

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 275**

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 07866323 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2114922**

54 Título: **Derivado del oxindol sustituido y su uso como un modulador del receptor de la vasopresina**

30 Prioridad:

**30.12.2006 DE 102006062506**

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

**10.09.2013**

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 2 422 275 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 del oxindol sustituido y su uso como un modulador del receptor de la vasopresina

La presente invención se refiere a un novedoso derivado del oxindol sustituido, a medicamentos que lo contienen y con su uso para tratar enfermedades.

5 La vasopresina es una hormona endógena que ejerce efectos ampliamente diversos en órganos y tejidos. Se sospecha que el sistema de vasopresina se involucra en diversos estados patológicos tales como, por ejemplo, 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 diversos efectos. Por lo tanto, se están investigando los antagonistas de estos receptores como posibles nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de enfermedades (M. Thibonnier, Exp.Opin. Invest. Drugs 1998, 7(5), 729-740).

10 La presente solicitud describe nuevos oxindoles sustituidos que llevan un grupo arilsulfonil en la posición 1. 1-Fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas se han descrito previamente como ligandos de los receptores de la vasopresina. WO 93/15051, WO95/18105, WO 98/25901, WO 01/55130, WO 01/55134, WO 01/64668 y WO 01/98295 describe los derivados que se derivan del esqueleto del oxindol y tienen grupos arilsulfonil en la posición 1. Estos compuestos difieren esencialmente en la sustitución en la posición 3.

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

20 WO 95/18105 describe las 1-fenilsulfonil-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas, que tienen un átomo de nitrógeno en la posición 3 como ligandos de receptores de la vasopresina. Además, los radicales que se seleccionan del grupo que consiste de alquilo, cicloalquilo, fenil y bencil se unen en la posición 3 (en cada caso opcionalmente con sustituyentes).

25 WO 03/008407 describe los 1-fenilsulfoniloxindoles en las cuales las piridilpiperazinas se unen a través de un grupo oxicarbonilo al oxindol en la posición 3.

WO 2005/030755 describe como Ejemplo 108, el compuesto carbamato, ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxílico 5-ciano-1-(2,4-dimetoxifenilsulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il éster (de acuerdo con 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)piperazina-1-carboxilato).

30 WO 06/005609 describe los compuestos 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)piperazina-1-carboxamida (como 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)piperidina-1-carboxamida (como Ejemplo 128).

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

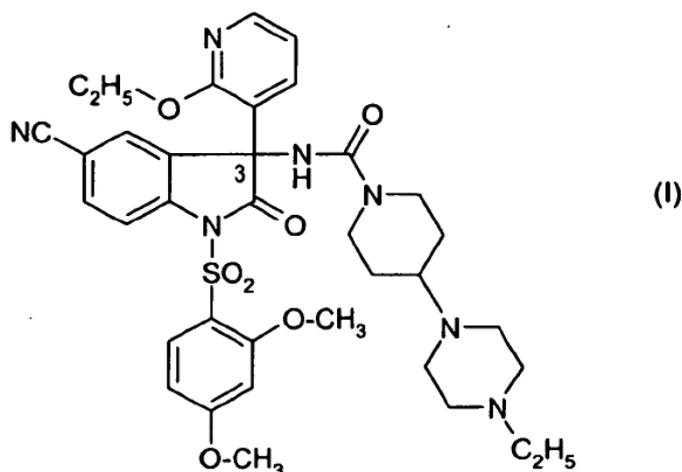
1.) una selectividad para el receptor de la vasopresina V1b sobre el receptor de la vasopresina V1a, i.e. el cociente de la afinidad del enlace con el receptor de V1a ( $K_i(V1a)$ ) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)") y la afinidad del enlace con el receptor de V1b ( $K_i(V1b)$ ) (determinado en la unidad "nanomolar (nM)"). Cuanto mayor sea el cociente  $K_i(V1a)/K_i(V1b)$ , mayor es la selectividad de V1b;

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

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

4.) la estabilidad metabólica, determinada, por ejemplo, utilizando la vida media determinada in vitro en microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo rata o humano);

- 5.) de poca importancia, si alguna, inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP): el citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de proteínas hemo 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 mamífero. 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 los inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo zumo de pomelo, cimetidina, eritromicina) y medicamentos que se degradan a través de este sistema enzimático y que por lo tanto compiten por el mismo sitio de enlace en la enzima se administran de forma simultánea, su degradación puede ser más lenta, y las acciones y los efectos secundarios del medicamento administrados se pueden potenciar de una manera no deseada;
- 6.) solubilidad apropiada en agua (en mg/ml);
- 7.) farmacocinética apropiada (perfil temporal de la concentración del compuesto de acuerdo con la invención en el plasma o en tejidos, por ejemplo cerebro). La farmacocinética se puede describir mediante los siguientes parámetros: vida media, volumen de distribución, aclaramiento plasmático, AUC ("área bajo la curva", área bajo la curva concentración-tiempo), la biodisponibilidad oral, la relación cerebro/plasma;
- 8.) una cierta proporción de la sustancia activa está presente unida a las proteínas plasmáticas (valor de enlace (PPB) de proteína plasma/fármaco);
- 9.) sin o solo el menor bloqueo del canal hERG: compuestos que bloquean el canal hERG puede prolongar el intervalo QT, conduciendo así a graves irregularidades de pulso (por ejemplo "torsade de pointes"). Utilizando un ensayo de desplazamiento descrito en literatura con la dofetilida marcada radioactivamente (G.J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Métodos, 50 (2004), 187-199), es posible determinar el potencial de compuestos de bloqueo de los canales hERG. Cuanto menor sea la IC50 en este "ensayo de dofetilida", lo más probablemente un potente bloqueo de hERG. Además, el bloqueo del canal de hERG se puede determinar por experimentos electrofísicos utilizando células transfectadas con el canal de hERG, mediante "sujeción de parche de célula completa" (G.J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Métodos, 50 (2004), 187-199).
- Es un objeto de la presente invención proveer un compuesto con actividad alta y selectiva, preferiblemente en particular para el receptor de la vasopresina V1b, para el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Además, la sustancia de acuerdo con la invención tendría una o más de las ventajas 1.) a 9.) mencionadas anteriormente, en particular una selectividad apropiada para el receptor de V1b sobre el receptor de V1a.
- Este objeto se logra por el compuesto de la fórmula (I)



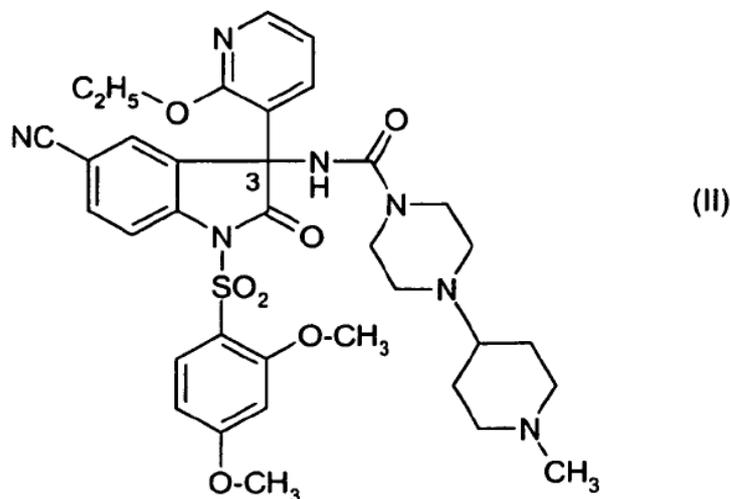
y las sales farmacéuticamente aceptables y las formas tautoméricas de este.

- El compuesto de la fórmula (I) de la invención, tiene un centro de quiralidad en la posición 3 del anillo 2-oxindol. El compuesto de acuerdo con la invención de la fórmula (I), por lo tanto, puede estar presente como una mezcla 1:1 de sus enantiómeros (racemato), o como una mezcla no-racémica de sus enantiómeros en las cuales uno de los dos enantiómeros, i.e. ya sea el enantiómero (levógiro) que gira el plano de polarización de la luz polarizada lineal a la izquierda ((-)-enantiómero abajo), o el enantiómero (dextrorrotatorio) que gira el plano de polarización de la luz

5 polarizada lineal a la derecha ((+)-enantiómero abajo), se enriquece, o como compuesto esencialmente puro enantioméricamente (un exceso enantiomérico ee >50 %, en particular >90%), i.e. como (-)-enantiómero o (+)-enantiómero esencialmente puro enantioméricamente. Preferiblemente, los compuestos están presentes como compuestos esencialmente puros enantioméricamente. Se da particular preferencia a los compuestos que son esencialmente puros enantioméricamente (ee > 90%).

Por consiguiente, la invención provee los enantiómeros puros de I, así como sus mezclas, por ejemplo, las mezclas en las cuales un enantiómero está presente en la forma enriquecida, pero también los racematos. La invención también provee las sales farmacéuticamente aceptables y, los tautómeros de los enantiómeros puros de (I), y las mezclas de enantiómeros en la forma de las sales farmacéuticamente aceptables y, los tautómeros de (I).

10 Una modalidad preferida de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y a las sales farmacéuticamente aceptables y, las formas tautoméricas de este, el compuesto de la fórmula I que se caracteriza porque está presente en forma ópticamente activa y que comprende un exceso del enantiómero, el cual en la forma de la base libre rota el plano de polarización de la luz polarizada a la izquierda (i.e. el enantiómero levógiro). A continuación, el enantiómero levógiro de los compuestos (I) también se denomina como (-)-enantiómero. Los análisis de estructura de Rayos-X de un análogo estructural de (I), principalmente el compuesto de la fórmula (II)



20 ha demostrado que el (-)-enantiómero del compuesto de la fórmula (II) tiene configuración S en relación con el centro de asimetría en el átomo de carbono de la posición 3 del anillo oxindol. Por lo tanto, se cree que el enantiómero levógiro del compuesto de la fórmula I también tiene configuración S en relación con el centro de asimetría en el átomo de carbono de la posición 3 del anillo oxindol. Este enantiómero también se denomina como el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono del anillo C-3.

De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), los tautómeros de estas, las sales farmacéuticamente aceptables de este, como se define anteriormente, en las cuales el correspondiente (-)-enantiómero está presente en una pureza óptica (un exceso enantiomérico, ee) superior al 50%.

25 De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), el tautómero de este, las sales farmacéuticamente aceptables de estas, como se define anteriormente, en las cuales el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono del anillo C-3 está presente en una pureza óptica (un exceso enantiomérico, ee) superior al 50%.

30 De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), los tautómeros de este, las sales farmacéuticamente aceptables de este, como se define anteriormente, en las cuales el correspondiente (-)-enantiómero está presente en una pureza óptica (un exceso enantiomérico, ee) superior al 90%.

35 De acuerdo con la invención, se da preferencia al compuesto de la fórmula (I), el tautómero de este, las sales farmacéuticamente aceptables de este, como se define anteriormente, en las cuales el enantiómero que tiene la configuración absoluta preferida en el átomo de carbono del anillo C-3 está presente en una pureza óptica (un exceso enantiomérico, ee) superior al 90%.

Del mismo modo, las modalidades preferidas de la invención son el compuesto de la fórmula (I), como se define anteriormente, que se caracterizan porque están presentes en forma ópticamente inactiva, es decir en la forma del racemato, o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o una forma tautomérica del racemato.

5 Otro objeto de la presente invención se refiere a los medicamentos que contienen el compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se define anteriormente.

Otro objeto de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se define anteriormente para utilizar como un medicamento.

10 Otro objeto de la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para utilizar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno, en particular una enfermedad dependiente de la vasopresina o una enfermedad mencionada en este documento.

15 Otro objeto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad dependiente de la vasopresina y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o una profilaxis de al menos una enfermedad dependiente de la vasopresina. Las enfermedades dependientes de la vasopresina son aquellas en las cuales la progresión de la enfermedad depende al menos en parte de la vasopresina, i.e. enfermedades donde el nivel de la vasopresina, que puede contribuir directa o indirectamente a que el cuadro de la enfermedad, se eleve.

20 La presente invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en las cuales la progresión de la enfermedad depende al menos en parte de la vasopresina, i.e. enfermedades donde el nivel de la vasopresina, que puede contribuir directa o indirectamente a que el cuadro de la enfermedad, se eleve. La presente invención también se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este para preparar un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de dicha enfermedad.

25 La presente invención en particular se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste de diabetes, en particular diabetes insípida, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las cuales se producen trastornos de coagulación sanguínea, y/o para retrasar la micción y el uso de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una de las citadas enfermedades.

35 La presente invención, en particular se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, espasmo coronario, angina inestable, ACTP (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 ocurre durante la quimioterapia, y mareo, y el uso de este para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una de las citadas enfermedades.

40 El compuesto de la fórmula (I), sus sales y sus tautómeros también pueden ser utilizados para el tratamiento de diversas afecciones dependientes de la vasopresina que muestran causas o alteraciones del sistema nervioso central en el eje HPA (eje hipotalámico pituitaria adrenal), por ejemplo para trastornos afectivos tales como trastornos depresivos y trastornos bipolares. Estos incluyen por ejemplo trastornos dítimicos, fobias, trastornos de estrés post-traumático, trastornos de la ansiedad generalizada, trastornos de pánico, depresiones estacionales y trastornos del sueño.

45 El compuesto de la fórmula (I), sus sales y sus tautómeros del mismo modo, se pueden emplear para el tratamiento en casos de trastornos de la ansiedad y trastornos de la ansiedad dependientes del estrés tales como, por ejemplo, trastornos de la ansiedad generalizados, fobias, trastornos de la ansiedad post-traumáticos, trastornos de pánico de la ansiedad, trastornos de la ansiedad compulsivo-obsesivo, trastornos de la ansiedad agudos dependientes del estrés y fobia social. Los compuestos de la invención además se pueden emplear también para el tratamiento de alteraciones de la memoria, enfermedad de Alzheimer, psicosis, trastornos psicóticos, trastornos del sueño y/o síndrome de Cushing, y todas las enfermedades dependientes del estrés.

Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de trastornos afectivos y al uso de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

5 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de trastornos de la ansiedad y/o trastornos de la ansiedad dependientes del estrés y al uso de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la ansiedad y/o trastornos de la ansiedad dependientes del estrés.

10 Otro objeto de la invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer y al uso de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o la enfermedad de Alzheimer.

Otro objeto de la invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de psicosis y/o trastornos psicóticos y al uso de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la psicosis y/o los trastornos psicóticos.

15 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de síndrome de Cushing u otras enfermedades dependientes del estrés y al uso de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síndrome de Cushing u otras enfermedades dependientes del estrés.

20 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de trastornos del sueño y al uso de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del sueño.

Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de trastornos depresivos y al uso de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos.

25 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo en el inicio de la infancia y al uso de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo en el inicio de la infancia. El término "trastornos del estado de ánimo en el inicio de la infancia" se entiende que significa trastornos del estado de ánimo y depresiones que comienzan en la niñez.

30 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento de síntomas vasomotores y/o disfunciones termoreguladoras, tales como, por ejemplo, el síntoma "sofoco".

35 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o profilaxis del estrés causado por la retirada de uno o más factores de mediación de la dependencia y/o para el tratamiento y/o profilaxis de recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores.

40 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se define anteriormente para el tratamiento y/o profilaxis de la esquizofrenia y/o la psicosis.

45 Otro objeto de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste de diabetes, en particular diabetes insípida, resistencia a la insulina, enuresis nocturna, incontinencia, enfermedades en las cuales se producen trastornos de coagulación sanguínea, y para retrasar la micción en un paciente, caracterizada porque una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de estas se administra al paciente.

50 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, espasmo coronario, angina inestable, ACTP (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 ocurre

durante la quimioterapia, y mareo en un paciente, caracterizada porque una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de esta se administra al paciente.

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

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

10 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o la enfermedad de Alzheimer en un paciente, caracterizado porque una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra al paciente.

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

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

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

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

25 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de síntomas vasomotores y/o disfunciones termoreguladoras, tales como, por ejemplo, el síntoma "sofoco", en un paciente, caracterizado porque una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra al paciente.

30 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores, para el tratamiento y/o profilaxis del estrés causado por la retirada de uno o más factores de mediación de la dependencia y/o para el tratamiento y/o profilaxis de recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores, en un paciente, caracterizado porque una cantidad efectiva del compuesto de la fórmula (I) y/o la sal farmacéuticamente aceptable de este se administra al paciente.

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

40 Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), para utilizar en un método como se define anteriormente, el cual 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 como se define anteriormente se pueden preparar por un experto con conocimiento de la enseñanza técnica de la invención en la implementación y/o en la implementación análoga de las etapas del proceso conocido per se.

45 Otra modalidad preferida se refiere al compuesto de la fórmula (I) y sus tautómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente, que se caracteriza porque son selectivos para el subtipo de receptor de la vasopresina V1b sobre al menos uno de los subtipos de receptor de la vasopresina/oxitocina estrechamente relacionado (por ejemplo vasopresina V1a, vasopresina V2 y/u oxitocina).

50 Otra modalidad preferida se refiere al compuesto de la fórmula (I), sus tautómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente, que se caracterizan porque que han mejorado la estabilidad metabólica.

La estabilidad metabólica de un compuesto se puede determinar, por ejemplo, por la incubación de una solución de este compuesto con microsomas hepáticos de especies particulares (por ejemplo rata, perro o humano) y determinando la vida media del compuesto bajo estas condiciones (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). Es posible concluir de una vida media mayor observada que la estabilidad metabólica del compuesto se mejora. La estabilidad en la presencia de microsomas hepáticos humanos es de particular interés ya que hace que sea posible predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Los compuestos con una mayor estabilidad metabólica (determinados en la prueba del microsoma hepático), por lo tanto probablemente también se degradan más lentamente en el hígado. La degradación metabólica más lenta en el hígado puede dar lugar a concentraciones más altas y/o de mayor duración (niveles efectivos) del compuesto en el cuerpo, de tal manera que la vida media de eliminación de los compuestos de acuerdo con la invención es mayor. Los niveles efectivos mayores y/o de mayor duración pueden conducir a una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades dependientes de la vasopresina. Una estabilidad metabólica mejorada adicionalmente puede conducir a una mayor biodisponibilidad, después de la administración oral, debido a que el compuesto se somete, después de ser absorbido en el intestino, a menor degradación metabólica en el hígado (el llamado efecto de primer paso). Un aumento de la biodisponibilidad oral puede, debido a la concentración (nivel efectivo) del compuesto se aumenta, conduciendo a una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral.

Otra modalidad preferida se refiere al compuesto de la fórmula (I), como se describe anteriormente, caracterizado porque, en pacientes o modelos de animal relevantes que permiten dictámenes de pronóstico en aplicación terapéutica, ha mejorado actividad farmacológica en comparación con los compuestos oxindol conocidos de la técnica anterior.

Por lo que el término "compuesto" se utiliza en conexión con la presente invención, se debe entender como, por una parte, el racemato del compuesto de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables, las formas tautoméricas, formas diastereoméricas y/o enantioméricas de este, 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, las formas tautoméricas del mismo.

La invención además se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula I, las cuales también se denominan como sales fisiológicamente aceptables. Las sales generalmente se pueden obtener mediante la reacción de la base libre de los compuestos (I), de acuerdo con la invención con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados se enumeran, por ejemplo, en "Fortschritte der Arzneimittelforschung" [Advances in Drug Research], 1966, Birkhäuser Verlag, Vol.10, pp.224-285. Estos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido maleico y ácido fumárico.

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

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 de estas y apropiados portadores farmacéuticos (portadores de fármacos). La cantidad del compuesto en la composición farmacéutica puede depender del tipo de formulación de la composición y puede ser por ejemplo, en el rango de 0.0001 mg/g a 1 g/g en particular de 0.001 mg/g a 0.5 g/g de la composición.

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

El compuesto de la fórmula (I) o, cuando sea apropiado, las sales apropiadas de este compuesto se pueden utilizar para fabricar las composiciones farmacéuticas para administración por vía oral, sublingual, bucal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, vaginal o rectal y sean administradas a animales o humanos en formas de dosis unitarias mezcladas con portadores farmacéuticos convencionales para la profilaxis o tratamiento de los anteriores trastornos o enfermedades.

Las formas de administración uniformes apropiadas (formas de dosis unitarias) comprenden las formas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones para ingesta oral, formas para administración por vía sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración por vía rectal.

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

Con el fin de lograr el efecto prolifáctico o terapéutico deseado, la dosis del compuesto activo puede variar entre 0.01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

5 Cada dosis unitaria puede comprender de 0.05 a 5000 mg, preferiblemente 1 a 1000 mg, del compuesto activo en combinación con un portador farmacéutico. Esta dosis unitaria se puede administrar 1 a 5 veces a día, de tal manera que se administra una dosis diaria de 0.5 a 25 000 mg, preferiblemente 1 a 5000 mg.

Si una composición sólida en la forma de comprimidos se prepara, el compuesto activo se mezcla con un portador farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicona o similares.

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

Una preparación en la forma de cápsulas de gelatina se obtiene mediante la mezcla del compuesto activo con un aditivo y se recoge la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras.

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

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

20 La administración rectal o vaginal se logra mediante el uso de supositorios los cuales se preparan con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo mantequilla de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se lleva a cabo utilizando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden agentes dispersantes y/o humectantes farmacológicamente apropiados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

25 El compuesto activo también se puede formular como microcápsulas o centrosomas, si es apropiado 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 comprender otros compuestos activos que pueden ser benéficos para el tratamiento de las deficiencias o trastornos indicados anteriormente.

30 Por lo tanto, la presente invención además se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de compuestos activos, dónde al menos uno de estos es un compuesto (I), de acuerdo con la invención, un tautómero o una sal de este.

#### PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

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

35 A continuación, la invención se ilustra con más detalle utilizando 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-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

40 1a) 3-(2-Etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Con enfriamiento en baño de hielo, 20.86 g (76.40, mmol) de 5-yodoisatina se agitaron en 400 ml de tetrahidrofurano anhidro (THF), y 3.22 g (80.50 mmol, 60% peso/peso) de hidruro de sodio se adicionaron un poco a la vez, manteniéndose la temperatura entre 0-10°C. Con enfriamiento en baño de hielo, la suspensión se agitó por una hora, durante la cual se preparó el reactivo de Grignard piridina. A temperatura ambiente, 20 g (80.30 mmol) de la 2-etoxi-3-yodopiridina se disolvieron en 400 ml de THF anhidro, y durante un periodo de 5-10 minutos se adicionaron a

esta solución 95.6 ml de bromuro de etilmagnesio (1M solución en THF, 95.60 mmol) con enfriamiento, a una temperatura entre 22 y 15°C. La solución se agitó durante 20 minutos, tiempo durante el cual el color cambió de incoloro a ligeramente amarillo.

5 A continuación, la solución de los reactivos de Grignard de piridina, durante un periodo de 5-10 minutos, se adicionó a la solución, enfriada en un baño de hielo, de la sal sódica de 5-yodoisatina, la temperatura oscila entre 5 y 18°C. Después de que la adición del reactivo de Grignard ha terminado, el baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. El exceso de solución saturada de cloruro de amonio se adicionó, seguido por acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante otros 5 minutos. La fase acuosa se retiró y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), y el solvente se retiró  
10 bajo presión reducida. Inicialmente, la 5-yodoisatina sin reaccionar precipitada de la solución aún diluida y se retiró, y después de la concentración adicional el producto, también, se cristalizó. La suspensión se almacenó en un refrigerador a 5°C durante dos horas y el sólido ligeramente amarillo luego se filtró y lavó con un poco de acetato de etilo. La 3-(2-etoxipiridin-3-ili3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro- 2*H*-indol-2-ona deseada (17.1 g, 43.16 mmol, 57%) se aisló después de secar a 40°C.

15 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 397.05 Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> = 396.19

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

Bajo una atmósfera de nitrógeno, 7.1 g (17.92 mmol) de 3-(2-etoxipiridin-3-il)-3-hidroxi-5-yodo-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona se agitaron en 100 ml de THF anhidro a temperatura ambiente. Se adicionaron 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  
20 directamente en 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 adicionaron 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 adicionó un exceso de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x). El solvente se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se suspendió con pequeños volúmenes de acetato de etilo. Un sólido ligeramente amarillo se retiró por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó en una estufa de secado 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.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 296.05 Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> = 295.30

1c) 3-Cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, 6.00 g (20.32 mmol) del 5-ciano-3-hidroxi-3-(2-etoxipiridin-3-il)-1,3-dihidroindol-2-ona se suspendieron en 60 ml de diclorometano anhidro (secado sobre tamiz molecular). A continuación se adicionaron 2.30 ml (28.45 mmol) de piridina. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de 0°C, y luego, se adicionaron 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 de color amarillo. El curso de la  
35 reacción se controló por cromatografía de capa delgada (TLC) (silica gel, diclorometano/metanol en una relación de 95:5). La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua congelada. Después de 15 minutos de agitación, la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto proporcionó 5.70 g (18.17 mmol, 89%) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo como un sólido amorfo el cual se utilizó sin otra purificación para la siguiente reacción.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 314.1 Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 313.75

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

45 5.70 g (18.17 mmol) de 3-cloro-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo se disolvieron en 50 ml de diclorometano. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se adicionaron lentamente gota a gota 14 ml (98.11 mmol) de una solución 7 N de amoníaco metanólico 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 se cristalizó lentamente. El curso de la reacción se controló por TLC (silica gel, diclorometano/metanol en una relación de 9:1). El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se tomó una vez más y se disolvió en diclorometano. La mezcla luego se extrajo con agua. Las fases se separaron, y una fase grasosa que se ha formado entre las fases se  
50 adicionó a la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo hasta que la fase grasosa se ha disuelto. Todas las fases orgánicas obtenidas se combinaron, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, dando como resultado la formación de una sustancia sólida que se filtró completamente y se secó en una estufa de secado al vacío a temperatura moderada (35°C). Esto proporcionó 4.54 g (15.43 mmol, 85%) del 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo como un sólido.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 295.3 Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 294.32

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

3.54 g (12.03 mmol) de 3-amino-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo se disolvieron en 80 ml de dimetilformamida anhidra (secado sobre tamiz molecular). Bajo una atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento utilizando un baño de hielo, 1.49 g (13.23 mmol) de tert-butoxido de potasio se adicionaron un poco a la vez. El color de la mezcla de reacción cambió, y la solución de color marrón se agitó a 0°C durante otra hora para asegurar que la desprotonación proceda hasta la finalización. A baja temperatura, se adicionaron 3.16 g (13.23 mmol) de 2,4-dimetoxibencenosulfonil cloruro, y la mezcla se agitó a 0°C, durante otras dos horas. El curso de la reacción se controló por TLC (silica gel, diclorometano/metanol en una relación de 9:1). La mezcla de reacción se vertió en agua congelada y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó. El residuo se suspendió en éter dietílico y se agitó hasta que el producto precipita como un sólido y se pueda eliminar por filtración. Después de la eliminación del solvente, una vez más el licor madre se trató con éter dietílico (2 x) hasta que finalmente, después de secar, se obtuvieron como una sustancia sólida 4.67 g (9.44 mmol, 79%) del deseado 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil) sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 495.15 Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S = 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

4.67 g (9.44 mmol) de 3-amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxoindolina-5-carbonitrilo, se disolvieron en 120 ml de piridina y se enfriaron a 0°C, utilizando un baño de hielo. Se adicionaron 1.30 ml (10.39 mmol) de cloroformiato de fenilo puro, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 2 horas. El curso de la reacción se controló por TLC (silica gel, diclorometano/metanol en una relación de 95:5). El solvente y especialmente la piridina se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró bajo presión reducida. Las trazas de piridina se eliminaron mediante la adición repetida de tolueno y evaporación en un rotavapor. Se adicionó éter dietílico al residuo aislado, y un sólido se cristalizó durante la noche produciendo 5.62 g (9.14 mmol, 97%) del producto deseado fenil [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]- 3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 615.15 Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S = 614.64

1g) N-(5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)- 4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

100 mg (0.16 mmol) del fenil [5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo- 2,3-dihidro-1H-indol-3-il]carbamato (preparado de acuerdo con el Ejemplo 1, etapas del proceso 1 a) a 1f)), se disolvieron en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro (secado sobre tamiz molecular) se cargaron inicialmente. 74.9 mg (0.24 mmol) de 1-etil-4-piperidin-4-ilpiperazina y se adicionaron 0.07 ml de trietilamina junto a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Para acelerar la reacción y para lograr la conversión completa, la mezcla se calentó otra vez a 50°C. El curso de la reacción se controló por TLC (silica gel, diclorometano/metanol en una relación de 9:1) y LCMS (RP, acetonitrilo/agua como eluentes y 0.01% de TFA). El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se recogió en diclorometano y se extrajo con solución de hidróxido de sodio 2 N (1 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el solvente se retiró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó inicialmente por cromatografía de columna de silica gel (columna 20 x 200 mm) utilizando diclorometano y 2% de metanol como eluentes. Las fracciones del producto combinadas, todavía ligeramente contaminadas se purificaron nuevamente por HPLC preparativa en una columna Chromolith (fase normal, de Merck) utilizando los eluentes diclorometano y metanol (gradiente 0-10% por volumen de metanol durante 15 min.). Esto proporcionó 20 mg (0.03 mmol, 17%) de la deseada N-[5-ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1 - carboxamida.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 718.25 Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S = 717.85

<sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 400 MHz) δ [ppm] = 8.13 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, J = 4.6 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 8.6 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 1.3 Hz, J = 7.6 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 1.1 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 7.6 Hz), 6.68 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, J = 8.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.17 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 11 H), 1.61 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 0.97 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

LA 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 1A y 1B) por separación en una columna quiral preparativa se describe a continuación:

- 5 A.) RESOLUCIÓN DEL RACEMATO del compuesto racémico de acuerdo con el EJEMPLO 1: *N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida (EJEMPLO 1) se separó en una columna quiral preparativa (Chiralcel OD, velocidad de flujo 55 ml/min) utilizando como eluyente *n*-heptano/etanol (700:300). El enantiómero que eluyó primero tenía una rotación óptica positiva (Ejemplo 1A), y el enantiómero que seguía tuvo una rotación óptica negativa (Ejemplo 1B).

#### EJEMPLO 1A:

- 10 (+)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 718.30 Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S = 717.85

HPLC (Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R<sub>f</sub> = 7.29 min

Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl<sub>3</sub>, 1 mg/ml) = dextrorrotatorio

- 15 <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.13 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 4.9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 1.8 Hz, J = 8.6 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 7.7 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 7.7 Hz), 6.69 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.9 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 4.18 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 11 H), 1.62 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

#### 20 EJEMPLO 1B:

(-)-*N*-[5-Ciano-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-(2-etoxipiridin-3-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-4-(4-etilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxamida

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 718.25 Calculado para C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>F<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S = 717.85

HPLC (Chiralcel OD 0.46 cm x 25 cm; *n*-heptano/etanol 7:3) R<sub>f</sub> = 12.41 min

- 25 Rotación óptica α (22 °C, 589 nm, CHCl<sub>3</sub>, 1 mg/ml) = levógiro

- 30 <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]-DMSO, 500 MHz) δ [ppm] = 8.12 (dd, 1H, J = 1.6 Hz, J = 4.9 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.80 (dd, 1H, J = 1.7 Hz, J = 8.6 Hz), 7.71 (dd, 1H, J = 1.5 Hz, J = 7.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 7.6 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 8.9 Hz), 6.65 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 4.16 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 11 H), 1.60 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.08 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz).

#### MÉTODOS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo de enlace del receptor de la vasopresina V1b:

Sustancias:

- 35 Las sustancias de prueba se disolvieron a una concentración de 10<sup>-2</sup> M en DMSO y además se diluyeron de 5x10<sup>-4</sup> M a 5x10<sup>-9</sup> M en DMSO. Esta serie de diluciones previas en DMSO se diluyeron 1:10 con solución reguladora de ensayo. La concentración de la sustancia se diluyó de nuevo 1:5 en la mezcla de ensayo (2% de DMSO en la mezcla).

Preparación de la membrana:

- 40 Las células CHO-K1 con receptor humano de la vasopresina V1b expresado establemente (clon 3H2) se cultivaron y homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en la presencia de inhibidores de la proteasa (Roche complete Mini # 1836170) con un homogenizador Polytron a una posición media de 2x10 segundos y posteriormente se centrifugaron a 40 000 x g durante 1 h. El pellet de la membrana se homogenizó y centrifugó de nuevo como se

describe y luego se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, se homogenizó y almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C.

Ensayo de enlace:

5 El ensayo de enlace se llevó a cabo por un método basado en el de Tahara et al. (Tahara A et al., Brit. J. Pharmacol. 125, 1463-1470 (1998)). La solución reguladora de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4.

10 En la mezcla de ensayo (250 µl), las membranas (50 µg/ml de proteína en solución reguladora de incubación) a partir de células CHO-K1 con receptores humanos de V1b expresados establemente (línea celular hV1b\_3H2\_CHO) se incubaron con <sup>3</sup>H-AVP 1.5 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinEimer #18479) en solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4) (enlace total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de la sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). El enlace 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), el radioligando libre se retiró por filtración con vacío (colector de células Skatron 7000) a través de esterillas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron en viales de centelleo. La medición de centelleo líquido se llevó a cabo en un instrumento 15 Tricarb modelo 2000 o 2200CA (Packard). La conversión de la medida cpm en dpm, se llevó a cabo con la ayuda de una serie de apagado estándar.

Evaluación:

20 Los parámetros de enlace se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan en analogía al programa de análisis LIGAND (Munson PJ and Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La Kd de <sup>3</sup>H-AVP para los receptores de V1b recombinantes humanos es 0.4 nM y se utilizó para determinar el valor Ki.

La prueba revela que el compuesto de los ejemplos 1 y 1B de la presente invención tienen una alta afinidad hacia el receptor de V1b que, expresada como valores K<sub>i</sub>(h-V1b), es a lo sumo 10 nM.

Ensayo de enlace del receptor de la vasopresina V1a:

Sustancias:

25 Las sustancias de prueba se disolvieron a una concentración de 10<sup>-2</sup> M en DMSO. Estas soluciones de DMSO además se diluyeron en solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4).

Preparación de la membrana:

30 Las células CHO-K1 con receptor de la vasopresina V1a humano expresado establemente (clon 5) se cultivaron y homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en la presencia de inhibidores de la proteasa (Roche complete Mini # 1836170) con un homogenizador Polytron a una posición media de 2x<sup>10</sup> segundos y posteriormente se centrifugaron a 40 000 x g durante 1 h. El pellet de la membrana se homogenizó y centrifugó de nuevo como se describe y luego se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, se homogenizó y almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C.

Ensayo de enlace:

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

La solución reguladora de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4.

40 En la mezcla de ensayo (250 µl), las membranas (20 µg/ml de proteína en solución reguladora de incubación) a partir de las células CHO-K1 con receptores de V1a humanos expresados establemente (línea celular hV1a\_5\_CHO) se incubaron con <sup>125</sup>I-AVP 0.04 nM (8-Arg-vasopresina, NEX 128) en solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4) (enlace total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). El enlace no específico se determinó con AVP 1 µM (Bachem # H1780). Se llevaron a cabo determinaciones por triplicado. Después de la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se retiró por filtración con vacío (colector de células Skatron 7000) a través de esterillas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron en viales de centelleo. 45

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

Evaluación:

5 Los parámetros de enlace se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan en analogía al programa de análisis LIGAND (Munson PJ and Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La Kd de <sup>125</sup>I-AVP para los receptores de hV1a recombinantes se determinó en experimentos de saturación. Una Kd de 1.33 nM se utilizó para determinar el valor Ki.

La prueba revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y 1B tienen selectividad hacia el receptor de V1b en comparación con el receptor de V1a, que, expresada como valores  $K_i(h-V1a)/K_i(h-V1b)$  excede 100.

Ensayo de enlace del receptor de la vasopresina V2:

Sustancias:

10 Las sustancias de prueba se disolvieron a una concentración de  $10^{-2}$  M en DMSO. Esta solución de DMSO además se diluyó en solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% BSA, pH 7.4).

Preparación de la membrana:

15 Las células CHO-K1 con receptor de la vasopresina V2 humano expresado establemente (clon 23) se cultivaron y homogeneizaron en Tris-HCl 50 mM y en la presencia de inhibidores de la proteasa (Roche complete Mini # 1836170) con un homogenizador Polytron a una posición media de 2x10 segundos y posteriormente se centrifugaron a 40 000 x g durante 1 h. El pellet de la membrana se homogenizó y centrifugó de nuevo como se describe y luego se recogió en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, se homogenizó y almacenó en alícuotas congeladas en nitrógeno líquido a -190°C.

Ensayo de enlace:

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

La solución reguladora de incubación fue: Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1 % de BSA, pH 7.4.

25 En la mezcla de ensayo (250 µl), las membranas (50 µg/ml de proteína en solución reguladora de incubación) a partir de las células CHO-K1 con receptores de V2 humanos expresados establemente (línea celular hV2\_23\_CHO) se incubaron con <sup>3</sup>H-AVP 1-2 nM (8-Arg-vasopresina, PerkinElmer #18479) en solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4) (enlace total) o adicionalmente con concentraciones crecientes de sustancia de prueba (experimento de desplazamiento). El enlace no específico se determinó con AVP 1 µM (Bachem # H1780). Se llevaron a cabo determinaciones por triplicado.

30 Después de la incubación (60 minutos a temperatura ambiente), el radioligando libre se retiró por filtración con vacío (colector de células Skatron 7000) a través de esterillas de filtro de fibra de vidrio Wathman GF/B, y los filtros se transfirieron en viales de centelleo.

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

Evaluación:

35 Los parámetros de enlace se calcularon por regresión no lineal en SAS. Los algoritmos del programa operan en analogía al programa de análisis LIGAND (Munson PJ and Rodbard D, Analytical Biochem. 107, 220-239 (1980)). La Kd de <sup>3</sup>H-AVP para los receptores de hVe recombinantes es 2.4 nM y se utilizó para determinar el valor Ki.

La prueba revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y 1B tienen selectividad hacia el receptor de V1 b en comparación con el receptor de V2, que, expresada como valores  $K_i(h-V2)/K_i(h-V1b)$  excede 50.

40 Ensayo de enlace del receptor de la oxitocina

Sustancias:

Las sustancias se disolvieron a una concentración de  $10^{-2}$  M en DMSO y se diluyeron con solución reguladora de incubación (Tris 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, 0.1% de BSA, pH 7.4).

## Preparación celular:

5 Las células HEK-293 confluentes con receptores de la oxitocina humano recombinante que expresan transitoriamente se centrifugaron a 750 x g y a temperatura ambiente durante 5 minutos. El residuo se recogió en solución reguladora de lisis congelada (Tris-HCl 50 mM, 10% de glicerol, pH 7.4 e Inhibidor de Proteasa Completo de Roche) y se sometieron a un choque osmótico a 4°C, durante 20 minutos. Las células lisadas luego se centrifugaron a 750 x g y a 4°C, durante 20 minutos, el residuo se recogió en solución reguladora de incubación, y se prepararon alícuotas de  $10^7$  células/ml. Las alícuotas se congelaron a -80°C, hasta su uso.

## Ensayo de enlace:

10 En el día del experimento, las células se descongelaron, se diluyeron con solución reguladora de incubación y se homogenizaron utilizando una Multipette Combitip (Eppendorf, Hamburg). La mezcla de reacción de 0.250 ml se compone de 2 a  $5 \times 10^4$  células recombinantes,  $^3\text{H}$ -oxitocina 3-4 nM (PerkinElmer, NET 858) en la presencia de sustancia de prueba (registro de inhibición) o solo solución reguladora de incubación (enlace total). El enlace no específico se determinó con oxitocina  $10^{-6}$  M (Bachem AG, H2510). Se establecieron determinaciones por triplicado. El radioligando libre y el unido se separaron por filtración con vacío con filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B, utilizando un colector de células Skatron 7000. La radioactividad unida se determinó por medición de centelleo líquido en un contador Tricarb beta, modelo 2000 o 2200CA (Packard).

## Evaluación:

20 Los parámetros de enlace se calcularon por análisis de regresión no lineal (SAS), en analogía al programa LIGAND de Munson and Rodbard (Analytical Biochem 1980; 107: 220-239). La  $K_d$  de  $^3\text{H}$ -oxitocina para los receptores de hOT recombinantes es 7.6 nM y se utilizó para determinar el valor  $K_i$ .

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

## Determinación de la vida media microsomal:

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

25 Las sustancias de prueba se incuban a una concentración de 0.5  $\mu\text{M}$  de la siguiente manera: la sustancia de prueba 0.5  $\mu\text{M}$  se preincuba junto con microsomas hepáticos de diversas especies (rata, humano u otra especie) (0.25 mg de proteína microsomal/ml) en solución reguladora de fosfato de potasio 0.05M pH 7.4 en placas de microtitulación a 37°C, durante 5 min. La reacción se inicia adicionando NADPH (1 mg/ml). Se toman alícuotas de 50  $\mu\text{l}$  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 que se analizan. Utilizando MSMS, la concentración remanente de sustancia de prueba sin degradar se determina. Desde el aumento de la curva señal de la sustancia de prueba /unidad de tiempo, se determina la vida media ( $T_{1/2}$ ), cuando la vida media de la sustancia de prueba se puede calcular, asumiendo una cinética de primer orden, de la disminución en la concentración del compuesto con el tiempo. El aclaramiento microsomal (mCl) se calcula como  $mCl = \ln 2 / T_{1/2} / (\text{contenido de proteína microsomal en mg/ml}) \times 1000$  [ml/min/mg] (modificado de acuerdo con las referencias de literatura: Di, The Society for Biomolecular Screening, 2003, 453-462; Obach, DMD, 1999 vol 27. N 11, 1350-1359).

La prueba revela que los compuestos de los Ejemplos 1 y 1B tienen una alta estabilidad metabólica, dando lugar a valores de aclaramiento microsomal humano en general como máximo de  $60 \mu\text{l min}^{-1} \text{mg}^{-1}$ .

## Determinación de enlace de proteína en plasma (PPB) mediante diálisis de equilibrio:

40 150  $\mu\text{l}$  de plasma de rata o humano, con 1 o 10  $\mu\text{M}$  de la sustancia de prueba adicionada, se pipetea en un lado de las cámaras de diálisis de 96 pozos, 150  $\mu\text{l}$  de solución reguladora PPS se pipetea en el otro lado. Las cámaras se separan por una membrana de diálisis que tiene un límite de 6-8000 dalton.

Las cámaras de diálisis de 96 pozos se cubrieron y agitaron suavemente durante la noche.

45 A la mañana siguiente, se retiran 10  $\mu\text{l}$  de plasma y se diluyen con 90  $\mu\text{l}$  de solución reguladora PPS, y la proteína se precipita utilizando 200  $\mu\text{l}$  de acetonitrilo. La proteína precipitada se retira por centrifugación, y se utilizan 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante para el análisis MSMS. Del lado de la solución reguladora, se retiran 100  $\mu\text{l}$  para el análisis MSMS. Ver también la siguiente referencia de literatura: Banker, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 92, 5, 967-974, 2003.

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

Sustratos de luminiscencia para 2C9 y 3A4:

- 5 0.4 mg/ml de microsomas hepáticos humanos se preincuban durante 10 minutos con las sustancias de prueba a ensayar (0-20  $\mu$ M), los sustratos específicos CYP, en solución reguladora de fosfato de potasio 0.05 M pH 7.4 a 37°C. El sustrato Cyp-específico para CYP 2C9 es luciferina H, que para CYP 3A4 es luciferina BE. La reacción se inicia mediante la adición de NADPH. Después de 30 min de incubación a RT, el reactivo de detección de luciferina se adiciona, y se mide la señal de luminiscencia resultante (modificado de acuerdo con la referencia de literatura: Promega, Technical Bulletin P450-GLO™ Assays).

Inhibición dependiente del tiempo Midazolam CYP 3A4

- 10 La prueba consiste de 2 partes. En la primera parte, la sustancia de prueba se preincuba con los microsomas hepáticos (con NADPH)= preincubación, seguido por la adición del sustrato; en la segunda parte, sustrato y sustancia de prueba se adicionan simultáneamente = coincubación.

Preincubación:

- 15 0.05 mg/ml de proteína microsomal (microsomas hepáticos humanos) se preincuban con 0-10  $\mu$ M (o 50  $\mu$ M) de sustancia de prueba en solución reguladora de fosfato de potasio 50 mM, durante 5 min. La reacción se inicia utilizando NADPH. Después de 30 min, se adicionan 4  $\mu$ M de midazolam (concentración final), y la mezcla se incuba, durante otros 10 min. Después de 10 min, se retiran 75  $\mu$ l de la solución de reacción y se apaga con 150  $\mu$ l de solución de acetonitrilo.

Coincubación:

- 20 0.05 mg/ml de proteína microsomal (microsomas hepáticos humanos), midazolam 4  $\mu$ M (concentración final) y 0-10  $\mu$ M (o 50  $\mu$ M) de sustancia de prueba se preincuban en solución reguladora de fosfato de potasio 50  $\mu$ M, durante 5 min. La reacción se inicia utilizando NADPH. Después de 10 min, se retiran 75  $\mu$ l de la solución de reacción y se apaga con 150  $\mu$ l de solución de acetonitrilo. Las muestras se congelan hasta que se analizan por MSMS (modificado de acuerdo con las referencias de literatura:

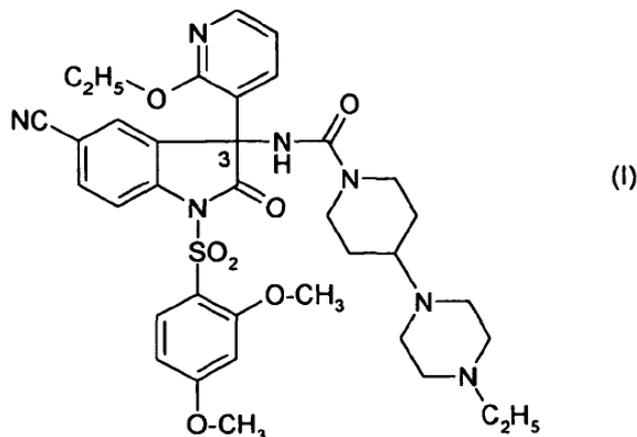
- 25 Obdach, Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, Vol 316, 1, 336-348, 2006; Walsky, Drug Metabolism and Disposition Vol 32, 6, 647-660, 2004).

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

- 30 La solubilidad en agua de los compuestos, de acuerdo con la invención se puede determinar, por ejemplo, de acuerdo con el llamado método "matraz oscilante" (de acuerdo con ASTM International: E 1148-02, Standard test methods for measurement of aqueous solubility, Book of Standards Volume 11.05.). Aquí, un exceso del compuesto sólido se adiciona a una solución reguladora que tiene un pH determinado (por ejemplo solución reguladora de fosfato pH 7.4) y la mezcla resultante se bate o agita hasta que se ha alcanzado el estado de equilibrio (por lo general 24 o 48 horas, a veces incluso hasta 7 días). A continuación, el sólido sin disolver se retira por filtración o centrifugación, y la concentración del compuesto disuelto se determina por espectroscopia UV o cromatografía de alta resolución (HPLC) utilizando una curva de calibración apropiada.
- 35

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I)



y las sales farmacéuticamente aceptables y las formas tautoméricas de este.

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

y las sales farmacéuticamente aceptables y las formas tautoméricas de este.

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

4. El compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con la Reivindicación 2, en la forma ópticamente activa, **caracterizado porque** el enantiómero (-) levógiro correspondiente está presente en una pureza óptica (un exceso enantiomérico, ee) superior al 50%.

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

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

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

25 8. 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 tautotomérica de este.

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 tautotomérica de este para utilizar como un medicamento.

30 10. 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 tautotomérica de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno.

11. 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 tatutomérica de este para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos una enfermedad dependiente de la vasopresina.
- 5 12. 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 tatutomérica de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de al menos un trastorno seleccionado del grupo que consiste de
- 10 la diabetes, la resistencia a la insulina, la enuresis nocturna, la incontinencia, enfermedades en las cuales se producen los trastornos de coagulación sanguínea, la hipertensión, la hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, espasmo coronario, angina inestable, ACTP (angioplastia coronaria transluminal percutánea), isquemias del corazón, trastornos del sistema renal, edemas, vasoespasmo renal, necrosis de la corteza renal, hiponatremia, hipocalcemia, síndrome de Schwartz-Bartter, trastornos del tracto gastrointestinal, vasoespasmo gástrico, cirrosis hepática, úlcera gástrica e intestinal, la emesis, emesis que ocurre durante la quimioterapia, mareo; síntomas vasomotores y/o disfunciones termoreguladoras, tales como, por ejemplo, el síntoma "sofoco";
- 15 dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos, dependencias mediadas por otros factores, el estrés causado por la retirada de uno o más factores de mediación de la dependencia, las recaídas inducidas por el estrés en las dependencias a las drogas, dependencias a los fármacos y/o dependencias mediadas por otros factores;
- esquizofrenia y psicosis;
- y/o para retrasar la micción.
- 20 13. 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 tatutomérica de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, psicosis y/o trastornos psicóticos, síndrome de Cushing u otras enfermedades dependientes del estrés y/o trastornos del sueño.
- 25 14. 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 tatutomérica de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de la ansiedad y/o trastornos de la ansiedad dependientes del estrés.
- 30 15. 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 tatutomérica de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de la memoria y/o enfermedad de Alzheimer.
16. 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 tatutomérica de este, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos depresivos.
17. Uso de acuerdo con Reivindicación **16**, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos del estado de ánimo en el inicio de la infancia.
- 35 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 tatutomérica de este, para utilizar en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno como se expone en cualquiera de las reivindicaciones **12 a 17**.