

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 007**

51 Int. Cl.:

**C07F 9/553** (2006.01)

**A61K 31/675** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006** **E 06843686 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.02.2015** **EP 1968990**

54 Título: **Compuesto de benzoacepina soluble en agua y su composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**27.12.2005 JP 2005375457**

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

**06.04.2015**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku  
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KOMATSU, MAKOTO;  
GOTO, FUMITAKA;  
MENJO, YASUHIRO;  
YAMADA, KEIGO;  
MATSUDA, TAKAKUNI y  
KATO, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 533 007 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

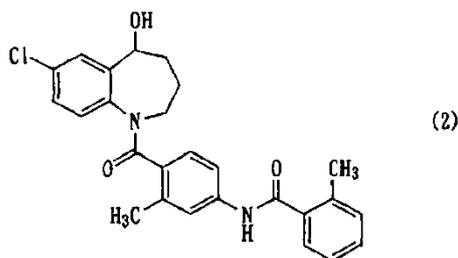
Compuesto de benzoacepina soluble en agua y su composición farmacéutica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de benzoacepina y a su composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la técnica**

El tolvaptán, que se representa por la fórmula (2) siguiente, es un compuesto conocido, y que se da a conocer en, por ejemplo, la descripción detallada de la patente US nº 5.258.510 (Ejemplo 1199).



15 Se ha conocido que el tolvaptán es útil como un antagonista de la vasopresina que posee actividad acuareética (Circulation, 107, páginas 2690-2696 (2003)). Sin embargo, debido a su baja solubilidad en agua, el tolvaptán es problemático porque se absorbe escasamente por el conducto intestinal, y porque su forma de dosificación y vía de administración son limitadas, etc. Aunque se han llevado a cabo intentos para resolver estos problemas, como por ejemplo, que el tolvaptán puede administrarse en forma de una composición de una preparación sólida amorfa (publicación N° 1999-21241 de patente japonesa no examinada), en la aplicación del tolvaptán, su forma de dosificación y su vía de administración todavía permanecen limitadas.

25 La patente US nº 5.466.683 se refiere a un profármaco del agente antiepiléptico carbamacepina con una solubilidad acuosa aumentada, y describe los ésteres fosfato o sulfato del derivado 10-hidroxilo de carbamacepina.

30 Fleisher D. *et al.*: "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996), páginas 115-130, describe una estrategia para mejorar la administración oral de medicamentos escasamente hidrosolubles mediante derivación química a un profármaco hidrosoluble. Como un posible ejemplo de progrupos solubilizantes para grupos hidroxilo, se proponen grupos éster fosfato.

**Exposición de la invención**

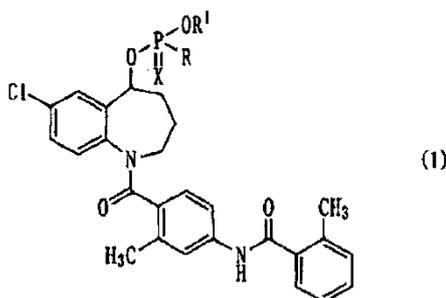
35 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo compuesto de benzoacepina, con el fin de mejorar la solubilidad del tolvaptán en el agua.

40 Se llevaron a cabo exhaustivas investigaciones para resolver el problema mencionado anteriormente, y, como resultado, se descubrió que cuando el tolvaptán está en forma de un compuesto éster fosfato, puede mejorarse de modo notable su solubilidad acuosa.

La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo.

Específicamente, esta invención proporciona los siguientes compuestos de benzoacepina, y las composiciones que los contienen, tal como se describe en los Apartados 1 a 13, a continuación.

45 Apartado 1. Compuesto de benzoacepina representado por la fórmula general (1)



o una sal del mismo

en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente con un grupo protector, un grupo mercapto protegido opcionalmente con un grupo protector, o un grupo amino protegido opcionalmente con uno o dos grupos protectores; R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo,

en el que el grupo protector para el grupo hidroxilo y el grupo mercapto y el grupo protector hidroxilo, se seleccionan a partir de grupos C<sub>1-6</sub> alquilo, grupos fenil C<sub>1-6</sub>-alquilo grupos ciano-C<sub>1-6</sub>-alquilo y grupos C<sub>1-6</sub>-alquiloxycarbonil-C<sub>1-6</sub>-alquilo, y

los grupos protectores o el grupo protector del grupo amino está/están seleccionados a partir de grupos C<sub>1-6</sub>-alquilo que portan opcionalmente grupo o grupos hidroxilo:

representando X un átomo de oxígeno o uno de azufre,

Apartado 2. Compuesto de benzoacepina según el apartado 1 o su sal, donde X es un átomo de oxígeno.

Apartado 3. Compuesto de benzoacepina según el apartado 1 o 2, o una sal del mismo, donde R es un grupo hidroxilo protegido opcionalmente con un grupo protector seleccionado a partir de grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxycarbonil-C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

Apartado 4. Compuesto de benzoacepina según el apartado 1 ó 2, o una sal del mismo, en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo mercapto protegido opcionalmente con un grupo protector seleccionado a partir de grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxycarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo amino protegido opcionalmente con uno o dos grupos protectores seleccionados a partir de grupos alquilo C<sub>1-6</sub>-portadores opcionalmente de un grupo o grupos hidroxilo.

Apartado 5. Compuesto de benzoacepina según cualquiera de los apartados 1, 2, 3 y 4, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo seleccionado a partir de grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxycarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

Apartado 6. Compuesto de benzoacepina según cualquiera de los apartados 1, 2 3 y 4, o una sal del mismo, en el que R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

Apartado 7. Compuesto de benzoacepina según el apartado 1 o una sal del mismo, donde X es un átomo de azufre.

Apartado 8. Compuesto de benzoacepina según el apartado 1 o una sal del mismo, donde X es un átomo de oxígeno, R es un grupo hidroxilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno.

Apartado 9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzoacepina del apartado 1 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Apartado 10. Composición farmacéutica según el apartado 9, para su utilización como vasodilatador, hipotensor, agente acuareático, PKD, o inhibidor de la agregación plaquetaria.

11. Composición de disolución acuosa que comprende un compuesto de benzoacepina del apartado 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Apartado 12. Composición de disolución acuosa según el apartado 11, que comprende un compuesto de benzoacepina del apartado 1, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con un tampón, agente isotonzante y disolvente para inyección, que se encuentra en forma de una inyección.

Apartado 13. Composición de disolución acuosa según el apartado 12, que incluye además un ajustador de pH.

Los ejemplos de grupos C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilo y grupos C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilo en grupos fenil (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>) alquilo, grupos ciano C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilos, grupos C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>-alquiloxycarbonil C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilo, y grupos C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilos portadores opcionalmente de un grupo o grupos hidroxilo, incluyen grupos C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilos rectos o ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo y similares.

Los grupos fenil (C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>) alquilo preferidos, son, por ejemplo, bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, tritilo, etc.

Los grupos ciano C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alquilo preferidos son grupos alquilo C<sub>1-6</sub> rectos o ramificados sustituidos con de uno a tres grupos ciano, por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-, 2-, o 3-ciano-n-propilo, 1-, 2-, o 3-ciano-isopropilo, 1-, 2-, 3-, o 4-ciano-n-butilo, 1-, 2-, 3-, o 4-ciano isobutilo, 1-, 2-, 3-, o 4-ciano-tert-butilo, 1-, 2-, 3-, o 4-ciano-sec-butilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-ciano-n-pentilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-ciano-isopentilo, 1-, 2-,3-, 4-, o 5-ciano-neopentilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-

ciano-n-hexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-ciano-isohexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-ciano-3-metilpentilo, y similares.

5 Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiloalquiloxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo preferidos son grupos alquiloalquiloxycarbonilalquilo en los que la mitad alquiloalquilo es un grupo alquiloalquilo C<sub>1-6</sub> recto o ramificado, y la mitad alquiloalquilo es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> recto o ramificado, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, n-propoxicarbonilmetilo, isopropoxicarbonilmetilo, n-butoxicarbonilmetilo, isobutoxicarbonilmetilo, n-pentoxicarbonilmetilo, n-hexiloxicarbonilmetilo, 2-metoxicarbonilmetilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-metoxicarbonilbutilo, 5-metoxicarbonilpentilo, 6-metoxicarbonilhexilo y similares.

10 Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo portadores opcionalmente de un grupo o grupos hidroxilo, preferentemente son grupos alquilo C<sub>1-6</sub> rectos o ramificados sustituidos opcionalmente con uno o tres grupos hidroxilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-, 2-, ó 3-hidroxi-n-propilo, 1-, 2-, o 3-hidroxi-isopropilo, 1-, 2-, 3-, o 4-hidroxi-n-butilo, 1-, 2-, 3-, o 4-hidroxi isobutilo, 1-, 2-, 3-, o 4-hidroxi-tert-butilo, 1-, 2-, 3-, o 4-hidroxi-sec-butilo, 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-hidroxi-n-pentilo, 1-, 2-, 3- 4-, o 5- hidroxi-iso-pentilo, 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-hidroxi-neopentilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-hidroxi-n-hexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-hidroxi-isohexilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-hidroxi-3-metilpentilo, y similares.

20 Los grupos amino preferidos sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos protectores, son grupos amino portadores opcionalmente de uno o dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> rectos o ramificados portadores opcionalmente de uno a tres grupos hidroxilo, por ejemplo, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, n-propilamino, di-n-propilamino, iso-propilamino, di-iso-propilamino, n-butil amino, di-n-butilamino, iso-butil amino, di-iso-butilamino, tert-butil amino, di-tert-butilamino, n-pentil amino, di-n-pentilamino, n-hexil amino, di-n-hexilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino, dietilamino, di-(2-hidroxietil)amino, 3-hidroxi-propilamino, 4-hidroxi-butil amino y similares.

25 Entre los compuestos de benzoacepinas representados por la fórmula general anterior (1), se prefieren los siguientes compuestos y sus sales:

Cuando X es un átomo de oxígeno,

- 30 (1) compuestos en los que R es un grupo hidroxilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno,
- (2) compuestos en los que R es un grupo hidroxilo y R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo,
- 35 (3) compuestos en los que R es un grupo mercapto y R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo, y
- (4) compuestos en los que R es un grupo amino protegido con uno o dos grupos protectores, y R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo; y
- cuando X es un átomo de azufre,
- 40 (5) compuestos en los que R es un grupo hidroxilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo protector hidroxilo.

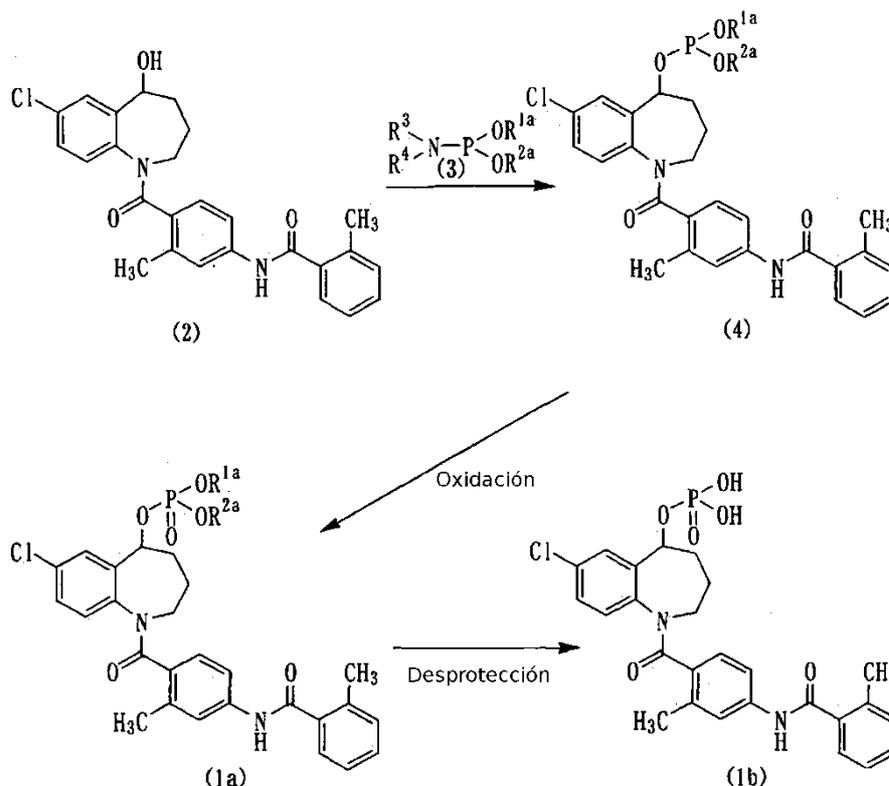
De entre éstos, es particularmente preferido el compuesto en el que X es un átomo de oxígeno, R es un grupo hidroxilo y R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, o su sal.

45 Los grupos protectores en estos compuestos son tal como se definen anteriormente.

Los compuestos de benzoacepinas representados por la fórmula general anterior (1) pueden obtenerse mediante varios procedimientos, y un ejemplo suyo es un método tal como se muestra por los esquemas reactivos 1 a 7 siguientes.

50 Si en la siguiente descripción la palabra "inferior" se utiliza, se refiere a C<sub>1-6</sub>, si no se dice lo contrario.

## Esquema reactivo 1



en el que  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido opcionalmente, o  $R^3$  y  $R^4$  pueden en vez de eso, estar unidos juntos mediante o sin uno o más heteroátomos adicionales para formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado o no, de 5 a 8 elementos; y  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  pueden ser iguales o distintos, representando cada uno un grupo protector hidroxilo.

Los ejemplos de grupos alquilos inferiores, tal como se ha mencionado anteriormente, son, incluyendo grupos alquilo  $C_{1-6}$  rectos o ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, y similares.

Los ejemplos de sustituyentes para grupos fenilos sustituidos opcionalmente, incluyen grupos alquilos inferiores como anteriormente; grupos alcoxilo  $C_{1-6}$  rectos o ramificados, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, tert-butoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, y similares; y átomos de halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

Los ejemplos preferidos de grupos fenilos sustituidos opcionalmente, incluyen fenilo; 2-, 3-, o 4-metilfenilo; 2-, 3-, o 4-clorofenilo, 2-, 3-, o 4-metoxifenilo, etc.

Los ejemplos de anillos de 5 a 8 elementos, saturados o insaturados, formados por  $R^3$  y  $R^4$ , que están unidos, incluyen el anillo de morfolina, etc.

El compuesto (4) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto reactivo (2) con el compuesto (3) en un diluyente apropiado en presencia de ácido.

Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; ésteres, por ejemplo, acetado de etilo y similares, hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares; acetonitrilo, etc.

Los ejemplos de ácidos incluyen, ácidos ligeros, por ejemplo, 1H-tetrazol, 5-metiltetrazol, hidrobromuro de piridina, y similares.

La cantidad de ácido es habitualmente de por lo menos de aproximadamente 1 mol y preferentemente de entre 1 y 10 moles aproximadamente, por mol del compuesto (2).

La cantidad del compuesto (3) es habitualmente de 0,5 a 2 moles, y preferentemente de entre 0,7 y 1,5 moles, por mol de compuesto (2).

La temperatura de reacción es habitualmente de entre  $-20$  y  $50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $0$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , y más preferentemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente de entre 1 a 3 horas.

5 El compuesto (1a) puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto (4) con un agente oxidante en un disolvente apropiado.

10 Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares, acetonitrilo, etc.

15 Los ejemplos de agentes oxidantes incluyen perácidos, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, y ácido metacloroperbenzoico, ácido peracético, ácido permaleico, y similares.

Las cantidades del agente oxidante son habitualmente de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre 1 a 3 moles aproximadamente por mol del compuesto (4).

20 La temperatura de reacción es habitualmente de  $-100$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , preferentemente entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiental, y más preferentemente entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y los  $0^{\circ}\text{C}$ . El tiempo de reacción es habitualmente de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente, de 30 minutos a 2 horas.

25 El compuesto (1b) puede obtenerse desprotegiendo los grupos hidroxilo protegidos del compuesto (1a) mediante procedimientos de rutina.

30 Cuando, por ejemplo, los grupos hidroxilo-protectores, son grupos alquilo inferiores, la desprotección puede realizarse bajo condiciones rutinarias de hidrólisis.

Dicha hidrólisis se lleva a cabo preferentemente en presencia de base a ácido (incluyendo el ácido Lewis).

35 Como dicha base, puede utilizarse un ancho espectro de bases orgánicas e inorgánicas conocidas. Las bases inorgánicas preferidas son, por ejemplo, metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.); y sus hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos. Las bases orgánicas preferidas son, por ejemplo, trialkilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, etc.), picolina, y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nono-5-eno.

40 Un amplio conjunto de ácidos inorgánicos y orgánicos puede utilizarse como tales ácidos. Los ácidos orgánicos preferidos son ácidos grasos, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y similares; y ácidos trihaloacéticos, por ejemplo, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético y similares. Los ácidos inorgánicos preferidos son, por ejemplo, ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, etc. Los ejemplos de ácidos de Lewis incluyen un complejo etérico de trifluoruro de boro, tribromuro de boro, cloruro de aluminio, cloruro férrico, etc.

45 Cuando se utiliza un ácido trihaloacético o un ácido de Lewis, la hidrólisis se lleva a cabo preferiblemente en presencia de depuradores catiónicos (ejemplo, anisol, fenol, etc.).

La cantidad de base o ácido no está limitada, siempre que satisfaga los requerimientos hidrolíticos.

50 La temperatura de la reacción es habitualmente de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente de  $0^{\circ}\text{C}$  a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 24 horas, preferentemente de 15 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 3 horas.

55 Cuando, por ejemplo, los grupos protectores hidroxilos son grupos fenil alquilo (inferiores), la desprotección puede llevarse a cabo mediante una reducción catalítica rutinaria.

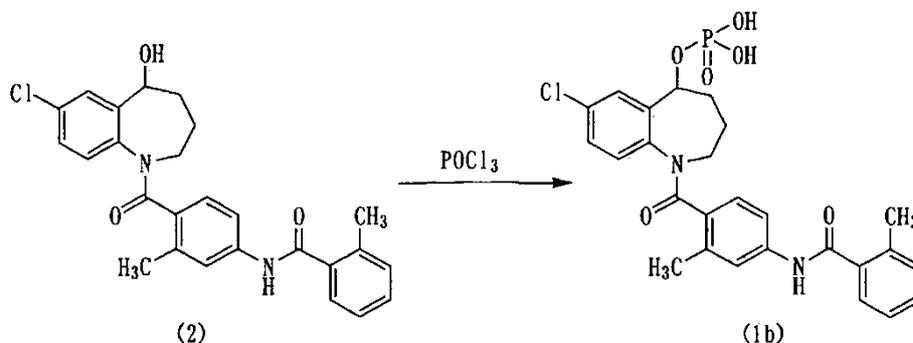
60 Los catalizadores apropiados para dicha reducción catalítica son catalizadores de platino (por ejemplo, placa de platino, platino esponjoso, melanoplatino, platino coloidal, óxido de platino, alambre de platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo paladio esponjoso, melanopaladio, óxido de paladio, carbono de paladio, sulfato de paladio/bario, carbonato de paladio/bario, etc.) catalizadores de níquel, (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Raney, etc.), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido, cobalto Raney, etc.), catalizadores de hierro, (por ejemplo, hierro reducido, etc.), y similares. Cuando se utiliza un catalizador de carbono de paladio, la reducción catalítica se lleva a cabo preferentemente en presencia de bromuro de cinc.

65 La cantidad de catalizador utilizado para la reducción catalítica no está limitada, y puede ser una cantidad rutinaria.

La temperatura de la reacción es habitualmente de  $0^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , preferentemente de  $0^{\circ}$  a  $50^{\circ}\text{C}$ , y más

preferentemente, de la temperatura ambiente a 50°C. El tiempo de reacción es habitualmente de 5 minutos a 24 horas, preferentemente de 5 minutos a 3 horas y más preferentemente de 5 minutos a 1 hora.

Esquema reactivo 2



5 El compuesto (2) reacciona con oxiclورو de fósforo, hidrolizándose entonces para proporcionar el compuesto (1b).

La cantidad de oxiclورو de fósforo es habitualmente de 1 mol y de su exceso, y preferentemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto (2).

10 La reacción anterior se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de disolventes para la reacción con oxiclورو de fósforo incluyen éteres, por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, estearato de diglicol y similares, disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1-2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, toluen, xileno y similares; acetonitrilo, etc.

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, y similares; hidróxidos metálicos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares, hidróxidos metálicos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido cálcico y similares; fosfatos, por ejemplo, fosfato potásico, fosfato sódico, y similares; bases orgánicas, por ejemplo, piridina, imidazol, N-etil diisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares; y sus mezclas.

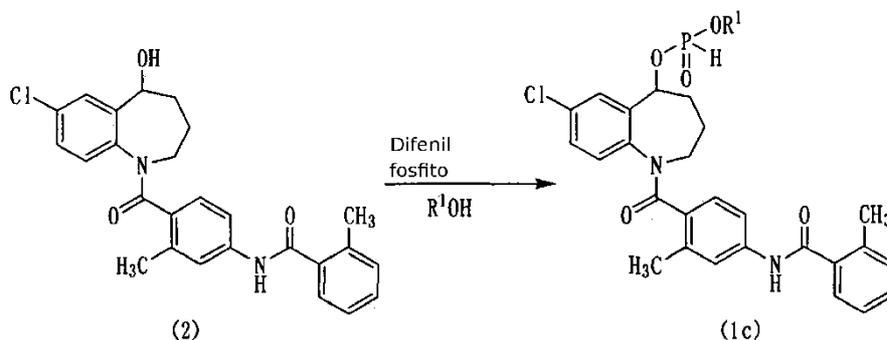
La cantidad de compuesto básico es habitualmente de por lo menos aproximadamente 3 moles, y preferentemente de aproximadamente 3 a 10 moles, por mol del compuesto (2). La temperatura de la reacción es habitualmente de entre -100 y 50°C, preferentemente de -50°C a temperatura ambiente y más preferentemente de -30°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de entre 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente entre 1 y 3 horas.

La hidrólisis puede alcanzarse añadiendo agua a la anterior mezcla reactiva, o añadiendo la mezcla reactiva al agua.

35 A causa de que esto se acompaña habitualmente por una descomposición en exceso del reactivo y de que, entonces, se genera calor, la hidrólisis se lleva a cabo preferentemente con enfriamiento. Para completar la reacción, se lleva a cabo preferentemente un calentamiento después de que la reacción inicial se ha calmado.

40 El tiempo de reacción es habitualmente de entre 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos a 6 horas, y más preferiblemente de entre 1 a 3 horas.

Esquema reactivo 3



donde R<sup>1</sup> es el mismo que anteriormente.

5 El compuesto (2) reacciona con el difenil fosfito y entonces, con un alcohol (R<sup>1</sup>OH), para dar lugar al compuesto (1c).

La cantidad de dimetil fosfito es habitualmente de entre 1 mol y su exceso, y preferentemente de entre 1 a 5 moles, por mol del compuesto (2). La cantidad de alcohol (R<sup>1</sup>OH) es habitualmente de entre 1 mol y su exceso, y preferiblemente de entre 1 y 10 moles, por mol del compuesto (2).

10

La reacción anterior se lleva a cabo en presencia de compuestos básicos en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de disolventes incluyen éteres, por ejemplo, dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, estearato de diglicol y similares; disolventes hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares, y acetonitrilo.

15

Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, y similares; hidróxidos metálicos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos metálicos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido cálcico y similares; fosfatos, por ejemplo, fosfato potásico, fosfato sódico, y similares; bases orgánicas, por ejemplo, piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilnilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-ene (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y similares; y sus mezclas.

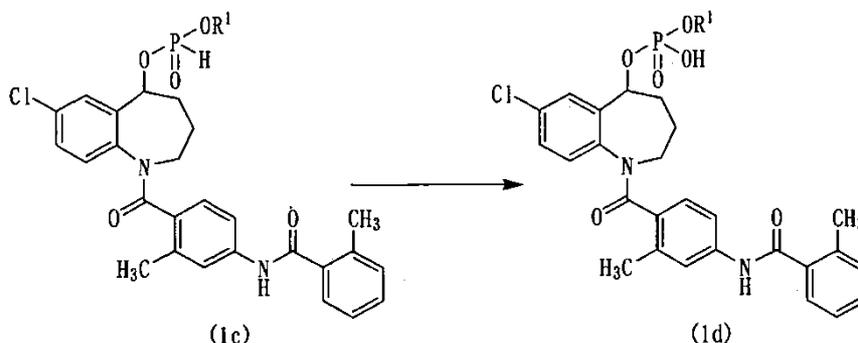
25

La cantidad de compuesto básico es habitualmente por lo menos de 1 mol aproximadamente y preferentemente de aproximadamente 1 a 10 moles, por mol del compuesto (2). Como disolventes, pueden también utilizarse disolventes orgánicos.

30

La temperatura de reacción es habitualmente de entre -100 a 50°C, preferentemente de entre -50°C a la temperatura ambiente, y más preferentemente de entre -30°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 1 a 6 horas.

Esquema reactivo 4



35

donde R<sup>1</sup> es el mismo que anteriormente.

La oxidación del fosfito puede realizarse utilizando de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes del

agente ácido-oxidante de fósforo, a una temperatura del orden de aproximadamente entre 0°C y 50°C. Preferentemente, la reacción se realiza utilizando de entre aproximadamente el 5 al 15% del agente ácido oxidante del fósforo, en exceso, a una temperatura de entre 0°C a la ambiental.

5 Un agente ácido oxidante de fósforo es un reactivo que oxida un fosfito a fosfato. Sus ejemplos incluyen peróxidos, por ejemplo, peróxido de hidrógeno; ácido metacloroperbenzoico y similares; yodo en agua; bromo; tetróxido de nitrógeno, etc. Resulta preferido el yodo en agua.

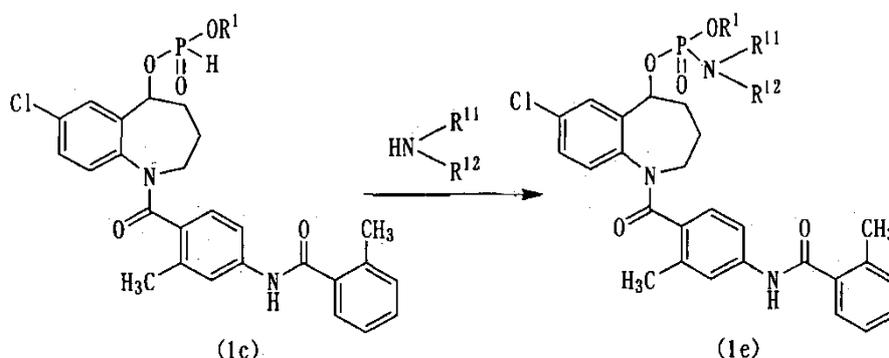
La reacción anterior se lleva a cabo en un disolvente apropiado.

10 Los ejemplos de disolventes incluyen éteres, por ejemplo éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, dimetiloxetano, estearato de diglicol y similares; disolventes de hidrocarburos halogenados por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares; acetonitrilo; y piridina.

15 La temperatura de reacción es habitualmente de entre -100 a 50°C, preferentemente de entre -50°C a la temperatura ambiente, y más preferentemente de entre -30°C y la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente de entre 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 15 minutos a 6 horas, y más preferentemente de 15 minutos a 3 horas.

20

Esquema reactivo 5



donde  $R^1$  es lo mismo que antes; y  $R^{11}$  y  $R^{12}$  pueden ser los mismos o distintos, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo portador opcionalmente de un grupo o grupos hidroxilos.

25

Las aminas ( $R^{11}R^{12}NH$ ) y el tetracloruro de carbono reaccionan con el diester ácido fosfórico (1c), para dar fosforoamidita (1e).

También puede utilizarse el hipoclorito sódico en lugar del tetracloruro de carbono.

30

La cantidad de tetracloruro de carbono está habitualmente entre 1 mol y en exceso, y preferentemente entre 1 y 5 moles, por mol del compuesto (1c). La cantidad de la amina ( $R^{11}R^{12}NH$ ) está habitualmente entre 1 mol y su exceso, preferentemente entre 1 y 10 moles, por mol del compuesto (1c).

35 La reacción anterior se lleva a cabo en presencia del compuesto básico, en un disolvente apropiado.

Los ejemplos de disolventes incluyen éteres, por ejemplo, éter dietilo, dioxano, tetrahydrofurano dimetoxietano, estearato de diglicol y similares; disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno tolueno, xileno y similares; acetonitrilo, etc.

40

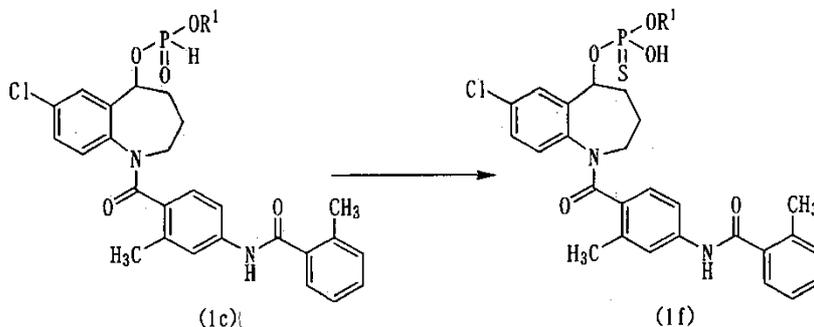
Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, y similares; hidroxidos metálicos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares; hidroxidos metálicos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido cálcico y similares; fosfatos, por ejemplo, fosfato potásico, fosfato sódico, y similares; bases orgánicas por ejemplo, piridina, imidazol, N-etildiiso propilamina, dimetilamino piridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilammina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undex-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y similares; y sus mezclas. La cantidad del compuesto básico es habitualmente de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a 10 moles por mol del compuesto (2). Los disolventes orgánicos pueden utilizarse también como disolvente.

50

La temperatura de reacción es habitualmente de entre -100 a 50°C, preferentemente de entre -50°C a temperatura ambiente, y más preferentemente, de entre -30°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es habitualmente

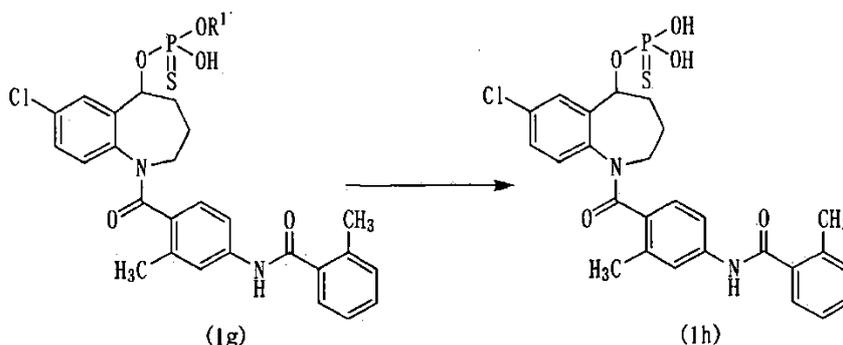
de entre 1 minuto a 24 horas, preferentemente de entre 1 minuto a 6 horas, y más preferentemente de 1 minuto a 3 horas.

Esquema reactivo 6



- 5 donde R<sup>1</sup> es el mismo que anteriormente.
- El diéster de ácido fosfórico (1c) reacciona con azufre para dar lugar al diéster del ácido fosforotioico (1f).
- 10 La cantidad de azufre es, habitualmente, de 1 mol a un exceso y preferentemente de entre 1 a 5 moles, por mol de compuesto (1c).
- La reacción anterior se lleva a cabo en presencia del compuesto básico en un disolvente apropiado.
- 15 Los ejemplos de disolventes incluyen éteres, por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, estearato de diglicol y similares; disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, y similares; acetonitrilo; y piridina.
- 20 Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, y similares; hidróxidos metálicos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares; hidróxidos metálicos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido cálcico y similares; fosfatos, por ejemplo, fosfato potásico, fosfato sódico y similares; hidruros metálicos alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares; metales alcalinos, por ejemplo, potasio, sodio y similares; amida sódica; alcoholatos metálicos, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico, n-butóxido sódico, tert-butóxido sódico, tert-butóxido potásico y similares; bases orgánicas, por ejemplo, piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetilamina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]n-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]n-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y similares; y sus mezclas. La cantidad del compuesto básico es habitualmente de, por lo menos, de alrededor de 1
- 25 mol, preferentemente de entre 1 a 10 moles aproximadamente, por mol del compuesto (2). Los disolventes orgánicos pueden también utilizarse como disolventes.
- 30 La temperatura de reacción es habitualmente de entre -100 a 50°C, preferentemente de entre -50°C a la temperatura ambiente, y más preferentemente de entre -30°C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es
- 35 habitualmente de entre 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente de entre 1 a 3 horas.

Esquema reactivo 7



- 40 donde R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo.

El grupo protector del compuesto (1g) que es un compuesto (1f) obtenido mediante el esquema de reacción 6, en el que R<sup>1</sup> es un grupo protector hidroxilo, se elimina, para dar lugar al compuesto (1h).

5 Cuando R<sup>1</sup> es un grupo cianoetilo, el grupo protector puede eliminarse utilizando un compuesto básico.

La reacción anterior se lleva a cabo en presencia del compuesto básico en un disolvente apropiado.

10 Los ejemplos de disolventes incluyen agua, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y similares; éteres, por ejemplo, éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, dimetoxietano, estearato de diglicol y similares; disolventes de hidrocarburos halogenados, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, y similares; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo y similares; hidrocarburos aromáticos, por ejemplo benceno, tolueno, xileno y similares; disolventes apróticos polares, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), y similares; cetonas, por ejemplo, acetona, metiletil cetona, metilisobutil cetona y similares; acetonitrilo; y sus mezclas.

15 Los ejemplos de compuestos básicos incluyen carbonatos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de cesio, y similares; hidróxidos metálicos alcalinos, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares; hidróxidos metálicos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido cálcico y similares; fosfatos, por ejemplo, fosfato potásico, fosfato sódico y similares; hidruros metálicos alcalinos, por ejemplo, hidruro sódico, hidruro potásico y similares; metales alcalinos, por ejemplo, potasio, sodio y similares; amida sódica, alcoholatos metálicos, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico, n-butóxido sódico, terc-butóxido sódico, tert-butóxido potásico, y similares; bases orgánicas, por ejemplo, piridina, imidazol, N-etildisopropilamina, dimetil aminopiridina, trietilamina, trimetilamina, dimetil anilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]no-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), y similares, y sus mezclas. La cantidad de compuesto básico es habitualmente de, por lo menos, de alrededor de 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a 10 moles aproximadamente, por ml del compuesto (2). Los disolventes orgánicos pueden utilizarse también como disolvente.

30 La temperatura de reacción es habitualmente de entre -100 a 50°C, preferentemente de entre -50°C a la temperatura ambiental, y más preferentemente de entre -30°C a la temperatura ambiental. El tiempo de reacción es habitualmente de entre 15 minutos a 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos a 6 horas, y más preferentemente de entre 1 a 3 horas.

35 Los compuestos (2), (3), (4), (1a), (1b), (1c), (1d), (1e), (1f), (1g) y (1h) en los esquemas anteriores de reacción, pueden ser sus sales apropiadas. Los ejemplos de dichas sales, apropiadas incluyen los mismos tipos de sales que con el compuesto (1).

40 Los compuestos obtenidos según los esquemas reactivos anteriores, pueden aislarse y purificarse a partir de la mezcla reaccionante mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, después de enfriar la mezcla reactiva, aislando el producto reactivo en bruto mediante filtración, concentración, extracción, o como procedimiento de aislamiento, purificando entonces el resultante mediante cromatografía en columna, recristalización o como procedimiento rutinario de purificación.

45 Los compuestos representados por la fórmula general (1) de la invención, incluyen estereoisómeros, isómeros ópticos, y sus solvatos (hidratos, etanolatos, etc.).

50 Los ejemplos de sales de compuestos representados por la fórmula general (1) de la presente invención, incluyen sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales metálicas, por ejemplo, sales metálicas alcalinas (por ejemplo, sales sódicas, potásicas, etc.), sales metálicas alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio, de magnesio, etc.), y similares, sales amónicas; sales básicas orgánicas (por ejemplo, sales trimetilamínicas, trietil amínicas, piridínicas, picolínicas, dicitlohexilamínicas, etilendiamínicas, N,N'-diebenziletildiamínicas, de tris (hidroximetil) aminometano, etanolamínicas, etc.). Entre éstas, son preferibles las sales metálicas alcalinas, y más preferibles, las sales de sodio.

55 Dichas sales pueden formarse fácilmente aplicando al compuesto de la presente invención, el correspondiente compuesto básico farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de compuestos básicos aplicables incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.

60 El compuesto de la presente invención posee, por ejemplo, antagonismo vasopresínico, actividades vasodilatadora, hipotensora, de inhibición de la liberación de sacáridos en el hígado, inhibitoria del crecimiento celular mesangial, actividad acuarética e inhibitoria de la agregación plaquetaria. El compuesto es útil como agente vasodilatador, hipotensor, acuarético e inhibidor de la agregación plaquetaria, siendo efectivo en la prevención y tratamiento de la hipertensión, edema (por ejemplo, edema cardíaco, hepático, renal, cerebral), hidropesía abdominal, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca severa), disfunción renal, síndrome de la secreción inapropiada de vasopresina (SIADH), cirrosis hepática, hiponatremia, hipocalcemia, diabetes, insuficiencia circulatoria, síndrome del riñón policístico (PKD), infarto cerebral, infarto miocárdico y similares.

5 Cuando se administra al organismo humano como una medicina, el compuesto de esta invención puede utilizarse simultáneamente o separadamente con otros antagonistas de la vasopresina, inhibidores ACE, agentes B-bloqueantes, agentes acuaréticos, antagonistas de la angiotensina II (ARB), digoxina y/o como medicamentos.

10 El compuesto de la presente invención se utiliza habitualmente en forma de una composición farmacéutica general. Dicha composición farmacéutica puede prepararse mediante un procedimiento convencional, utilizando diluyentes y/o excipientes que se utilizan habitualmente, por ejemplo, rellenos, expansores, cementantes, humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes, etc.

15 La forma de la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención, puede seleccionarse apropiadamente, dependiendo de la finalidad del tratamiento. Puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, gragea, polvo, disolución, suspensión, emulsión, cápsula, supositorio, pomada, o gránulos. Una composición de disolución acuosa, por ejemplo, inyección, instilación, y similares, es particularmente preferible.

20 Cuando, por ejemplo, se prepara una inyección utilizando el compuesto de la presente invención, tal inyección se formula preferentemente como disolución, emulsión, o suspensión, que se esteriliza y es isotónica con la sangre. Para preparar dicha disolución, la emulsión o suspensión, utilizando el compuesto de la presente invención, puede utilizarse cualquier diluyente que se utilice habitualmente en este campo. Los ejemplos de dichos diluyentes incluyen agua, soluciones acuosas de ácido láctico, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, y ésteres sorbitan polioxietilénicos de ácidos grasos. Además, en este caso, el cloruro sódico, la glucosa, el manitol, el glicerol y los agentes isotonzantes similares, en cantidades suficientes para preparar una disolución isotónica, pueden mezclarse en la composición farmacéutica. También pueden añadirse, ordinariamente, ajustadores de pH, solubilizadores, tampones, agentes calmantes y similares.

25 Una inyección que contenga el compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante un procedimiento convencional, utilizando un compuesto representado por la fórmula general (1), o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto a un tampón, agentes isotonzante, disolvente inyectable, y, si es necesario un ajustador de pH.

30 Los ejemplos de tampones incluyen carbonatos, boratos, fosfatos, citratos, tris(hidroximetil)aminometano, malatos, y tartratos. También es posible utilizar de forma única un ácido o base que forme dicho tampón.

35 Los ejemplos de ajustadores de pH incluyen compuestos básicos, por ejemplo, hidróxido sódico y similares; ácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico y similares.

Además, pueden mezclarse también en la composición farmacéutica, si es necesario, colorantes, conservantes, fragancias, sabores, endulzantes y similares, así como otros medicamentos.

40 El contenido del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o de una sal suya en la composición farmacéutica, no está limitado, y puede seleccionarse apropiadamente a partir de un amplio espectro. El contenido es habitualmente de entre un peso del 0,01 al 70% de la composición farmacéutica.

45 El procedimiento para la administración de dicha composición farmacéutica no está limitado, y puede consistir en uno apropiado, que depende de la forma de la composición farmacéutica; la edad y género del paciente, etc., el grado de los síntomas del paciente; y similares. Por ejemplo, pueden administrarse oralmente pastillas, grageas, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas pueden administrarse oralmente. Las inyecciones pueden administrarse mediante inyección intravenosa, solas o como una mezcla con glucosa, aminoácidos y/o como repositorios ordinarios. Las inyecciones pueden también administrarse solas por las vías intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, según sea necesario.

50 La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención, puede seleccionarse dependiendo de su utilización; de la edad del paciente; del género, etc., del grado de la enfermedad y similares. La dosis es habitualmente tal que el compuesto representado por la fórmula general (1), que constituye un ingrediente efectivo, se administra en una cantidad de entre 0,001 a 100 mg, y preferentemente entre 0,001 a 50 mg, por 1 Kg de peso corporal por día, en una o más administraciones.

55 La dosis varía con varias situaciones. Puede ser suficiente una dosis más pequeña que la que corresponde al intervalo mencionado anteriormente. Mientras que puede ser necesaria una dosis superior la que corresponda a éste.

60 Las patentes, las solicitudes de patente y los documentos mencionados en la presente memoria, se incorporan como referencia.

### 65 **Efecto de la invención**

El compuesto (1) de esta invención o una sal del mismo, posee una solubilidad acuosa excelente, buena

absorbancia, etc.

El compuesto (1b) en particular, o una sal del mismo, posee una solubilidad y absorbancia acuosa excelente.

- 5 Cuando se administra al organismo humano, el compuesto (1) de esta invención o una sal suya, y el compuesto (1b) o una sal suya en particular, permite la fácil generación del principio activo tolvaptán.

Además, el compuesto (1) de la presente invención o una sal suya pueden cristalizar fácilmente, siendo excelentes operacionalmente. Además, el compuesto (1) de la presente invención o una sal suya posee una estabilidad química excelente.

10 El compuesto (1a) de la presente invención puede utilizarse apropiadamente como material inicial para la obtención del compuesto (1b).

15 La utilización del compuesto (1) de la presente invención o de una sal suya, permite el suministro de composiciones en varias formas que expresan una eficacia medicamentosa igual a la del tolvaptán, que constituye un medicamento efectivo.

20 **Breve descripción de las figuras**

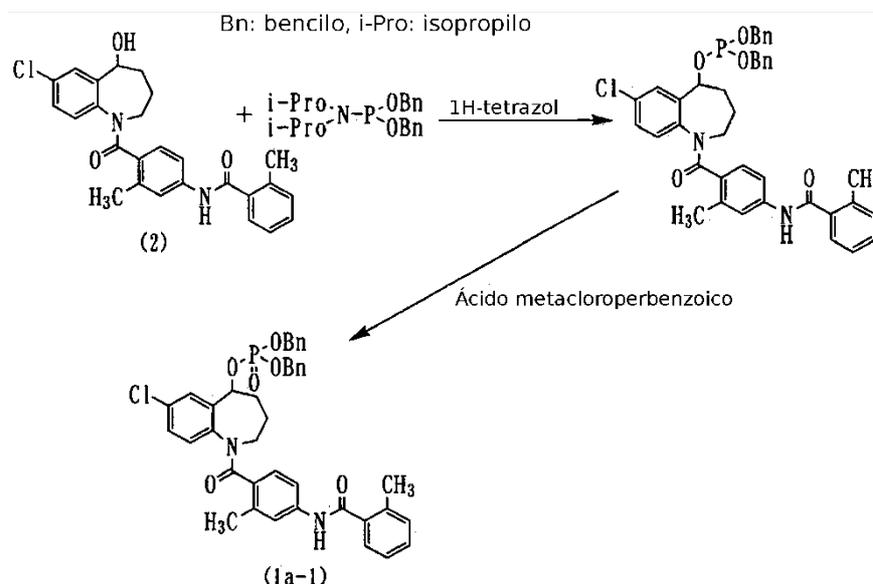
La figura 1 es una gráfica que muestra el cambio en la concentración sérica del tolvaptán en ratas hembra después de la rápida administración en la vena de la cola de una disolución del compuesto (1b), a una dosis tal que se obtiene 1 mg de tolvaptán por Kg de peso corporal.

25 La figura 2 es una gráfica que muestra el cambio en la concentración sérica del tolvaptán en ratas hembra después de la administración oral de una disolución del compuesto (1b) a una dosis tal que se obtiene 1 mg del tolvaptán por Kg de peso corporal.

30 **Mejor modo de poner en práctica la invención**

A continuación se proporcionan ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de preparación para ilustrar esta invención con mayor detalle, pero el alcance de la invención no se limita a estos ejemplos.

35 **Ejemplo 1**



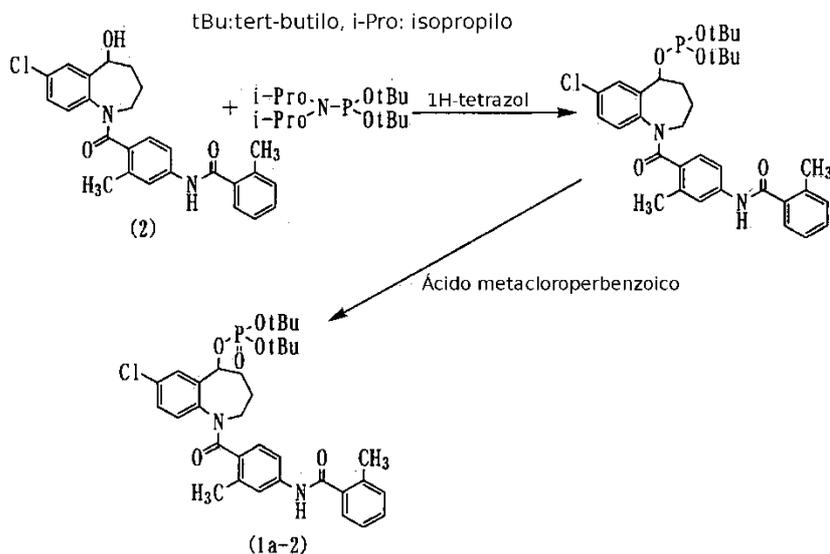
Una cantidad de 1,0 g de tolvaptán (compuesto (2)) y 460 mg de 1H-tetrazol, se disolvieron en 30 ml de cloruro de metileno, y 1,2 g de diisopropilfosforamidita de dibencilo se añadieron gota a gota a esta disolución, a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla se agitó entonces durante 2 horas a la misma temperatura.

La mezcla reactiva obtenida se enfrió a  $-40^{\circ}\text{C}$  y 6 ml de disolución de cloruro de metileno de 920 mg de ácido metacloroperbenzoico se añadió gota a gota. La mezcla se agitó entonces a la misma temperatura durante 30 minutos, y a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla reactiva se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato sódico, y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, secándose entonces sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla reactiva obtenida se filtró y concentró, purificándose el residuo mediante cromatografía en columna de gel silíceo

(eluyente: n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1), para dar lugar a 1,5 g del compuesto amorfo (1a-1) (rendimiento 97,2%).

5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 100°C) δ ppm; 9,86 (1H, br, s), 7,56 (1H, s), 7,50-7,10 (17H, m), 7,00-6,80 (2H, m), 5,60-5,50 (1H, m), 5,15-5,00 (4H, m), 5,00-2,75 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,10-1,70 (4H, m).

### Ejemplo 2

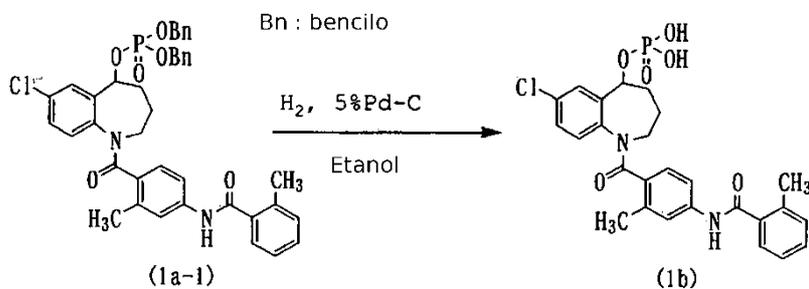


10 Una cantidad de 4,5 g de tolvaptán (compuesto (2)) y 2,2 g de 1H-tetrazol, se disolvieron en 120 ml de cloruro de metileno, y una disolución de 4,0 g de t-butil diisopropilfosforamidita disuelta en 10 ml de cloruro de metileno, se añadió gota a gota a esta disolución enfriándose mediante hielo y agitando. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas.

15 La mezcla reactiva obtenida se enfrió hasta  $-40^\circ\text{C}$ , añadiéndose gota a gota a ella 20 ml de una disolución de cloruro de metileno de 4,0 g de metacloro ácido perbenzoico. La mezcla se agitó entonces a la misma temperatura durante 30 minutos, y a  $0^\circ\text{C}$  durante 40 minutos. La mezcla reactiva se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato sódico y bicarbonato sódico acuoso saturado, secándose entonces sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla reactiva obtenida se filtró y concentró, purificándose el residuo mediante cromatografía en columna de gel sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1 : 1), para dar lugar a 3,0 g del compuesto amorfo (1a-2) (rendimiento del 46,7%).

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 10,50-10,20 (1H, m), 8,00-6,50 (10H, m), 5,55-5,20 (1H, m), 4,90-4,50 (1H, m), 2,85-2,60 (1H, m), 2,40-2,20 (6H, m), 2,20-1,60 (4H, m), 1,60-1,30 (18H, m).

### 25 Ejemplo 3

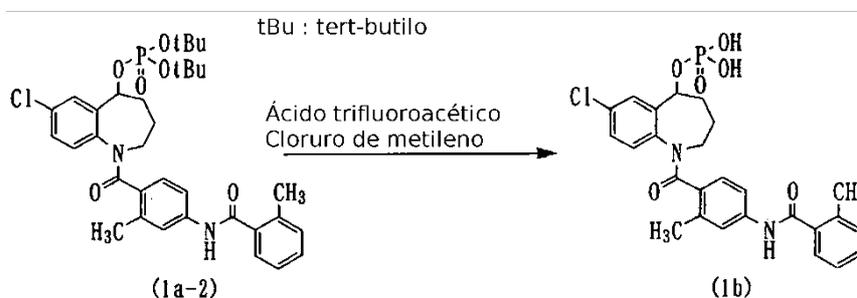


30 Una cantidad de 5,3 g del compuesto (1a-1), se disolvió en 100 ml de etanol, y utilizando 2 g de carbono-paladio al 5% como catalizador, se sometió la disolución a reducción catalítica a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 10 minutos. El catalizador se eliminó de la disolución mediante filtración, y se concentró el filtrado obtenido (4,20 g). El residuo obtenido se cristalizó a partir de metanol/agua. Los cristales se recogieron mediante filtración, secándose entonces bajo presión reducida (pentóxido difósforo), para dar lugar a 3,5 g de un compuesto blanco en polvo (1b) (rendimiento del 88,5%).

35 Temperatura de fusión: 150 a  $152^\circ\text{C}$

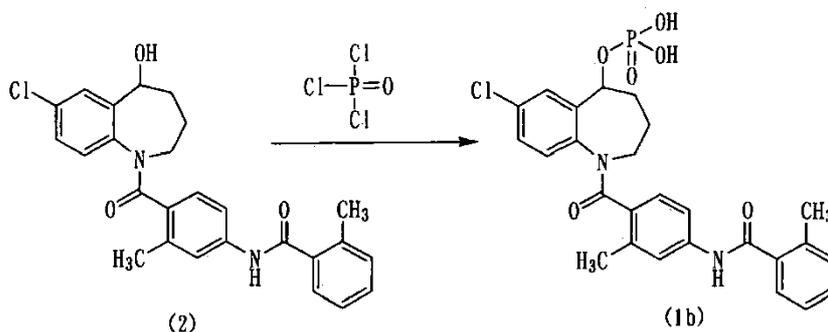
NMR (DMSO- $d_6$ -D $_2$ O, 100°C)  $\delta$  ppm; 7,50-6,70 (10H; m), 5,50-5,40 (1H, m), 5,00-2,50 (2H, m), 2,37 (6H, s), 2,40-1,50 (4H, m).

#### 5 Ejemplo 4



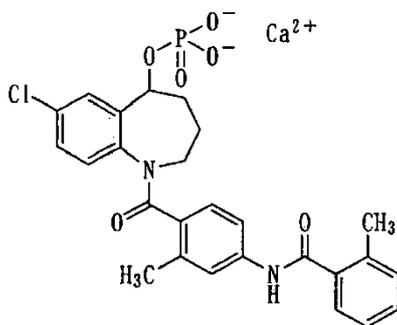
Una cantidad de 3,0 g del compuesto (1a-2) se disolvió en 100 ml de cloruro de metileno, y una disolución de 10 ml de ácido trifluoroacético en 5 ml de cloruro de metileno, se añadió gota a gota a la disolución anterior enfriando en hielo y agitando. La mezcla se agitó entonces a la misma temperatura durante 2 horas. El disolvente se eliminó de la disolución. El residuo obtenido se volvió a disolver en cloruro de metileno, concentrándose entonces. El residuo obtenido se cristalizó a partir de metanol-agua. Los cristales se recogieron mediante filtración y se secaron entonces bajo presión reducida (pentóxido difosforo), para dar lugar a 1,9 g de un compuesto de color blanco en polvo (1b) (rendimiento del 76,8%).

#### Ejemplo 5



Una cantidad de 240 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) y 84 ml de trietilamina (0,60 ml, 9 equivalentes), se añadieron a 30 g (66 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)), enfriándose la mezcla bajo una corriente de nitrógeno hasta  $-15^{\circ}\text{C}$ . Una cantidad de 19 ml (0,20 mol, 3 equivalentes) de oxicluro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) se añadió gota a gota a la mezcla obtenida a una temperatura interna de no más de  $-12^{\circ}\text{C}$ , llevándose a cabo agitación a esta temperatura durante 2 horas. Se añadió una cantidad de 200 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5N a 1 Kg de hielo chocado, y la mezcla reactiva anterior se añadió en pequeñas porciones a dicha mencionada disolución acuosa con agitación. A la mezcla obtenida se le añadieron 500 ml de tolueno. La mezcla se calentó a  $50^{\circ}\text{C}$ , separándose entonces en una capa acuosa y una de tolueno. Se añadió otra vez una cantidad de 500 ml de tolueno a la capa acuosa, agitándose a  $50^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se separó, entonces (otra vez) en una capa acuosa y otra de tolueno. La capa acuosa se enfrió hasta  $10^{\circ}\text{C}$ , añadiéndose entonces a ella 80 ml de ácido clorhídrico 6 N, realizándose la extracción 2 veces con 500 ml de acetato de etilo. Este extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y este filtrado se concentró. El concentrado se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente, para dar lugar a 34 g de un compuesto amorfo (1b).

35 Rendimiento: 97%

**Ejemplo 6**Producción de la sal cálcica del compuesto (1b)

5

(1) Una cantidad de 2,6 g (5,0 mmol) del compuesto (1b) se disolvió en 25 ml de alcohol isopropílico, añadiéndose 2,2 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5N, a temperatura ambiente. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida. Se añadieron al residuo 30 ml de agua, para disolver el contenido sólido, añadiéndose entonces una disolución acuosa de 0,61 g (5,5 mmol) de cloruro cálcico. Los sólidos precipitados se recuperaron mediante filtración, se lavaron con agua, secándose a 60°C con aire caliente para dar lugar a 2,2 g de sal cálcica en polvo, de color blanco, del compuesto (1b).

10

Rendimiento: 78%.

15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,3-2,4 (10H, m), 2,8-4,5 (2H, m), 5,2-5,8 (1H, m), 6,4-8,1 (10H, m), 9,0-10,2 (1H, m)

20

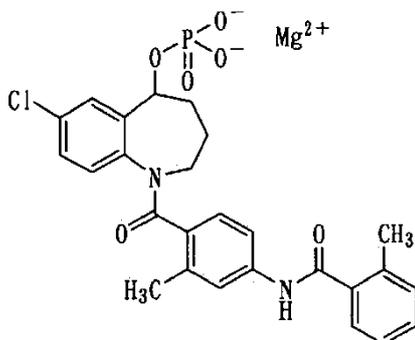
(2) Una cantidad de 280 mg (0,53 mmol) del compuesto (1b), se disolvió en una disolución de una mezcla de 2 ml de metanol y 1 ml de agua, añadiéndose entonces a ella 43 mg (0,58 mmol) de hidróxido cálcico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos precipitados se recuperaron mediante filtración. El material filtrado se suspendió en metanol, se agitó, calentándolo, y entonces se recristalizó. El filtrado se concentró, recristalizándose el residuo a partir del metanol, para dar 75,4 mg de la sal cálcica en polvo y de color blanco del compuesto (1b).

25

Rendimiento: 25%

Temperatura de fusión: 263 a 265°C

30

**Ejemplo 7**Producción de la sal magnésica del compuesto (1b)

35

(1) Una cantidad de 1,0 g (1,9 mmol) del compuesto (1b), se disolvió en 15 ml de metanol, añadiéndose entonces a esta disolución 0,76 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5N. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de metanol, añadiéndose a la disolución obtenida, a temperatura ambiente, 3 ml de una disolución de metanol de 0,18 g de cloruro de magnesio. Un residuo insoluble precipitado (de ClNa), se eliminó mediante filtración, concentrándose el precipitado. Al residuo se le añadieron 10 ml de agua, agitándose con calentamiento. La mezcla, tras esta agitación, se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo insoluble se recuperó entonces mediante filtración, lavándose con agua, y secándose bajo presión reducida, a 60°C, para dar lugar a 400 mg de una sal magnésica en polvo de color blanco, del compuesto (1b).

40

Rendimiento: 38%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,4-2,4 (10H, m), 2,8-4,5 (2H, m), 5,3-5,5 (1H, m), 6,4-7,8 (10H, m), 9,7 (1H, br).

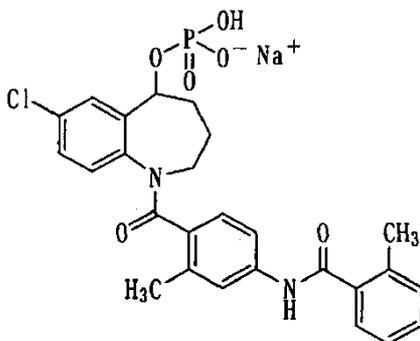
5 (2) Una cantidad de 282 mg (0,53 mmol) del compuesto (1b), se disolvió en 2 ml de metanol, añadiéndose a la disolución, enfriando con hielo, 41 mg (0,70 mmol) de etóxido de magnesio. A la mezcla obtenida, se le añadieron posteriormente 2 ml de etanol y una suspensión acuosa (0,5 ml) de 36 mg (0,58 mmol) de hidróxido de magnesio, llevándose a cabo agitación, a temperatura ambiente, durante 1 hora. El residuo insoluble se eliminó mediante filtración, dejando que el filtrado reposara durante la noche. Los sólidos precipitados se recuperaron mediante filtración, secándose entonces bajo presión reducida, para dar lugar a 24,9 mg de una sal magnésica en polvo de color blanco del compuesto (1b).

Rendimiento: 11%

Temperatura de fusión: 250 a 252°C.

### Ejemplo 8

20 Producción de la sal monosódica del compuesto (1b)



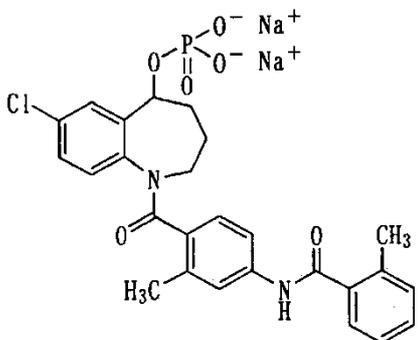
25 Una cantidad de 0,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N, y 1 ml de agua, se añadieron a una disolución de metanol (2 ml) de 266 mg (0,5 mmol) del compuesto (1b), enfriando con hielo, agitándose la disolución obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de metano-agua, para dar 45,2 mg de la sal monosódica pulverulenta blanca del compuesto (1b).

30 Rendimiento: 16%

Temperatura de fusión: 235 a 238°C.

### Ejemplo 9

35 Producción de la sal disódica de un compuesto (1b)



40 Una cantidad de 1,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1N, se añadió a una disolución de metanol (2 ml) de 276 mg (0,52 mmol) del compuesto (1b) enfriando con hielo, agitándose durante 5 minutos la mezcla obtenida. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida, y el residuo se volvió a cristalizar a partir de agua-acetona para proporcionar 221 mg de la sal disódica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

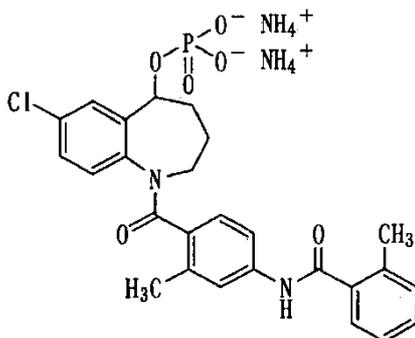
Rendimiento: 73%

Temperatura de fusión: 250 a 252°C

5

### Ejemplo 10

Producción de la sal diamónica del compuesto (1b)



10

Una cantidad de 1,0 ml de una disolución acuosa al 25% de amonio, se añadió a una disolución de metanol (2 ml) de 271 mg (0,51 mmol) del compuesto (1b), enfriando con hielo, agitándose durante 10 minutos la mezcla obtenida. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de agua-acetona para dar 104 mg de la sal disódica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

15

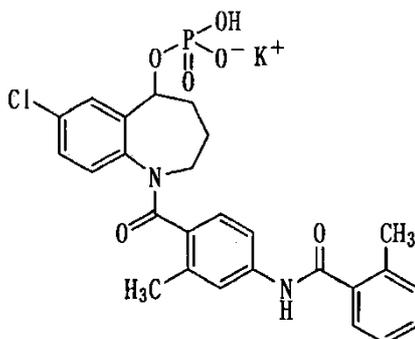
Rendimiento: 36%

Temperatura de fusión: 195 a 198°C

20

### Ejemplo 11

Producción de la sal monopotásica del compuesto (1b)



25

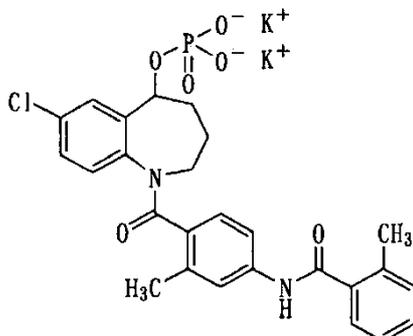
Una cantidad de 0,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico 1N, se añadió a una disolución de metanol (2 ml) de 276 mg (0,52 mmol) del compuesto (1b) enfriando con hielo agitándose la mezcla obtenida durante 10 minutos. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recrystalizó a partir de alcohol isopropílico, para dar lugar a 110,6 mg de sal monopotásica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

30

Rendimiento: 37%

Temperatura de fusión: 200 a 203°C

35

**Ejemplo 12**Producción de la sal dipotásica del compuesto (1b)

5

Una cantidad de 1,0 ml de una disolución acuosa de hidróxido potásico 1N, se añadió a una disolución de metanol (2 ml) de 276 mg (0,52 mmol) del compuesto (1b) enfriando con hielo, agitándose durante 5 minutos la mezcla obtenida. La mezcla reactiva se concentró bajo presión reducida, añadiéndose éter dietílico al residuo. El material insoluble se recuperó mediante filtración, secándose entonces para dar 273,9 mg de la sal dipotásica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

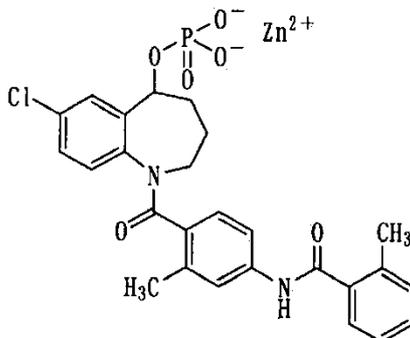
10

Rendimiento: 86%

15 Temperatura de fusión: 255 a 265°C (descomposición)

**Ejemplo 13**Producción de la sal de cinc del compuesto (1b)

20



25

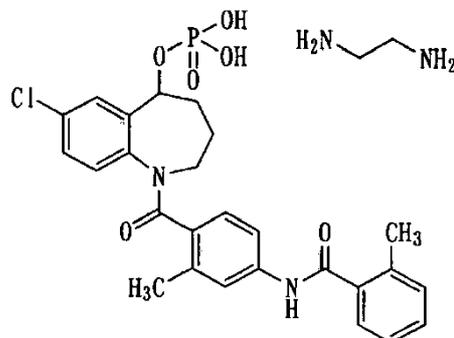
30

Una cantidad de 1,0 g (1,9 mmol) del compuesto (1b), se disolvió en 15 ml de metanol, añadiéndose a esta disolución 0,76 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 5 N. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 10 ml de metanol, añadiéndose a esta disolución, a temperatura ambiente, 3 ml de una disolución de metanol de 259 mg de cloruro de cinc. El material insoluble precipitado (NaCl), se eliminó mediante filtración, concentrándose el filtrado. Al residuo obtenido se añadieron 10 ml de agua, llevándose a cabo agitación con calentamiento. Se dejó entonces que la mezcla se enfriara a la temperatura ambiente. El material insoluble se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida a 60°C, para dar lugar a 900 mg de la sal de cinc pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

Rendimiento: 80%

35 Temperatura de fusión: 235 a 239°C (descomposición)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,3-2,4 (10H, m), 2,8-4,5 (2H, m), 5,3-5,7 (1H, m), 6,6-7,7 (10H, m), 9,7 (1H, br).

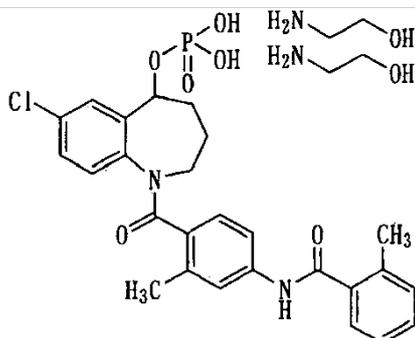
**Ejemplo 14**Producción de la sal etilendiamínica del compuesto (1b)

5

Una cantidad de 0,074 ml (1,1 mmol) de etilendiamina se añadió a una disolución etanólica (10 ml) de 600 mg (1,1 mmol) del compuesto (1b). La mezcla reactiva obtenida se concentró bajo presión reducida, recristalizándose el residuo a partir de alcohol isopropílico, para proporcionar 250 mg de la sal etilendiamínica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  ppm: 1,5-2,0 (3H, m), 2,1-2,4 (7H, m), 2,77 (4H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 5,3-5,5 (1H, m), 6,6-6,9 (1H, m), 6,9-7,2 (2H, m), 7,2-7,5 (5H, m), 7,58 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 9,80 (1H, br).

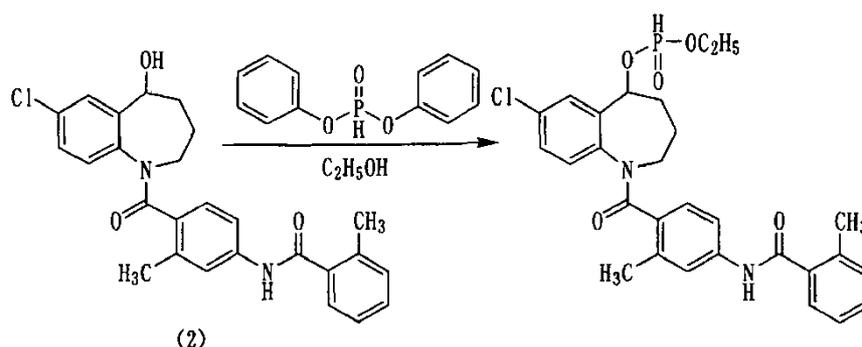
**Ejemplo 15**Producción de la sal dietanolamínica del compuesto (1b)

20

Una cantidad de 0,14 ml (2,3 mmol) de etanolamina, se añadió a una disolución de alcohol isopropílico (6 ml) de 600 mg (1,1 mmol) del compuesto (1b). Una cantidad de 6 ml del alcohol isopropílico se añadió a la mezcla obtenida, llevándose a cabo la disolución con calentamiento, dando lugar la recristalización a partir del alcohol isopropílico a 280 mg de la sal dietanolamínica pulverulenta de color blanco del compuesto (1b).

25

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  ppm: 1,4-2,0 (3H, m), 2,2-2,5 (7H, m), 2,75 (4H, t,  $J = 5,5$  Hz), 3,52 (4H, t,  $J = 5,5$  Hz), 2,8-4,3 (2H, m), 5,3-5,5 (1H, m), 6,7-6,9 (1H, m), 6,9-7,2 (2H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 7,42 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,57 (2H, d,  $J = 6,5$  Hz), 7,58 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 9,80 (1H, br).

**Ejemplo 16**

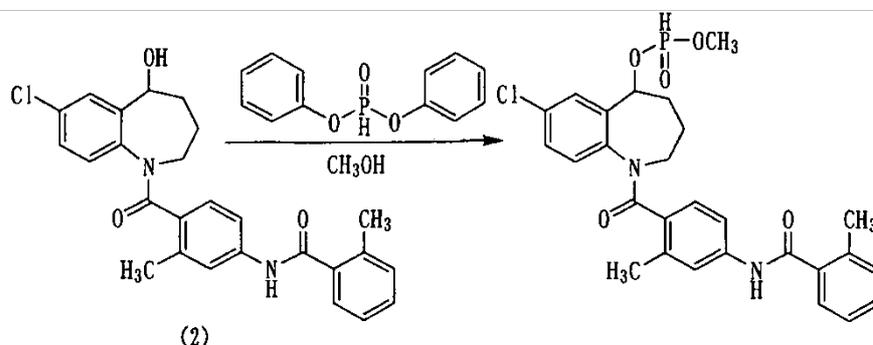
(2)

Una cantidad de 1,3 ml (6,6 mmol) de fosfito difenilo se añadió a una disolución de piridina (10 ml) de 1,0 g (2,2 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)) enfriando con hielo. La mezcla obtenida se agitó a 0°C durante 30 minutos, y entonces, a temperatura ambiente, durante 30 minutos. A la mezcla reactiva se añadieron 0,58 ml de etanol, llevándose a cabo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla reactiva se le añadió ácido clorhídrico 1N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución acuosa saturada de carbonato sódico de hidrógeno, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose este filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 27 : 73 → 0 : 100). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en un disolvente mezclado de 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de agua, liofilizándose entonces, para proporcionar lugar a 450 mg del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

Rendimiento: 38%

<sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,0-1,1 (3H, m), 1,4-1,9 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,0-4,0 (2H, m), 3,7-4,1 (2H, m), 5,5 (0,5H, d, J = 4,8 Hz), 6,4-7,5 (10H, m), 7,8 (0,5H, d, J = 8,6 Hz).

### Ejemplo 17

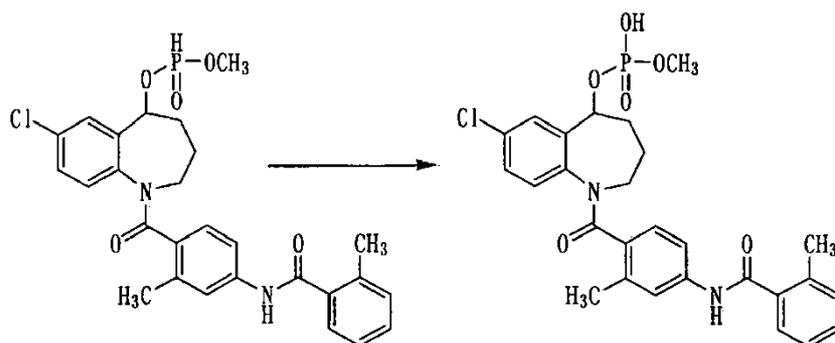


Una disolución de piridina (50 ml) de 10,0 g (22 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)) se enfrió con hielo, y 13 ml (66 mmol) de fosfito difenilo se añadieron lentamente a ella bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadieron 4,5 ml de metanol, agitándose a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla reactiva obtenida se añadió enfriando con hielo a 325 ml de ácido clorhídrico 2 N, realizándose la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel síliceo (acetato de etilo : metanol = 100 : 0 → 93 : 7). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, para dar lugar a 10,5 g del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

Rendimiento: 91%

<sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,5-2,0 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,0-4,2 (2H, m), 5,5 (0,5H, d, J = 4,8 Hz), 5,5-5,8 (1H, m), 6,6 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,7-6,9 (1H, m), 6,9-7,2 (6H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,81, 7,84 (0,5H, d, J = 8,1 Hz).

### Ejemplo 18

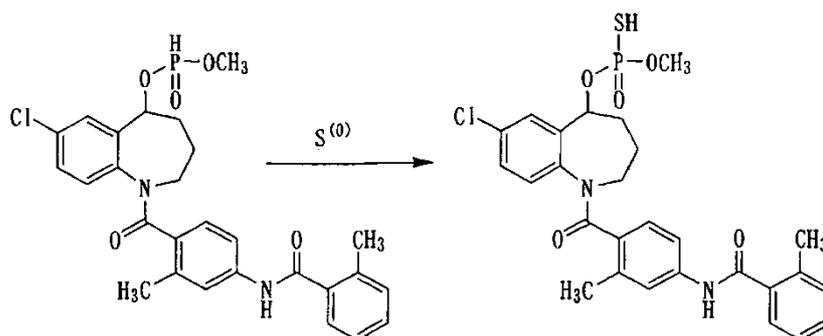


Una cantidad de 0,1 ml de agua y 254 mg (1,0 mmol) de yodo, se añadieron a una disolución de piridina (5 ml) de 500 mg (0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 17, agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante

30 minutos. A esta mezcla se le añadieron 2 ml de trietilamina y la concentración bajo presión reducida se llevó a cabo. Se añadieron 20 ml de tolueno al residuo, llevándose a cabo la concentración bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, lavándose con un disolvente, mezcla de acetato de etilo y éter dietílico. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y filtrándose entonces, se concentró el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 90 : 10 → 50 : 50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, disolviéndose el residuo en 30 ml de agua. La disolución obtenida se filtró a través de celita, y el filtrado se liofilizó para dar 140 mg del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,4-2,0 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,5-4,5 (5H, m), 5,4-5,7 (2H, m), 6,5 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,7 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,8-7,2 (5H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,55 (1H, s).

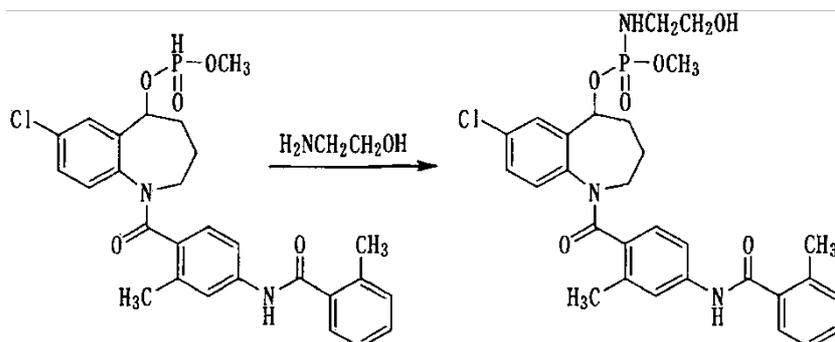
### Ejemplo 19



Una cantidad de 64 mg (1,0 mmol) de azufre, se añadió a una disolución de piridina (5 ml) de 500 mg (0,9 mmol) del compuesto del Ejemplo 17, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió 1 ml de trietilamina, concentrándose bajo presión reducida. Una cantidad de 10 ml de tolueno se añadió al residuo obtenido, concentrándose bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo para disolución, y, utilizando celita, se realizó la filtración. Al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 1 N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose el filtrado. Se añadió agua al residuo obtenido, y el material insoluble se recuperó mediante filtración, secándose entonces para dar lugar a 300 mg del compuesto diana pulverulento de color blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,1-2,0 (4H, m), 2,2-2,5 (6H, m), 3,5 (3H, dd, J = 13,9, 14,9 Hz), 2,5-5,0 (2H, m), 3,5-5,7 (1H, m), 6,4-7,5 (10H, m).

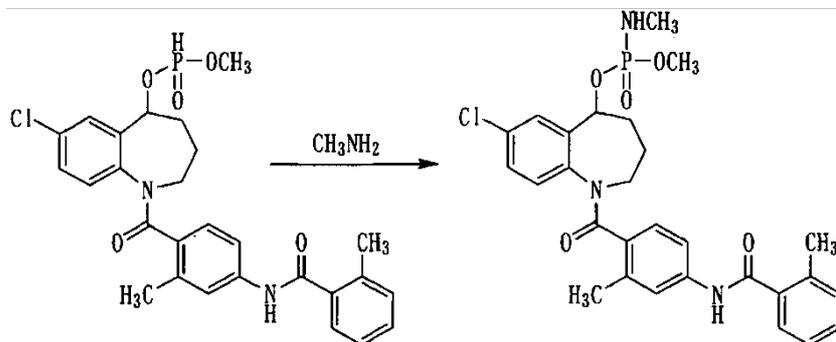
### Ejemplo 20



Una cantidad de 0,5 ml de agua, 0,5 ml de tetracloruro de carbono, 0,5 ml de trietilamina y 0,072 ml (1,2 mmol) de etanolamina, se añadieron a una disolución de acetonitrilo (5 ml) de 500 mg (0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 17, agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua a esta mezcla, realizándose la extracción de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se filtró entonces, concentrándose este filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel síliceo, (acetato de etilo : metanol = 100 : 0 → 80 : 20). El producto purificado se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 540 mg del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,6-2,3 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,7-3,1 (2H, m), 2,5-4,5 (2H, m), 3,3-3,5 (2H, m), 3,65 (3H, dd, J = 9,6, 11,2 Hz), 4,0-4,3 (1H, m), 4,4-4,8 (1H, m), 5,3-5,7 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (5H, m), 7,57 (1H, s), 9,76 (1H, s).

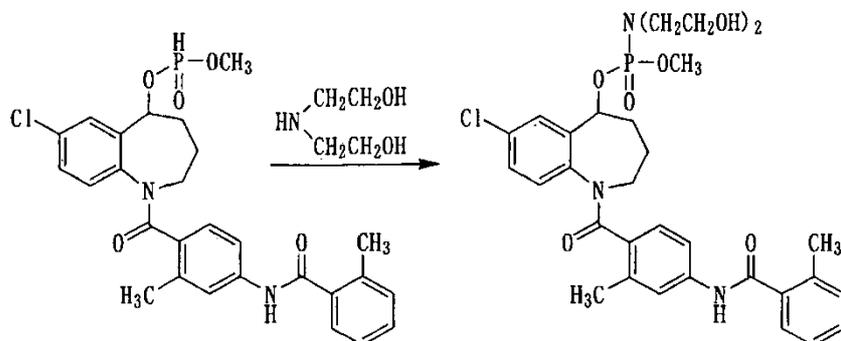
## Ejemplo 21



5 Una cantidad de 0,5 ml de agua, 0,5 ml de tetracloruro de carbono, 0,5 ml de trietilamina y 0,119 ml (1,2 mmol) de metilamina (solución de metanol al 40%), se añadieron a una disolución de acetonitrilo (5 ml) de 500 mg (0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 17, agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió agua, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de éste se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces y concentrándose este filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo : metanol = 94 : 6 → 85 : 15). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, para dar lugar a 250 mg del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  ppm: 1,7-2,3 (4H, m), 2,37 (6H, s), 2,4-2,6 (3H, m), 2,8-4,3 (2H, m), 3,63 (3H, t, J = 10,7 Hz), 4,4-4,8 (1H, m), 5,3-5,6 (1H, m), 6,6-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (5H, m), 7,58 (1H, s), 9,81 (1H, s).

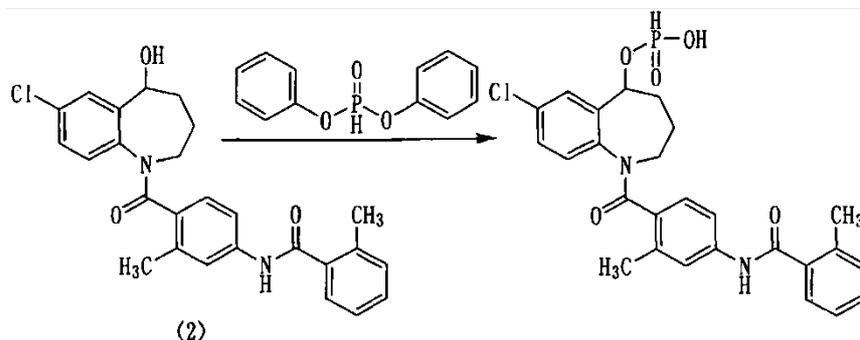
## Ejemplo 22



20 Una cantidad de 0,5 ml de agua, 0,5 ml de tetracloruro de carbono, 0,5 ml de trietilamina, y 0,115 ml (1,2 mmol) de dietanolamina, se añadieron a una disolución de acetonitrilo (5 ml) de 500 mg (0,95 mmol) del compuesto del Ejemplo 17, y la mezcla obtenida, se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió agua, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera saturada, se secó sobre el sulfato sódico, filtrándose entonces. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo : metanol = 88 : 12 → 70 : 30). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, recristalizándose el residuo a partir de metanol que contenía agua, para dar lugar a 250 mg del compuesto diana pulverulento de color blanco.

30  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 100°C)  $\delta$  ppm: 1,6-2,2 (4H, m), 2,37 (6H, s), 3,0-3,2 (4H, m), 3,5-3,7 (7H, m), 2,8-4,3 (2H, m), 4,1-4,4 (1H, m), 5,3-5,7 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,5-7,7 (1H, m), 9,80 (1H, br).

## Ejemplo 23

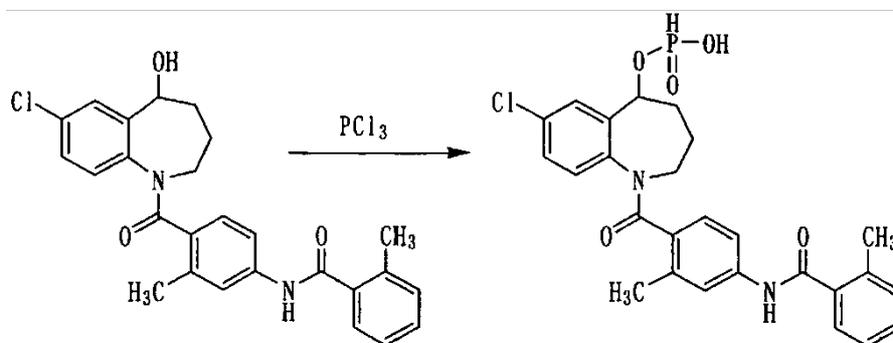


5 Una cantidad de 3,8 mg (20 mmol) de fosfito difenilo se añadió a una disolución de piridina (10 ml) de 3,0 g (6,7 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)), agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añadieron 2 ml de agua, llevándose a cabo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla reactiva obtenida se concentró bajo presión reducida, añadiéndose al residuo ácido clorhídrico 1 N, realizándose la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo de lavó dos veces con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y entonces el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo : metanol = 100 : 0 → 50 : 50). El producto purificado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y el material insoluble que se precipitó añadiendo ácido clorhídrico 1 N, se recuperó mediante filtración, secándose entonces para dar lugar a 0,83 g del compuesto diana pulverulento de color blanco.

10  
15 Rendimiento: 24%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,7-2,2 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 5,4-5,6 (1H, m), 5,8 (0,5H, br), 6,7-7,4 (8H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,55 (1H, s), 9,79 (1H, br).

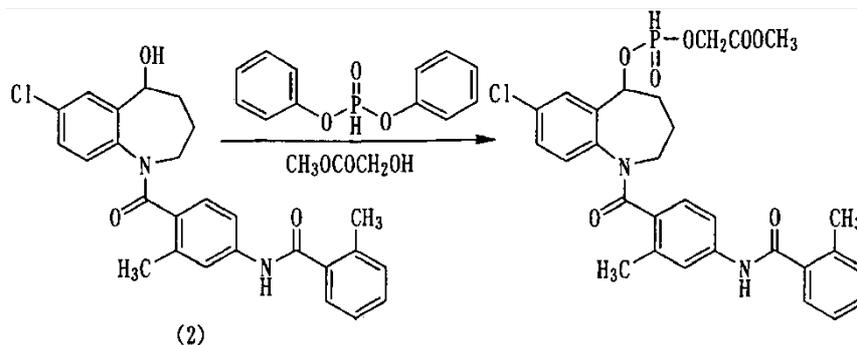
## Ejemplo 24



25 Una cantidad de 2,9 ml de tricloruro de fósforo se añadió bajo una corriente de nitrógeno a tetrahydro furano (THF) (29 ml). A la mezcla obtenida enfriada con hielo, se le añadieron 6,1 ml (44 mmol) de trietilamina. Esta mezcla se enfrió en un baño de metanol con hielo. Entonces, se le añadió a esta mezcla, gota a gota, una disolución de THF (120 ml) de 10,0 g (22 mmol) del compuesto tolvaptán (compuesto (2)) a una temperatura interna no superior a -10°C llevándose a cabo agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Una cantidad de 130 ml de una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N, se añadieron gota a gota a la mezcla reactiva obtenida, a una temperatura no superior a 0°C, añadiendo posteriormente una cantidad de 200 ml de agua, lavando entonces dos veces con tolueno. La disolución acuosa obtenida se enfrió en un baño de metanol con hielo, añadiendo HCl 1 N gota a gota, a una temperatura interna no superior a 0°C y llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y el filtrado se concentró para dar lugar a 6,8 g del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

30  
35 Rendimiento: 60%

## Ejemplo 25

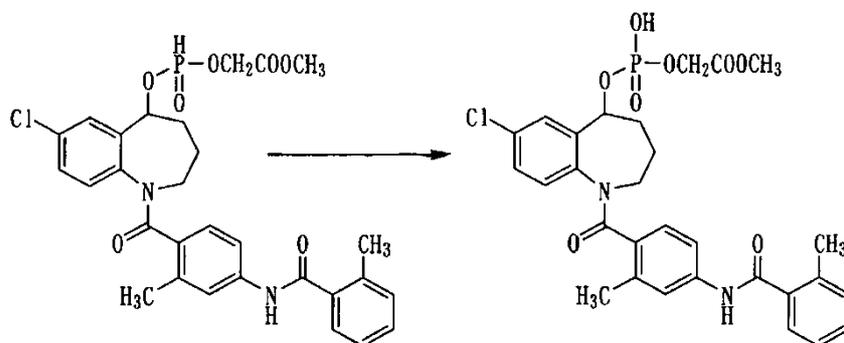


5 Una cantidad de 3,8 ml (20 mmol) de fosfito de difenilo se añadió a una disolución de piridina (10 ml) de 3,0 g (6,7 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)), agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta mezcla se le añadieron 5,2 ml (66,6 mmol) de glicolato de metilo, llevándose a cabo la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla reaccionante se le añadieron 50 ml de agua, y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa de éste se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (n-hexano : acetato de etilo = 50 : 50 → 0 : 100). El producto purificado se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 0,79 g de un compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

Rendimiento: 20%

15 <sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,6-2,2 (4H, m), 2,51 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,2-4,4 (2H, m), 3,53 (3H, s), 4,43 (1H, s), 4,47 (1H, s), 5,87 (0,5H, s), 5,9-6,1 (1H, m), 6,6-6,8 (1H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,0-7,4 (5H, m), 7,48 (1H, s), 7,63 (1H, s), 8,27 (0,5H, s).

## 20 Ejemplo 26

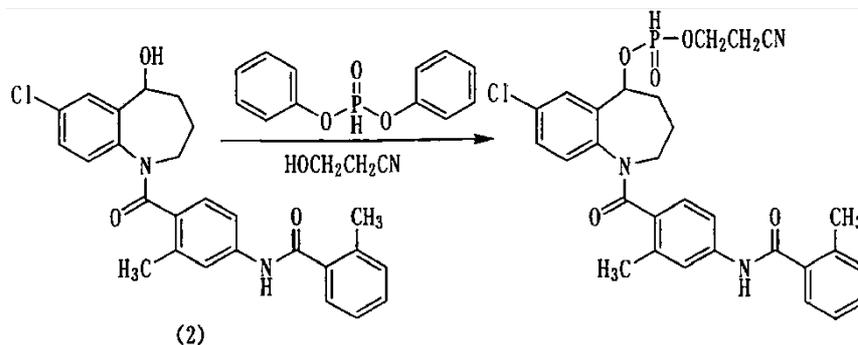


25 Una cantidad de 0,8 ml de agua, se añadió a una disolución de piridina (7,9 ml) de 0,79 g (1,35 mmol) del compuesto del Ejemplo 25. A la mezcla obtenida se añadió enfriando con hielo, 0,34 g (2,7 mmol) de yodo, llevándose a cabo agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla reactiva se le añadió ácido clorhídrico 1 N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de éste se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose el filtrado. El residuo obtenido se disolvió en agua y entonces, se liofilizó para dar lugar a 80 mg del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

30 Rendimiento: 9,9%

35 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,7-2,3 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 4,49 (2H, dd, J = 1,7, 10,1 Hz), 5,4-5,6 (1H, m), 6,7-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,54 (1H, s), 9,79 (1H, br).

## Ejemplo 27

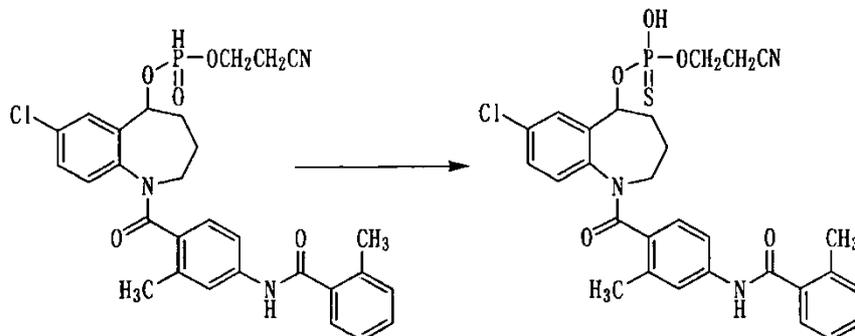


5 Una cantidad de 3,0 g (6,7 mmol) del tolvaptán (compuesto(2)) se añadió en pequeñas porciones a una disolución de piridina (15 ml) de 3,8 ml (20 mmol) de fosfito de difenilo, agitándose a temperatura ambiente la mezcla obtenida durante 0,5 horas. A esta mezcla se añadieron 2,8 ml (40 mmol) de 3-hidroxipropionitrilo, llevándose a cabo agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla resultante obtenida se añadió ácido clorhídrico 1 N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de éste se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo : metanol = 100 : 0 → 10 : 1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 2,8 g del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

Rendimiento: 75%

<sup>1</sup>H-NMR (tolueno-d<sub>8</sub>, 100°C) δ ppm: 1,4-2,0 (6H, m), 2,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,1-3,8 (4H, m), 5,40 (0,5H, d, J = 3,1 Hz), 5,3-5,4 (1H, m), 6,5-6,7 (1H, m), 6,7-6,9 (1H, m), 6,9-7,2 (6H, m), 7,2-7,5 (2H, m), 7,76 (0,5H, d, J = 8,5 Hz).

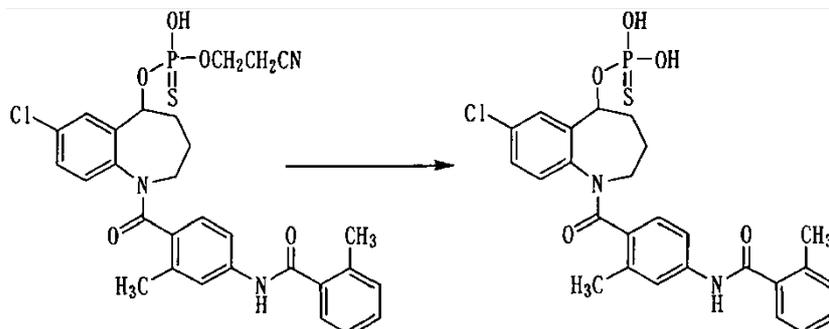
## Ejemplo 28



Una cantidad de 0,115 g (3,6 mmol) de azufre se añadió a una disolución de piridina (10 ml) de 1,0 g (1,8 mmol) del compuesto del Ejemplo 27, agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 N, llevándose a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de éste se secó sobre sulfato sódico y se filtró entonces, concentrándose el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo : metanol = 100 : 0 → 85 : 15). El producto purificado se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 0,91 g del compuesto diana sólido amorfo de color blanco.

Rendimiento: 85%

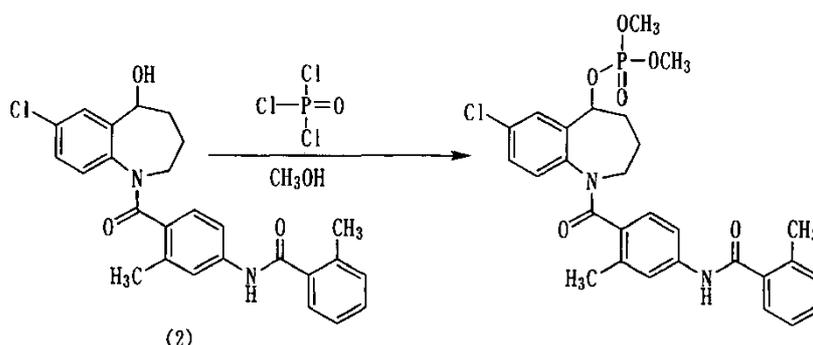
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,6-1,9 (3H, m), 2,0-2,3 (1H, m), 2,10 (3H, m), 2,36 (6H, s), 2,3-4,2 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,9-4,2 (2H, m), 5,5-5,8 (1H, m), 6,7-6,9 (1H, m), 7,0-7,4 (7H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,7-7,8 (0,3H, m), 8,5-8,6 (m, 0,7H), 9,76 (1H, br).

**Ejemplo 29**

5 Una cantidad de 300 mg (0,5 mmol) del compuesto del Ejemplo 28 se añadió a 5 ml de amoníaco acuoso al 28%, agitándose la mezcla obtenida a temperatura ambiente durante tres días. A esta mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 N. Los sólidos precipitados se recuperaron mediante filtración, y entonces se secaron, dando lugar a 100 mg del compuesto diana pulverulento de color blanco.

10 Rendimiento: 37%

<sup>1</sup>H-NMR (piridino-d<sub>5</sub>-D<sub>2</sub>O, 90°C) δ ppm: 1,6-2,4 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,53 (3H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 5,1-5,4 (1H, m), 6,8-7,3 (6H, m), 7,4-7,7 (2H, m), 7,7-8,1 (2H, m).

**15 Ejemplo 30**

20 Una cantidad de 0,62 ml (6,6 mmol) del oxloruro de fósforo y 0,92 ml (6,6 mmol) de trietilamina se añadieron bajo corriente de nitrógeno al tetrahidrofurano (THF) (5 ml). La mezcla obtenida se enfrió en un baño de metanol-hielo. Una disolución de THF (10 ml) de 1,0 g (2,2 mmol) de tolvaptán (compuesto (2)) se añadió entonces gota a gota, agitándose a la misma temperatura durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadieron 2,8 ml (20 mmol) de trietilamina y 1,1 ml (26,4 mmol) de metanol, llevándose a cabo agitación durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla reactiva obtenida, extrayéndose con acetato de etilo. La capa de éste se secó sobre sulfato sódico, filtrándose entonces, y concentrándose entonces el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel silíceo (acetato de etilo: metanol = 100 : 0 → 80 : 20). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, recristalizándose el residuo a partir del metanol que contiene agua, para dar 400 mg del compuesto diana pulverulento de color blanco.

30 Rendimiento: 33%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ ppm: 1,7-2,2 (4H, m), 2,36 (6H, s), 2,8-4,3 (2H, m), 3,71 (6H, dd, J = 10,2, 11,1 Hz), 5,5-5,6 (1H, m), 6,8-7,1 (2H, m), 7,1-7,5 (7H, m), 7,58 (1H, s), 9,80 (1H, br).

**35 Ejemplo de Prueba 1**Solubilidad del compuesto (1b)

40 El compuesto (1b), tal como se obtuvo en el Ejemplo 3 o 4, se añadió en exceso al tampón de fosfato sódico 0,1 N (pH 5, pH 6, pH 7, pH 8, pH 9, o pH 10), al tampón Tris/HCl 0,1 N (pH 8 o pH 9), al tampón de hidrogenocarbonato/HCl de sodio 0,1 N (pH 8) o al tampón de citrato sódico 0,1 N (pH 8), agitándose entonces a temperatura ambiente durante 16 días. Si el compuesto de prueba disuelto incluso después en una proporción peso/vol de entre 6 y 8, se hubiera añadido, dicho compuesto de prueba ya no se habría añadido más.

Cada disolución se filtró a través de un filtro de 0,45-µm, y entonces, bajo las siguientes condiciones HPLC, se determinó la solubilidad del compuesto (1b) mediante calibración absoluta.

5 Condiciones HPLC

- Detección: fotómetro de absorción ultravioleta  
(longitud de onda para la medición: 254 nm).
- Columna: YMC (ODS) AM-302 (4,6 x 150 mm)
- Temperatura de la columna: temperatura constante de 25°C aproximadamente.
- Eluado: acetonitrilo/agua/ácido fosfórico = 450/550/1.
- Velocidad del flujo: 1 ml/min
- Volumen de inyección: 10 µl.

20 Tabla 1

Solubilidad del compuesto (1b) en disolución tampón (temperatura ambiente)

Disolvente (100 mM de tampón)	pH antes de disolución	pH después de disolución	Solubilidad del compuesto (1b) (porcentaje peso/volumen)
Tampón de fosfato sódico	5	3,0	0,58
	6	3,0	1,31
	7	3,1	0,76
	8	3,3	Por lo menos 7,1*
	9	3,3	Por lo menos 7,4*
	10	3,4	Por lo menos 6,5*
Tris tampón	8	2,9	0,74
	9	3,4	Por lo menos 6,3*
Tampón ácido cítrico	8	4,2	Por lo menos 8,3*
Tampón de hidrógenocarbonato sódico	8	3,1	Por lo menos 7,1*

25 \* Muestra que posee una solubilidad tan alta que los cristales no se podrían añadir en exceso.

**Ejemplo 2 de prueba**

30 Solubilidad de la sal del compuesto (1)

Una cantidad apropiada del compuesto de prueba se añadió a un tubo de ensayo, añadiéndose entonces 2,5 ml de agua. Después de agitar a 37°C durante 30 minutos, la mezcla se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 µm, pesándose cuidadosamente 0,5 ml del filtrado. Se añadió entonces la fase móvil hasta obtener exactamente 50 ml, preparando una disolución de prueba (proporción de la dilución : 100 veces). Se pesaron entonces 5 mg de una muestra sin forma feaciente, añadiéndose entonces acetonitrilo, para obtener exactamente 50 ml. Se pesaron cuidadosamente 2 ml de este líquido, añadiéndose la fase móvil hasta hacer exactamente 20 ml, preparando una disolución estándar (equivalente a 10 µg/ml). Mediante cromatografía líquida bajo las condiciones siguientes, se ensayaron 20 µl, tanto de la disolución de prueba como de la estándar, para obtener las áreas máximas At y As de la disolución de prueba y de la estándar.

Concentración (µg/ml) =  $Ws/5 \times 10 \times At/As \times 100 = Ws \times At/As \times 200$

45 Ws: cantidad pesada de la muestra auténtica (mg)

Condiciones del ensayo

- Detección: fotómetro de absorción ultravioleta (longitud de onda de la medición) : 254 nm).
- Columna: TOSOH TSKgel ODS-80Ts (0,46 cm x 15 cm).

- Temperatura de la columna: Temperatura constante de 40°C aproximadamente
- Fase móvil: agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético = 500/500/1
- Velocidad de flujo: 1 ml/min

Tabla 2

Compuesto de prueba (Ejemplo nº)	Solubilidad (% peso/vol)
5	> 0,1
7	> 0,1
8	> 0,1
11	> 0,1
16	> 0,1
17	> 0,1
20	> 0,1
31	> 0,1

**Ejemplo 3 de prueba**Solubilidad del tolvaptán

Se añadió en exceso el tolvaptán al tampón Britton-Robinson (pH 2, pH 7, o pH 12) o agua purificada, agitándose entonces durante 4 horas a 25°C ± 1°C. Cada disolución se filtró a través de un filtro, y entonces, utilizando HPLC, se cuantificó la solubilidad del tolvaptán mediante calibración absoluta.

Tabla 3

Solubilidad del tolvaptán en el tampón Britton-Robinson y agua purificada

Disolvente	Solubilidad del tolvaptán
	(% peso/vol)
Agua	0,00002
pH 2	0,00002
pH 7	0,00003
pH 12	0,00002

**Ejemplo de prueba 4**

Concentración sérica del tolvaptán en ratas hembra después de la administración en la vena de la cola de una disolución del compuesto (1b)

Procedimiento experimental

Se preparó una disolución del compuesto (1b) (equivalente a 1 mg del tolvaptán por ml de disolución).

Tabla 4

Formulación (en 1 ml)

	Cantidad (mg)
Compuesto (1b)	1,0*
Dihidrato dihidrógenofosfato sódico	0,79
Manitol	50
Hidróxido sódico	Cantidad apropiada para ajuste a un pH de 7,0
Agua para inyección	Cantidad apropiada

\* Cantidad equivalente a 1,0 mg del tolvaptán por ml de disolución

Procedimiento de preparación

Una cantidad de 79 mg de dihidrogenofosfato dihidrato sódico y 5 g de manitol, se disolvieron en 90 ml de agua para

inyección aproximadamente. Se le añadió una disolución de hidróxido sódico, preparándose una disolución de pH 7. En esta disolución se disolvió un compuesto (1b) equivalente a 100 mg de tolvaptán. Se añadió entonces una disolución de hidróxido sódico, ajustándose el pH a 7. Se añadió el disolvente inyectable a la disolución obtenida, hasta completar 100 ml, llevándose a cabo una filtración estéril con un filtro de 0,2- $\mu$ m, para preparar una disolución del compuesto (1b) (equivalente a 1 mg de tolvaptán por ml de disolución).

Esta disolución se administró rápidamente a ratas hembra a través de la vena de la cola, a una dosis tal, que 1 mg de tolvaptán es producido por Kg de peso corporal. De vez en cuando, se recogió sangre de la vena yugular bajo una anestesia ligera con éter etílico, determinándose mediante cromatografía líquida de alta velocidad (HPLC) la concentración sérica del tolvaptán.

Los resultados se muestran en la figura 1.

El tolvaptán se detectó inicialmente cinco minutos después de haberlo administrado intravenosamente a las ratas hembra, en forma de una disolución del compuesto (1b). Esto indica que el compuesto (1b) se hidroliza rápidamente a tolvaptán en las ratas.

### Ejemplo de prueba 5

Concentración sérica del tolvaptán en ratas hembra después de administración oral de una disolución del compuesto (1b)

#### Procedimiento experimental

Se preparó una disolución del compuesto (1b) (equivalente a 0,4 mg del tolvaptán por ml de disolución).

#### Tabla 5

##### Formulación (en 1 ml)

	Cantidad (mg)
Compuesto (1b)	0,4*
Hidrogenocarbonato sódico	2
Hidróxido sódico	Cantidad apropiada (pH 9,1)
Agua para inyección	Cantidad apropiada

\* Cantidad equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por mL de disolución

#### Procedimiento de preparación

Una cantidad de 1 g de hidrogenocarbonato sódico se disolvió en 400 ml aproximadamente de agua para inyección. Se le añadió una disolución de hidróxido sódico para ajustar el pH a 9,0, añadiéndose entonces agua para inyección, preparando de este modo 500 ml de una disolución de hidrogenocarbonato sódico al 0,2%. Una cantidad de 89  $\mu$ l de una disolución de hidróxido sódico 1 N y el compuesto (1b) equivalente a 20 mg de tolvaptán, se añadieron a 40 ml aproximadamente de esta disolución de hidrogenocarbonato sódico al 0,2% y se disolvieron. Una disolución del hidrogenocarbonato sódico al 0,2% se añadió posteriormente para obtener 50 ml, preparando así una disolución del compuesto (1b) (equivalente a 0,4 mg del tolvaptán por ml de disolución). El pH de esta disolución fue de 9,1. Esta disolución se denomina, en adelante, "disolución A".

Un polvo de tolvaptán secado mediante pulverización, equivalente a 60 mg de tolvaptán, que se preparó de forma similar al Ejemplo 3 de JP1999-21241-A, se suspendió en 50 ml de agua para inyección en un mortero de porcelana. Esta suspensión se diluyó 3 veces con agua para inyección, preparando de este modo una suspensión de polvo secado mediante pulverización equivalente a 0,4 mg de tolvaptán por ml de suspensión. Esta suspensión se denomina, en lo sucesivo "Suspensión B".

Las pruebas siguientes se realizaron para examinar las características de la absorción oral de la disolución A y de la Suspensión B. Ratas hembras Wistar (con un peso corporal de alrededor de 160 g), que habían ayunado durante alrededor de 18 horas, se utilizaron como animales de prueba. La disolución A y la Suspensión B se administraron cada una oralmente de forma obligada utilizando una sonda para administración oral a una dosis de 2,5 ml/Kg del peso corporal, produciendo 1 mg de tolvaptán por Kg de peso corporal. Las muestras sanguíneas se recogieron a partir de la vena yugular, bajo una suave anestesia con éter etílico, periódicamente después de la dosis, determinándose las concentraciones séricas del tolvaptán utilizando UPLC-MS/MS (Waters).

Los resultados obtenidos se muestran en la figura 2 y en la Tabla 6. La figura 2 muestra los perfiles de concentración sérica/tiempo del tolvaptán después de administración oral de la disolución A y de la suspensión B (n = 4). La Tabla

6 muestra el promedio de los valores de los parámetros farmacocinéticos ( $n = 4$ ). Los parámetros en la Tabla 6 tienen los significados siguientes:

5  $AUC_{8hr}$ : Área bajo la curva de concentración sérica-tiempo, durante hasta 8 horas después de la administración (ng·hr/ml).

$AUC_{\infty}$ : Área bajo la curva concentración sérica-tiempo durante hasta un tiempo infinito después de la administración (ng·hr/ml).

10  $C_{max}$ : Concentración sérica máxima (ng/ml).

$T_{max}$ : Tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima (hr)

15 Como resultado, se confirmó que la disolución del compuesto (1b) (Solución A) tarda un tiempo más corto en alcanzar la concentración sérica máxima que la suspensión del tolvaptán secado mediante pulverización (suspensión B), llevando también a una concentración sérica mayor ( $C_{max}$ ) y a áreas mayores bajo la curva concentración sérica-tiempo ( $AUC_{8hr}$ ,  $AUC_{\infty}$ ).

20 Tabla 6

	$AUC_{8hr}$	$C_{max}$	$T_{max}$	$AUC_{\infty}$
	(ng·hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(ng·hr/mL)
Solución A	217,5	61,0	1,3	230,1
Suspensión B	73,2	26,4	1,5	76,1

Estos resultados revelaron que cuando se administró *in vivo*, el compuesto de esta invención, el compuesto (1b) en particular, aumenta la absorción incluso más que la mejoría en la absorción convencional mediante amorfización, y, consecuentemente, aumenta la biodisponibilidad del tolvaptán.

### 25 **Ejemplo 1 de preparación**

Una cantidad de 79 mg de dihidrogenofosfatidihidrato y 5 g de manitol, se disolvió en aproximadamente 90 ml de disolvente inyectable. Se añadió entonces una disolución de hidróxido sódico, preparando una disolución de pH 7. A esta disolución, se añadió un compuesto (1b) equivalente a 100 mg de tolvaptán. Se añadió entonces una disolución de hidróxido sódico, ajustando el pH a 7. A la disolución obtenida se le añadió un disolvente inyectable, para obtener 100 ml, realizándose una filtración estéril utilizando un filtro de 0,2- $\mu$ m para dar lugar a una inyección de la presente invención que contenía el compuesto (1b) (equivalente a 1 mg del tolvaptán por ml de inyección).

### 35 **Ejemplo 2 de preparación**

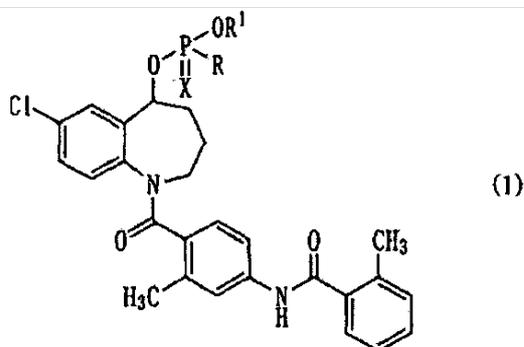
Una cantidad de 79 mg de dihidrogenofosfatodihidrato y 5 g de manitol, se disolvió en 90 ml aproximadamente del disolvente inyectable. Se añadió entonces una disolución de hidróxido sódico, preparando una disolución de pH 7,5. En la disolución, se disolvió el compuesto (1b) equivalente a 10 mg de tolvaptán. A la disolución obtenida se le añadió disolvente inyectable para obtener 100 ml, llevándose a cabo con un filtro de 0,2- $\mu$ m una filtración estéril para preparar una inyección de la presente invención conteniendo el compuesto (1b) (equivalente a 0,1 mg de tolvaptán por ml de inyección).

### 45 **Ejemplo 3 de preparación**

Una cantidad de 380 mg de fosfato-dodecahidrato trisódico y 4 g de manitol se disolvió en 90 ml aproximadamente del disolvente inyectable. El compuesto (1b) equivalente a 100 mg, 300 mg o 1.000 mg de tolvaptán, se disolvió en la disolución obtenida. Cuando se disolvió el compuesto (1b) equivalente a 1.000 mg de tolvaptán, se añadió una disolución de hidróxido sódico para mejorar la solubilidad. El pH de cada disolución obtenida se ajustó a 8 o a 9 con hidróxido sódico o ácido clorhídrico, añadiéndose entonces un disolvente inyectable hasta alcanzar 100 ml. La disolución obtenida se filtró estérilmente a través de un filtro de 0,2- $\mu$ m, preparando inyecciones de esta invención que contenían el compuesto (1b) (equivalente a 1 mg, 3 mg o 10 mg de tolvaptán por ml de inyección).

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzoacepina representado por la fórmula general (1)



5

o una sal del mismo

10

en el que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente con un grupo protector, un grupo mercapto protegido opcionalmente con un grupo protector, o un grupo amino protegido opcionalmente con uno o dos grupos protectores; R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

15

en el que el grupo protector para el grupo hidroxilo, y el grupo mercapto y el grupo protector de hidroxilo es seleccionado de entre los grupos C<sub>1-6</sub> alquilo, grupos fenilo C<sub>1-6</sub>-alquilo, grupos ciano-C<sub>1-6</sub>-alquilo, y grupos C<sub>1-6</sub>-alquiloxicarbonilo-C<sub>1-6</sub> alquilo; y

20

el grupo (o grupos) protector(es) del grupo amino es/son seleccionados a partir de grupos C<sub>1-6</sub> alquilo que portan opcionalmente grupo (o grupos) hidroxilo:

y X que representa un átomo de oxígeno o uno de azufre,

2. Compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o sal del mismo, en el que X es un átomo de oxígeno.

25

3. Compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o 2, o sal del mismo, en el que R es un grupo hidroxilo protegido opcionalmente con un grupo protector seleccionado de entre grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

30

4. Compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o 2, o sal del mismo, en el que R es un átomo de hidrógeno, un grupo mercapto protegido opcionalmente con un grupo protector seleccionado de entre grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxicarbonil C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, o un grupo amino protegido opcionalmente con uno o dos grupos protectores seleccionados de entre grupos alquilo C<sub>1-6</sub> portadores opcionalmente de grupo(s) hidroxilo(s).

35

5. Compuesto de benzoacepina según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4, o sal del mismo, en el que R¹ es un grupo protector de hidroxilo seleccionado de entre los grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos fenilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, grupos ciano-alquilo C<sub>1-6</sub>, y grupos alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>.

40

6. Compuesto de benzoacepina según cualquiera de las reivindicaciones 1 2, 3 y 4, o sal del mismo, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno.

45

7. Compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o sal del mismo, en el que X es un átomo de azufre.

8. Compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o sal del mismo, en el que X es un átomo de oxígeno, R es un grupo hidroxilo, y R¹ es un átomo de hidrógeno.

50

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su utilización como vasodilatador, hipotensor, agente acuarético, PKD, o inhibidor de la agregación plaquetaria.

11. Composición de disolución acuosa que comprende un compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Composición de disolución acuosa según la reivindicación 11, que comprende un compuesto de benzoacepina según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un tampón, un agente isotonzante y un disolvente de inyección, y que se encuentra en forma de una inyección.

5 13. Composición de disolución acuosa según la reivindicación 12, que comprende además un ajustador de pH.

Figura 1

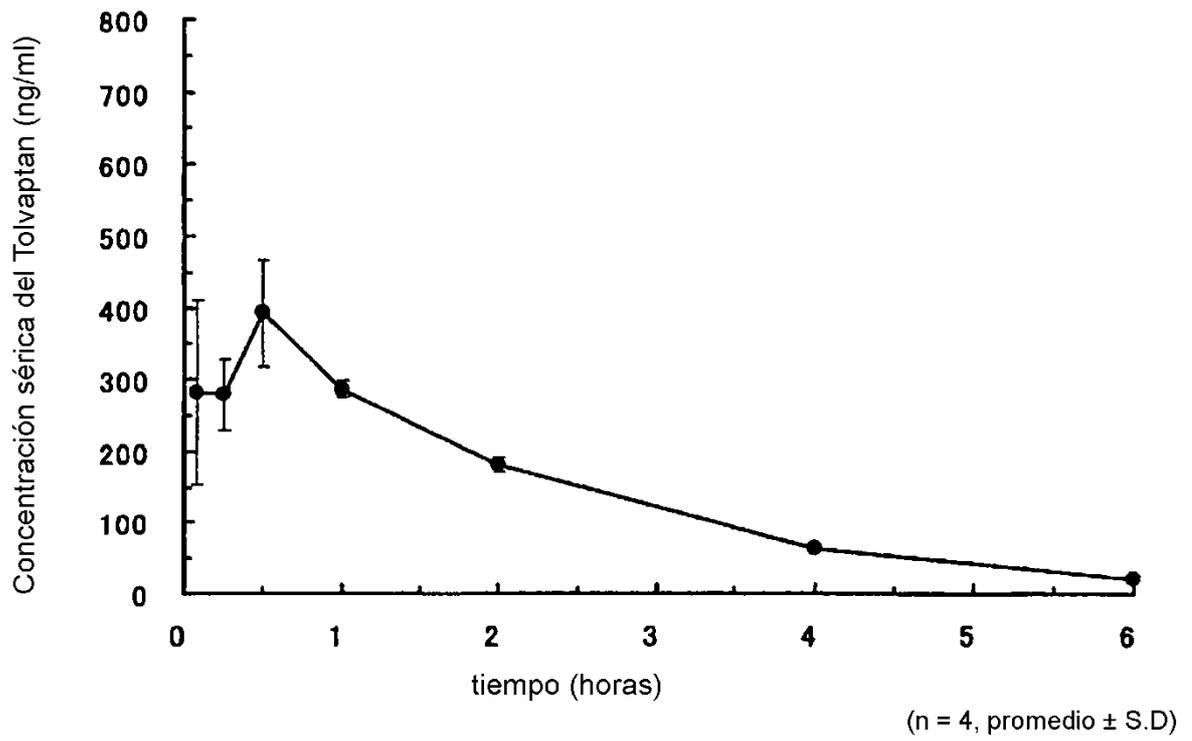


Figura 2

