto precipitó como un sólido y podía ser removido por filtración. Después de la remoción del disolvente, se trató nuevamente el licor madre con éter dietílico (2 x) hasta que finalmente, después de secar, se obtuvieron 4,67 g (9,44 mmol, 79%) del producto deseado 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en forma de una sustancia sólida.

45 ESI-MS $[M + H^+] = 495,15$ calculado para $C_{24}H_{22}N_4O_6S = 494,53$

1f) Fenil [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato

50 Se disolvieron 4,67 g (9,44 mmol) de 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolin-5-carbonitrilo en 120 ml de piridina y se enfrió a 0° C usando un baño de hielo. Se añadieron 1,30 ml (10,39 mmol) de cloroformato de fenilo puro, y se agitó la mezcla de reacción a 0° C durante 2 horas. El curso de la reacción se

controló por TLC (gel de sílice, diclorometano / metanol en una proporción de 95:5). Se removieron el disolvente y especialmente la piridina a presión reducida, y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y se removió el disolvente a presión reducida. Las trazas de piridina se removieron por adición repetida de tolueno y evaporación en un evaporador rotatorio. Se añadió éter dietílico al residuo aislado, y cristalizó un sólido durante la noche produciendo 5,62 g (9,14 mmol, 97%) del producto deseado fenil [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato.

ESI-MS [M + H⁺] = 615,15 calculado para C₃₁H₂₆N₄O₈S = 614,64

1g) N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida

Se combinaron 1,00 g (1,63 mmol) de fenil [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonyl] -3 - (2 - etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il] carbamato, 596 mg (3,25 mmol) de 1 - (1-metilpiperidin-4-il) piperazina y 8 ml de THF seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El final de la reacción se detectó con la ayuda de la HPLC analítica (RP, eluyentes acetonitrilo / agua, TFA al 0,01%). Se removió el disolvente, y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa usando diclorometano y metanol al 6% como eluyentes sobre una columna Chromolith (fase normal, de Merck). Después de una cromatografía repetida en columna, fue posible aislar 230 mg (0,33 mmol, 21%) de la N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonyl] -3 - (2-etoxipiridin -3-il)-2-oxo-2,3 - dihidro-1H-indol-3-il]-4 -(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-carboxamida.

Alternativamente, la elaboración y purificación después de que la reacción había terminado podría llevarse a cabo como sigue: se removió el disolvente. Se disolvió el material crudo en acetato de etilo y se extrajo con HCl 1 N. Las impurezas se detectaron en la fase orgánica, estando el producto en la fase acuosa ácida. En consecuencia, se neutralizó la fase acuosa con una solución de NaOH 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, de filtración y remoción del acetato de etilo a presión reducida, se pudo cristalizar el producto con éter dietílico. Se obtuvo la N-[5-ciano-1-[(2,4 - dimetoxifenil) sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4- (1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida con rendimientos de > 50%.

ESI-MS [M + H⁺] = 704,2 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82

RMN ¹H ([D6]-DMSO, 400 MHz) δ [ppm] = 8,12 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 5,0 Hz, J = 7,5 Hz), 6,69 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 6,65 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,76 (m, 2H, J = 11,1 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,11 (m, 4H), 1,81 (m, 2H, J = 11,3 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 10,7 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,06 (t, 1H, J = 7,0 Hz).

Resolución del racemato del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 1:

La separación del racemato de acuerdo con el Ejemplo 1 en sus enantiómeros (Ejemplos 1 A y 1 B) por medio de separación en una columna quiral preparativa se describe a continuación:

A.) Resolución del racemato del compuesto racémico de acuerdo con el Ejemplo 1: Se separaron 100 mg (0,14 mmol) de N- [5- ciano-1- [(2,4- dimetoxifenil) sulfonyl] -3- (2- etoxipiridin-3-il) -2-oxo -2,3- dihidro- 1H- indol-3- il] -4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1- carboxamida (Ejemplo 1) sobre una columna quiral preparativa (Chiralcell OD, velocidad de flujo 55 ml / min) usando n-heptano/etanol (700:300) como eluyente. El enantiómero que eluyó en primer lugar, que tiene una rotación óptica positiva (Ejemplo 1A), se pudo aislar con un rendimiento de 19 mg (0,03 mmol, 19%) y el enantiómero que siguió, que tiene una rotación óptica negativa (Ejemplo 1 B), se pudo aislar con un rendimiento de 8 mg (0,01 mmol, 8%).

Ejemplo 1A:

(+)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-carboxamida

ESI-MS [M + H⁺] = 704,25 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82

HPLC (Chiralcell OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 9,04 min

Rotación óptica α (22° C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg / ml) = dextrógiro

RMN ¹H ([D6]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,6 Hz, J = 4,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,82 (dd, 1H, J = 1,7 Hz, J = 8,6 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 7,7 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,65

ES 2 401 908 T3

(s, 1H), 7,02 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, J = 8,9 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 4,17 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (m, 4H), 2,77 (m, 2H, J = 11,0 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,82 (m, 2H, J = 10,9 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 10,8 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 1B:

- 5 (-)-N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazin-1-carboxamida
- ESI-MS [M + H⁺] = 704,25 calculado para C₃₅H₄₁N₇O₇S = 703,82
- HPLC (Chiralcell OD 0,46 cm x 25 cm; n-heptano/etanol 7:3) R_f = 25,73 min
- Rotación óptica α (22° C, 589 nm, CHCl₃, 1 mg / ml) = levógiro
- 10 RMN 1H ([D₆]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8,13 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 4,7 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz), 7,72 (dd, 1H, J = 1,1 Hz, J = 7,6 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H, J = 4,9 Hz, J = 7,6 Hz), 6,69 (dd, 1H, J = 1,9 Hz, J = 9,0 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 4,16 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,77 (m, 2H, J = 11,5 Hz), 2,34 (m, 4H), 2,12 (m, 4H), 1,82 (m, 2H, J = 11,3 Hz), 1,64 (m, 2H, J = 11,5 Hz), 1,37 (m, 2H), 1,07 (t, 3H, J = 7,0 Hz).
- 15 Métodos para la determinación de la actividad biológica
- Ensayo de enlazamiento del receptor de vasopresina V1b:
- Sustancias:
- Las sustancias de ensayo se disolvieron en una concentración de 10⁻² M en DMSO y se diluyeron adicionalmente a 5x10⁻⁴ M hasta 5x10⁻⁹ M en DMSO. Esta serie de prediluciones en DMSO se diluyó 1:10 con amortiguador de ensayo. La concentración de la sustancia se diluyó de nuevo 1:5 en la mezcla de ensayo (DMSO al 2% en la mezcla).
- 20 Preparación de la membrana:
- Las células CHO-K1 con el receptor V1b de vasopresina humana expresado en forma estable (clon 3H2) se recogieron y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Mini # 1836170 completo de Roche) con un homogeneizador Polytron en una posición media durante 2x10 segundos y posteriormente se centrifugó a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y centrifugó de nuevo el precipitado de membrana como se describió y después se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190° C.
- 25 Ensayo de enlazamiento:
- 30 El ensayo de enlazamiento se llevó a cabo mediante un método basado en el método de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463 - 1470 (1998)). El amortiguador de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4.
- 35 En la mezcla de ensayo (250 µl), se incubaron membranas (50 µg / ml de proteína en amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con receptores V1b humanos expresados en forma estable (línea celular hV1b_3H2_CHO) con ³H-AVP 1,5 nM (8-Arg-vasopresina, Perkin-Elmer # 18479) en amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (enlazamiento total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de ensayo (experimento de desplazamiento). El enlazamiento no específico se determinó con AVP 1 µM (Bachem # H1780). Todas las determinaciones se llevaron a cabo como determinaciones por triplicado. Después de la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se removió el radioligando libre por filtración al vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esterillas filtrantes de fibra de vidrio Whatman GF / B, y se transfirieron los filtros a viales de centelleo. La medición de centelleo líquido se llevó a cabo en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de aplacadores estándar.
- 40 Evaluación:
- 45 Los parámetros de enlazamiento se calcularon por medio de regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del

ES 2 401 908 T3

programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220 - 239 (1980)). La Kd de $^3\text{H-AVP}$ para los receptores V1b humanos recombinantes es 0,4 nM y se utilizó para determinar el valor de Ki.

- 5 El ensayo revela que el compuesto de los ejemplos 1 y 1 B de la presente invención tienen una alta afinidad hacia el receptor V1b que, expresada como valores $K_i(\text{h-V1b})$, es a lo sumo de 10 nM.

Ensayo de enlazamiento del receptor V1a de vasopresina:

Sustancias:

Las sustancias de ensayo se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. Estas soluciones de DMSO se diluyeron adicionalmente en amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

- 10 Preparación de la membrana:

Las células CHO-K1 con el receptor V1a de vasopresina humana expresado en forma estable (clon 5) se recogieron y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Mini # 1836170 completo de Roche) con un homogeneizador Polytron en una posición media durante 2×10 segundos y posteriormente se centrifugó a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y centrifugó de nuevo el precipitado de membrana como se describió y después se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C .

- 15

Ensayo de enlazamiento:

El ensayo de enlazamiento se llevó a cabo mediante un método basado en el método de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463 - 1470 (1998)).

- 20 El amortiguador de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4.

En la mezcla de ensayo (250 μl), se incubaron membranas (20 μg / ml de proteína en amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con receptores V1a humanos expresados en forma estable (línea celular hV1a_5_CHO) con $^{125}\text{I-AVP}$ 0,04 nM (8-Arg-vasopresina, NEX 128) en amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (enlazamiento total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de ensayo (experimento de desplazamiento). El enlazamiento no específico se determinó con AVP 1 μM (Bachem # H1780). Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado. Después de la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se removió el radioligando libre por filtración al vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esterillas filtrantes de fibra de vidrio Whatman GF / B, y se transfirieron los filtros a viales de centelleo.

- 25

- 30 La medición de centelleo líquido se llevó a cabo en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de aplacadores estándar.

Evaluación:

Los parámetros de enlazamiento se calcularon por medio de regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220 - 239 (1980)). La Kd de $^{125}\text{I-AVP}$ para los receptores hV1a recombinantes se determinó en experimentos de saturación. Se utilizó un Kd de 1,33 nM para determinar el valor de Ki.

- 35

El ensayo revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y 1 B tienen selectividad hacia el receptor V1b en comparación con el receptor V1a, que, expresado como valores $K_i(\text{h-V1a}) / K_i(\text{h-V1b})$ excede de 100.

Ensayo de enlazamiento del receptor V2 de vasopresina:

Sustancias:

- 40 Las sustancias de ensayo se disolvieron en una concentración de 10^{-2} M en DMSO. Esa solución de DMSO se diluyó adicionalmente en amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl_2 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de la membrana:

Las células CHO-K1 con el receptor V1b de vasopresina humana expresado en forma estable (clon 3H2) se

5 recogieron y se homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en presencia de inhibidores de proteasa (Mini # 1836170 completo de Roche) con un homogeneizador Polytron en una posición media durante 2x10 segundos y posteriormente se centrifugó a 40.000 x g durante 1 h. Se homogeneizó y centrifugó de nuevo el precipitado de membrana como se describió y después se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, se homogeneizó y se almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190° C.

Ensayo de enlazamiento:

El ensayo de enlazamiento se llevó a cabo mediante un método basado en el método de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463 - 1470 (1998)).

El amortiguador de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4.

10 En la mezcla de ensayo (250 µl), se incubaron membranas (50 µg / ml de proteína en amortiguador de incubación) de células CHO-K1 con receptores V1b humanos expresados en forma estable (línea celular hV2_23_CHO) con ³H-AVP 1 - 2 nM (8-Arg-vasopresina, Perkin-Elmer # 18479) en amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4) (enlazamiento total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de ensayo (experimento de desplazamiento). El enlazamiento no específico se determinó con AVP 1 µM (Bachem # H1780). Todas las determinaciones se llevaron a cabo por triplicado.

Después de la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), se removió el radioligando libre por filtración al vacío (recolector de células Skatron 7000) a través de esterillas filtrantes de fibra de vidrio Whatman GF / B, y se transfirieron los filtros a viales de centelleo.

20 La medición de centelleo líquido se llevó a cabo en un instrumento Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de los cpm medidos en dpm se llevó a cabo con la ayuda de una serie de aplacadores estándar.

Evaluación:

25 Los parámetros de enlazamiento se calcularon por medio de regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan de forma análoga al programa de análisis LIGAND (Munson PJ y Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220 - 239 (1980)). La K_d de ³H-AVP para los receptores hV2 recombinantes es 2,4 nM y se utilizó para determinar el valor de K_i.

El ensayo revela que el compuesto de los Ejemplos 1 y 1 B tienen selectividad hacia el receptor V1b en comparación con el receptor V2, que, expresado como valores de K_i(h-V2) / K_i(h-V1b) excede de 50.

Ensayo de enlazamiento del receptor de oxitocina

Sustancias:

30 Las sustancias se disolvieron en una concentración de 10⁻² M en DMSO y se diluyeron con amortiguador de incubación (Tris 50 mM, MgCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, pH 7,4).

Preparación de células:

35 Se centrifugaron células HEK-293 confluyentes que expresan transitoriamente receptores de oxitocina humanos recombinantes a 750 x g y a temperatura ambiente durante 5 minutos. El residuo se recogió en amortiguador de lisis enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mM, glicerol al 10%, pH 7,4 e inhibidor de proteasa completo de Roche) y se sometió a un choque osmótico a 4° C durante 20 minutos. Las células lisadas se centrifugaron luego a 750 x g y a 4° C durante 20 minutos, se recogió el residuo en amortiguador de incubación, y se prepararon alícuotas de 10⁷ células / ml. Las alícuotas se congelaron a -80° C hasta su uso.

Ensayo de enlazamiento:

40 En el día del experimento, se descongelaron las células, se diluyó con amortiguador de incubación y se homogeneizó utilizando una pipeta múltiple Combipip (Eppendorf, Hamburgo). La mezcla de reacción de 0,250 ml, se componía de 2 a 5x10⁴ de células recombinantes, ³H-oxitocina 3 - 4 nM (Perkin-Elmer, NET 858) en presencia de sustancia de ensayo (gráfico de inhibición) o únicamente amortiguador de incubación (enlazamiento total). El enlazamiento no específico se determinó con oxitocina 10⁻⁶ (Bachem AG, H2510). Se hicieron determinaciones por triplicado. Se separaron el radioligando enlazado y el libre por filtración al vacío con filtros de fibra de vidrio Whatman GF / B utilizando un recolector de células Skatron 7000. Se determinó la radioactividad enlazada por medición de medición de centelleo líquido en un contador beta Tricarb, modelo 2000 o 2200CA (Packard).

Evaluación:

Los parámetros de enlazamiento se calcularon por medio de análisis de regresión no lineal (SAS), en analogía con el programa LIGAND de Munson y Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220 - 239). La Kd de ³H-oxitocina para los receptores recombinantes hOT es 7,6 nM y se utilizó para determinar el valor de Ki.

- 5 El ensayo revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y B 1 tienen selectividad hacia el receptor V1b en comparación con el receptor OT, que, expresada como valores de $K_i(\text{h-OT}) / K_i(\text{h-V1b})$ excede de 100.

Determinación de la vida media microsomal:

La estabilidad metabólica de los compuestos de la invención se determinó en el siguiente ensayo.

Las sustancias del ensayo se incuban en una concentración de 0,5 μM de la siguiente manera:

- 10 La sustancia del ensayo 0,5 μM se incubaba previamente junto con microsomas hepáticos de diversas especies (rata, humana o de otras especies) (0,25 mg de proteína microsomal / ml) en amortiguador fosfato de potasio 0,05 M pH 7,4 en placas de microtitulación de 37° C durante 5 min. La reacción se inicia mediante la adición de NADPH (1 mg / ml). Se toman alícuotas de 50 μl después de 0, 5, 10, 15, 20 y 30 min, y la reacción se detiene inmediatamente con el mismo volumen de acetonitrilo y se enfría. Las muestras se congelan hasta ser analizadas. Usando MSMS, se determina la concentración restante de sustancia de ensayo no degradada. A partir del incremento de la curva de señal de la sustancia de ensayo / unidad de tiempo, se determina la vida media ($T_{1/2}$), en donde la vida media de la sustancia de ensayo se puede calcular, asumiendo una cinética de primer orden, a partir de la disminución de la concentración del compuesto con el tiempo. El aclaramiento microsomal (mCl) se calcula como $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{contenido de proteína microsomal en mg / ml}) \times 1000 [\text{ml} / \text{min} / \text{mg}]$ (modificado de acuerdo con las referencias de la literatura: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453 - 462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350 - 1359).
- 15
- 20

El ensayo revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y 1B tienen una alta estabilidad metabólica, que dan como resultado valores de aclaramiento microsomales humano generalmente de a lo sumo 60 $\mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$.

Determinación del enlazamiento de la proteína plasmática (PPB) por medio de diálisis de equilibrio:

- 25 150 μl de plasma de rata o de humano, con 1 o 10 μM de la sustancia de ensayo añadida, se pipetearon sobre un lado de las cámaras de diálisis de 96 pozos, se pipetearon 150 μl de amortiguador de PPS sobre el otro lado. Las cámaras están separadas por medio de una membrana de diálisis que tiene un corte de 6-8000 Dalton.

Las cámaras de diálisis de 96 pozos se cubren y se agitan suavemente durante la noche.

- 30 A la mañana siguiente, se remueven 10 μl de plasma y se diluyen con 90 μl de amortiguador de PPS, y la proteína se precipita utilizando 200 μl de acetonitrilo. La proteína precipitada se remueve por centrifugación, y se usan 100 μl del sobrenadante para el análisis MSMS. Desde el lado del amortiguador, se remueven 100 μl para el análisis MSMS. Véase también la referencia siguiente bibliografía: Banker, Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 92, 5, 967 - 974, 2003.

Métodos para la determinación *in vitro* de la inhibición del citocromo P450 (CYP)

- 35 Sustratos de luminiscencia para 2C9 y 3A4:

- 40 0,4 mg / ml de microsomas hepáticos humanos se incuban previamente durante 10 minutos con las sustancias de ensayo a ser analizadas (0 - 20 μM), los sustratos específicos de CYP, en amortiguador de fosfato de potasio 0,05 M pH 7,4 a 37° C. El sustrato específico de Cyp para CYP 2C9 es luciferina H, que para CYP 3A4 es luciferina BE. La reacción se inicia por medio de la adición de NADPH. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, se añade el reactivo de detección de luciferina, y se mide la señal de luminiscencia resultante (modificada de acuerdo con la referencia de la literatura: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

Inhibición en función del tiempo de Midazolam CYP 3A4

- 45 El ensayo consiste de 2 partes. En la primera parte, la sustancia de ensayo se incubaba previamente con los microsomas hepáticos (con NADPH) = incubación previa, seguido de la adición del sustrato; en la segunda parte, se añaden simultáneamente el sustrato y la sustancia de ensayo = incubación conjunta.

Incubación previa:

- 5 0,05 mg / ml de proteína microsomal (microsomas hepáticos humanos) se incuban previamente con 0 - 10 μ M (o 50 μ M) de sustancia de ensayo en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM durante 5 min. La reacción se inicia utilizando NADPH. Después de 30 min, se añaden 4 μ M de midazolam (concentración final), y se incuba la mezcla durante 10 min adicionales. Después de 10 min, se remueven 75 μ l de la solución de la reacción y enfría con 150 μ l de solución de acetonitrilo.

Incubación conjunta:

- 10 Se incuban previamente 0,05 mg / ml de proteína microsomal (microsomas hepáticos humanos), 4 μ M de midazolam (concentración final) y 0 - 10 μ M (o 50 μ M) de la sustancia de ensayo en amortiguador de fosfato de potasio 50 mM durante 5 min. La reacción se inicia utilizando NADPH. Después de 10 min, se remueven 75 μ l de la solución de reacción y enfría con 150 μ l de solución de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta que se analizan por MSMS (modificado de acuerdo con referencias de la literatura:

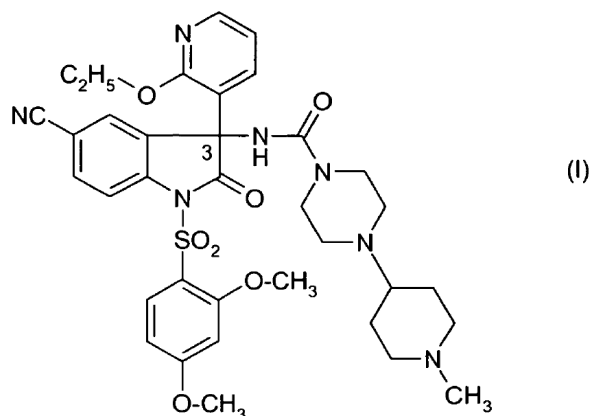
Obdach, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 316, 1, 336 - 348, 2006; Walsky, Drug Metabolism and Disposition Vol 32, 6, 647 - 660, 2004).

- 15 Método para determinar la solubilidad en agua (en mg / ml)

- 20 La solubilidad en agua de los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar, por ejemplo, de acuerdo con el así llamado método "matraz de agitación" (de acuerdo con la norma ASTM International: E 1148-02, métodos estándar de análisis para la medición de la solubilidad acuosa, Book of Standards Volume 11.05.). Aquí, se añade un exceso del compuesto sólido a una solución amortiguadora que tiene un pH determinado (por ejemplo amortiguador de fosfato de pH 7,4) y la mezcla resultante se agita o se mezcla hasta que se ha alcanzado un estado estacionario (típicamente 24 o 48 horas, algunas veces incluso hasta 7 días). Luego se remueve el sólido no disuelto por filtración o centrifugación, y se determina la concentración del compuesto disuelto por medio de espectroscopia de UV o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando una curva de calibración apropiada.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I)



5 y las sales farmacéuticamente aceptables y formas tautómeras del mismo.

2. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** está presente en forma ópticamente activa y que comprende un exceso del enantiómero, que en la forma de la base libre gira el plano de polarización de la luz polarizada lineal hacia la izquierda,

y las sales farmacéuticamente aceptables y formas tautómeras del mismo.

10 3. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** está presente en forma ópticamente activa, y que comprende un exceso del enantiómero, en donde la configuración absoluta del átomo de carbono quiral C-3 del anillo es de configuración S .

15 4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 2 en forma ópticamente activa, **caracterizado por el hecho de que** el correspondiente (-)-enantiómero levógiro está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 50%.

5. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 3 en forma ópticamente activa, **caracterizado por el hecho de que** el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 50%.

20 6. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 2 en forma ópticamente activa, **caracterizado por el hecho de que** el correspondiente (-)-enantiómero levógiro está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 90%.

7. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la Reivindicación 3 en forma ópticamente activa, **caracterizado por el hecho de que** el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono C-3 del anillo está presente con una pureza óptica (exceso enantiomérico, ee) de más del 90%.

25 8. Un medicamento, que comprende un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para uso como un medicamento.

30 10. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno.

11. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el

tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad que depende de la vasopresina.

12. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado de entre el grupo que consiste de

- 5 diabetes, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las que se producen alteraciones de la coagulación de la sangre, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, espasmo coronario, angina inestable, PTCA (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, desórdenes del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalcemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico,
- 10 hepatocirrosis, úlcera gástrica e intestinal, emesis, emesis que se produce durante la quimioterapia, enfermedad de viaje; síntomas vasomotores, disfunciones termorreguladoras, tales como, por ejemplo, el síntoma de "sofoco";

dependencia de las drogas, dependencias de medicamentos, dependencias mediadas por otros factores, estrés causado por la retirada de uno o más factores de mediación de la dependencia, recaídas inducidas por estrés en las dependencias de drogas, dependencias de medicamentos y/o dependencias mediadas por otros factores;

- 15 esquizofrenia y sicosis;

y/o para retraso de la micción.

13. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, sicosis y/o trastornos sicóticos, síndrome de Cushing u otras enfermedades que dependen del estrés y/o trastornos del sueño.
- 20

14. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad y/o trastornos de ansiedad que dependen del estrés.

15. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.
- 25

16. El uso del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o al menos una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos.

17. El uso de acuerdo con la Reivindicación 16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos del comportamiento que inician en la niñez.
- 30

18. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautómera del mismo para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17.