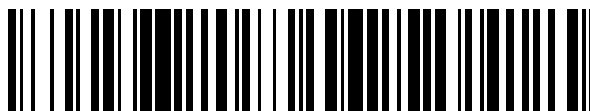


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 434**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/16** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2007 E 07750091 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 1981900**

54 Título: **Agonistas del receptor de vasopresina V1a**

30 Prioridad:

**10.02.2006 US 771870 P**

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

**11.05.2015**

73 Titular/es:

**FERRING B.V. (100.0%)  
POLARISAVENUE 144  
2123 JX HOOFDORP, NL**

72 Inventor/es:

**WISNIEWSKI, KAZIMIERZ y  
GALYEAN, ROBERT, FELIX**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 535 434 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

Agonistas del receptor de vasopresina V1a

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, uso de dichos compuestos para la producción de un medicamento para el tratamiento de entre otros estados de choque y también se divulga un método para el tratamiento de dichas afecciones, en donde se administran dichos compuestos.

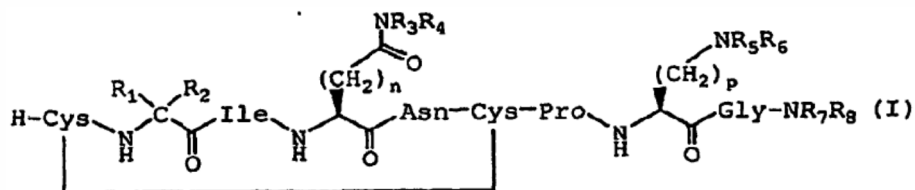
**Antecedentes**

Los agonistas peptídicos del receptor de vasopresina V1a, tal como terlipresina, han recibido recientemente (véase, por ejemplo, O'Brian et al., Lancet 359 (9313):1209-10, 4 de junio, 2002) atención aumentada para su uso clínico en el tratamiento de enfermedades y estados de cuidados intensivos, incluyendo choque de origen hipovolémico (por ejemplo, hemorrágico) o vasodilatador (por ejemplo, septicémico), varices esofágicas hemorrágicas (VEH), síndrome hepatorenal (SHR), reanimación cardiopulmonar e hipotensión inducida por anestesia. También se ha mostrado que tienen uso clínico en el tratamiento de hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria y pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de varias enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos eficaces, especialmente en el receptor V1a humano (hV1a), que puedan proporcionar alternativas, por ejemplo, a terlipresina lisina-vasotocina (véase, Kimbrough Jr y Du Vigneaud, J. Biol. Chem, 236 (3), 778-780, Marzo 1951) y [Phe<sup>2</sup>, Ile<sup>3</sup>, Orn<sup>8</sup>]-vasopresina (véase, Guild et al., Exp. Physiol., 88(2), 229-241, 9 de marzo, 2003) en el tratamiento de estados de cuidados intensivos.

**Divulgación de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I):



en donde:

- 35 R<sub>1</sub> se selecciona de H y parte de una estructura de ciclobutilo;  
 R<sub>2</sub> se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X y parte de dicha estructura de ciclobutilo;  
 m se selecciona de 0, 1, 2 y 3;  
 n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;  
 40 p se selecciona de 2, 3 y 4;  
 cuando R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-X,  
 cuando R<sub>1</sub> no es H, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el átomo de carbono α al que están unidos forman dicha estructura de  
 ciclobutilo;  
 cuando m es 0, 2 o 3, X se selecciona de ciclopentilo o ciclohexilo;  
 45 cuando m es 1, X se selecciona de ciclopentilo, ciclohexilo, isopropilo y tert-butilo;  
 dicha estructura de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente tienen al menos un sustituyente alquilo, O-  
 alquilo o hidroxilo;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, OH, O-alquilo y OC(O)-alquilo;  
 alquilo se selecciona de alquilo lineal de C<sub>1-6</sub> o de cadena ramificada de C<sub>4-8</sub> y opcionalmente tiene al menos un  
 50 sustituyente hidroxilo; y  
 solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Merece mencionarse que, por ejemplo, también los grupos isopropilo y 2-*n*-butilo están abarcados por la expresión alquilo de cadena lineal de C<sub>1-6</sub>, ya que dicha expresión no se refiere al sitio de unión de la cadena lineal en  
 55 cuestión.

C<sub>1-6</sub> indica que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo cualquier número entre los mismos, y esta nomenclatura se usa análogamente en el presente documento.

Las abreviaturas usadas en el presente documento son:

	AcBuc	ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico
	Ala(cPe)	ciclopentilalanina
5	Boc	tert-butoxicarbonilo
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi tridimetilamino-fosfonio
	Bu	butilo
	Cha	ciclohexilalanina
	Dbu	ácido 2,4-diaminobutírico
10	DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
	DCHA	diciclohexilamina
	DCM	diclorometano
	DIAD	diazodicarboxilato de diisopropilo
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
15	DIEA	N,N'-diisopropil-N-etilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	Fm	9-fluorenilmetilo
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	<i>i</i>	iso
	Mmt	4-metoxitritilo
	Mob	<i>p</i> -metoxibencilo
25	MS	espectrometría de masa
	Orn	ornitina
	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi trispirrolidina-fosfonio
	<i>o</i> -NBS-Cl	cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo
30	OT	oxitocina
	Rt	tiempo de retención
	<i>t</i>	tert
	TFA	ácido trifluoroacético
35	TIS	triisopropilsilano
	TMOF	trimetilortoformiato
	TPP	trifenilfosfina
	Trt	tritilo
	VT	vasotocina, [Ile <sup>3</sup> ]-vasopresina
40	Z	benciloxicarbonilo

A menos que se especifique de otra manera se usaron L-aminoácidos, y se atiende a la terminología convencional de aminoácidos.

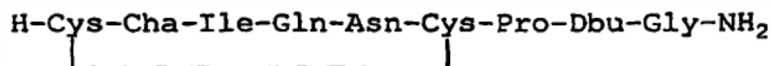
Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición ácida, por ejemplo, una sal formada por reacción con ácidos halhídricos, tal como ácido clorhídrico, y ácidos minerales tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, así como ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos sulfónicos o carboxílicos, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido *p*-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico.

En formas de realización preferidas R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son H. Es especialmente preferido que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> sean H.

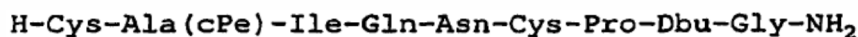
También es preferido que *n* sea 1 o 2. Alquilo se selecciona típicamente de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *t*-butilo e *i*-amilo.

X se selecciona preferiblemente de ciclopentilo y ciclohexilo.

En la forma de realización más preferida, dicho compuesto que tiene la fórmula (I) se selecciona de un grupo que consiste en:



(Cmpto. 1)

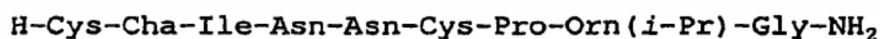


(Cmpto. 2)



5 (Cmpto. 3)

y



10 (Cmpto. 4)

El número entre paréntesis indica el compuesto como se denomina en lo siguiente.

15 Además la presente invención se refiere a un compuesto como se ha mostrado anteriormente para su uso como un fármaco.

20 Según esto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha mostrado anteriormente como principio activo junto con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.

25 La composición farmacéutica se puede adaptar para la administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, yugal, sublingual, o subcutánea o para la administración a través del aparato respiratorio, por ejemplo, en forma de un aerosol o un polvo fino suspendido en el aire. Por tanto, la composición puede, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, micropartículas, gránulos, jarabes, suspensiones, soluciones, parches transdérmicos o supositorios.

Se debe advertir que la composición según la presente invención puede incluir opcionalmente dos o más de los compuestos esbozados anteriormente.

30 La presente composición farmacéutica puede comprender opcionalmente, por ejemplo, al menos un aditivo adicional seleccionado de un agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente saborizante, conservante, colorante y cualquier mezcla de los mismos. Se encuentran ejemplos de tales y otros aditivos en "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Ed. A.H. Kibbe, 3ª Ed., American Pharmaceutical Association, EE UU y Pharmaceutical Press RU, 2000.

35 La presente composición farmacéutica se adapta lo más preferiblemente para la administración parenteral. Puede comprender una preparación acuosa estéril de los compuestos de la invención preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Esta preparación acuosa se puede formular según métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Ilustrativa de una preparación producida de tal manera convencional es la formulación acuosa, Remestype® (terlipresina). La preparación también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica son diluyentes aceptables ejemplares. Se pueden emplear aceites no volátiles, estériles como un solvente o medio de suspensión. También se pueden usar aceites no volátiles suaves, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, tal como ácido oleico.

45 Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto como se ha esbozado anteriormente para la producción de un medicamento para el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, VEH, SHR, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de varias enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas.

55 En otra forma de realización la invención se refiere al compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, VEH, SHR, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de varias enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas, en donde dicho método comprende la administración a un paciente animal, incluyendo un ser humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se ha esbozado anteriormente.

La dosis típica de los compuestos según la presente invención varía dentro de un amplio intervalo y dependerá de varios factores tal como las necesidades individuales de cada paciente y la vía de administración. La dosis administrada por infusión generalmente está en el intervalo de 0,01-200 µg/kg de peso corporal por hora. Un médico experto en la materia será capaz de optimizar la dosis a la situación a mano.

#### 5 Experimental (síntesis)

Los derivados de aminoácidos y las resinas se compraron de suministradores comerciales (Novabiochem, Bachem, Peptide International y Pep Tech Corporation). Otros productos químicos y solventes fueron suministrados por Sigma-Aldrich, Fisher Scientific y VWR.

Los compuestos en el presente documento se sintetizaron por métodos estándar en química de péptidos en fase sólida que utiliza metodología tanto Fmoc como Boc. A menos que se estipule de otra manera, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. Además de las referencias citadas anteriormente, la siguiente bibliografía de referencias estándar proporciona orientación adicional sobre la organización experimental general, así como sobre la disponibilidad de materiales de partida y reactivos requeridos:

Kates, S.A., Albericio, F., Eds., Solid Phase Synthesis. A Practical Guide, Marcel Dekker, Nueva York, Basilea, 2000; Stewart, J.M., Young, J.D. Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 22498-22505; y Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2149-2154.

La pureza del péptido sintetizado se puede determinar por HPLC de fase reversa analítica. La integridad estructural de los péptidos se puede confirmar usando análisis de aminoácidos y espectrometría de masas de electrospray.

Los péptidos sintetizados por metodología Fmoc se cortaron con una solución de TFA/TIS/H<sub>2</sub>O 96/2/2 (v/v/v), y el corte en la metodología Boc se alcanzó con solución de HF al 90%/anisol al 10% (v/v). La formación de puentes disulfuro (anillo) se alcanzó por oxidación de los péptidos lineales disueltos en TFA al 10% (ac) con yodo. Los péptidos se purificaron mediante HPLC preparativa en tampones de fosfato de trietilamonio (ac). Los compuestos se convirtieron por último a sales acetato usando metodología de HPLC convencional. Las fracciones con una pureza que superba el 97% se juntaron y liofilizaron.

Síntesis de péptidos con cadena lateral alquilada en la posición no. 8 (por ejemplo, compuesto 4):

Los péptidos se ensamblaron con metodología Fmoc. El residuo diaminoácido en posición no. 8 se introdujo con un grupo protector lábil a ácido (es decir, eliminable con una solución que contenía TFA al 1-2%), tal como metoxitritilo (Mmt; véase, Barlos, K. et al. en Peptides 1992, Schneider, C.H., Eberle, A.N., Eds., ESCOM Science Publishers B.V., 1993, pp. 283-284). El péptido unido a la resina se trató con una solución de DCM/TIS/TFA 93/5/2 (v/v/v) para la eliminación del grupo Mmt. La alquilación reductora con acetona/NaBH(OAc)<sub>3</sub> proporcionó el N-isopropilpéptido.

Para evitar la N,N-dialquilación indeseable en la alquilación reductora en el procedimiento anterior, que se puede producir cuando se usan alquilaldehídos de cadena lineal, se desarrolló una alternativa, en donde después de la eliminación de Mmt el grupo amino primero se derivó con cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (o-NBS-Cl; véase, Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 6373-6374). La sulfonamida resultante se alquiló después con un alcohol apropiado en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales, típicamente utilizando TPP/DIAD en 1,2-dimetoxietano (Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1-28). El grupo o-NBS-Cl se eliminó posteriormente con tiofenolato de potasio al 5% en DMF, después de lo cual el péptido se cortó de la resina.

Síntesis de péptidos con cadena lateral N-alquilada en la posición no. 4:

Los péptidos se ensamblaron con metodología Boc. El residuo en posición no. 4 se introdujo en la secuencia como Boc-Asp(O<sup>t</sup>Pr)-OH. Después del ensamblaje del péptido completo la protección de la cadena lateral se eliminó con piperidina al 30% en DMF. El grupo carboxílico libre resultante se convirtió a la amida deseada por acoplamiento con una amina apropiada mediado por PyBOP o BOP/DIEA. El grupo Boc N-terminal se eliminó después, seguido por el corte con HF, ciclación y purificación por HPLC.

La tabla 1 enumera los compuestos preparados por el procedimiento anterior junto con la CE<sub>50</sub> (concentración eficaz mediana) determinada (véase, posteriormente) expresada en nanomol/l. R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son H para todos los compuestos excepto para el compuesto 4, donde R<sub>6</sub> es isopropilo en lugar de H. Para los compuestos enumerados m es 1, excepto donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son parte de una estructura alicíclica (formada junto con el carbono α del aminoácido en posición no. 2) ejemplificado aquí como 1,1-ciclobutilo.

Tabla 1. Compuestos preparados con la fórmula (I)

Sustituyente		X	n	p	CE <sub>50</sub>	Indicado
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>					
H	CH <sub>2</sub> X	ciclohexilo	2	2	0,27	compuesto 1
H	CH <sub>2</sub> X	ciclopentilo	2	2	0,80	compuesto 2
1,1-ciclobutilo		-	2	2	0,94	compuesto 3
H	CH <sub>2</sub> X	<i>t</i> -butilo	2	2	10,7	compuesto 5
H	CH <sub>2</sub> X	<i>i</i> -propilo	2	2	12,0	compuesto 6
1,1-ciclobutilo		-	1	3	7,93	compuesto 7
H	CH <sub>2</sub> X	ciclopentilo	1	3	7,70	compuesto 8
H	CH <sub>2</sub> X	ciclohexilo	1	3	0,75	compuesto 4
1,1-ciclobutilo		-	1	2	14,8	compuesto 9
H	CH <sub>2</sub> X	ciclopentilo	1	2	17,8	compuesto 10
H	CH <sub>2</sub> X	ciclohexilo	1	3	9,93	compuesto 11
H	CH <sub>2</sub> X	ciclohexilo	1	2	2,28	compuesto 12
N/A					82,1	terlipresina

Se proporcionan los siguientes ejemplos detallados para ilustrar adicionalmente la síntesis:

5 Compuesto 4; [Cha<sup>2</sup>, Asn<sup>4</sup>, Orn (*i*-Pr)<sup>8</sup>] VT:

Los derivados de aminoácidos usados fueron Boc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Cha-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Asn (Trt) -OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Orn (Mmt)-OH y Fmoc-Gly-OH. Se realizó la HPLC analítica en un cromatógrafo líquido Waters 600 usando una columna Vydac C18, 5μ, 4,6 x 250 mm a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se realizó la HPLC preparativa en un cromatógrafo líquido Waters 2000 usando un cartucho Prepack 47 x 300 mm a una velocidad de flujo de 100 ml/min. El análisis del compuesto final se realizó en un cromatógrafo líquido 1100 Agilent usando una columna Vydac C18, 5μ, 2,1 x 250 mm a una velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Los espectros de masa se registraron en un espectrómetro Finnigan MAT.

15 Se sintetizó la resina con péptido completamente protegido en un sintetizador de péptidos Applied Biosystems 9050 empezando de 0,4 g (0,1 mmol) de resina Tentagel-S-RAM (Peptides International). Se realizaron acoplamientos individuales mediados por DIC/HOBt con un exceso de 4 veces de derivados de aminoácidos. El grupo Fmoc se eliminó con piperidina al 20% en DMF. Tras completar la síntesis automatizada, la resina se transfirió a un recipiente de síntesis manual y se trató con solución de DCM/TIS/TFA 93/5/2 (v/v/v) (30 ml) durante 2 x 1,5 horas para la eliminación del grupo Mmt. La resina se lavó por completo con DCM y se resuspendió posteriormente en 15 ml de 1,2-diclorometano/TMOF 1:1 (v/v). A continuación se añadieron 0,2 ml de acetona seguido por 0,6 g de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. La suspensión se agitó durante la noche y la resina se lavó con metanol, DMF y DCM y se secó al vacío. La resina se trató después con 30 ml de solución de TFA/TIS/H<sub>2</sub>O 96/2/2 (v/v/v) durante 1,5 horas y se filtró. El filtrado se evaporó y el péptido lineal crudo se precipitó con éter dietílico. El precipitado se disolvió inmediatamente en 500 ml de TFA al 10% (ac), y el péptido se oxidó añadiendo I<sub>2</sub> 0,1 M en metanol a la solución magnéticamente agitada hasta que el color amarillo persistió. El exceso de yodo se redujo con ácido ascórbico. La mezcla de reacción se enfrió después con hielo picado y el pH se ajustó a aproximadamente 5 añadiendo amoniaco (ac) concentrado. La mezcla se cargó en una columna de HPLC y se purificó usando un tampón fosfato de trietilamonio con pH 5,2. El compuesto se eluyó con un gradiente de acetonitrilo. Las fracciones con una pureza que superaba el 97% se juntaron, y la solución resultante se diluyó con 2 volúmenes de agua. La solución se volvió a cargar en la columna que se lavó después con 2 l de acetato de amonio 0,1 M (ac) y se equilibró con ácido acético al 2% (ac). El compuesto se eluyó con un gradiente rápido (3%/min) de acetonitrilo. Las fracciones que contenían el producto deseado se juntaron y liofilizaron. Se obtuvieron 20,7 mg (rendimiento del 20%) de un polvo amorfo blanco. HPLC: Rt = 8,2 min, gradiente: 30 → 50% de B a lo largo de 20 min, flujo: 0,3 ml/min, t = 40°C, solvente A TFA al 0,01% (ac), solvente B CH<sub>3</sub>CN al 70%, TFA al 0,01% (ac); Pureza: 100%; MS (M+H<sup>+</sup>): esperada 1026,5, observada 1026,5.

Compuesto 3; [AcBuc<sup>2</sup>, Dbu<sup>8</sup>]VT:

40 Los derivados de aminoácidos usados fueron Boc-Cys(Mob)-OH, Boc-AcBuc-OH, Boc-Ile-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Pro-OH, Boc-Dbu(Z)-OH sal de DCHA y Boc-Gly-OH, todos comprados de Novabiochem y Bachem. Las operaciones de HPLC y MS se realizaron como en la síntesis del compuesto 4.

45 La resina con péptido completamente protegido se sintetizó manualmente empezando de 0,6 g (0,4 mmol) de resina 4-metil-benchidrilamina (Novabiochem). Se emplearon acoplamientos individuales mediados por DCC, PyBOP o DIC/HOBt con exceso de 2,5 veces de derivados de aminoácidos. El grupo BOC se eliminó con TFA al 50% en DCM que contenía el 1% de *m*-cresol. La resina terminada se lavó con metanol DMF y DCM y se secó al vacío. El péptido se cortó de la resina usando 30 ml de HF anhídrido que contenía 3 ml de anisol a 0°C durante 90 minutos. El HF se evaporó, y el péptido lineal crudo se lavó con éter dietílico. El péptido se disolvió inmediatamente en 200 ml de acetonitrilo al 25%/TFA al 10% (ac) y se oxidó como se ha descrito anteriormente. La mezcla resultante se cargó

5 directamente en una columna de HPLC y se purificó usando tampón fosfato de trietilamonio a pH 2,3. A menos que se estipule de otra manera los pasos posteriores fueron idénticos al procedimiento para el compuesto 4. Se obtuvieron 80,6 mg (rendimiento del 22%) de polvo amorfo blanco. HPLC: Rt = 7,3 min, gradiente: 20 → 40% de B a lo largo de 20 min, flujo: 0,3 ml/min, t = 40°C, solvente A TFA al 0,01% (ac), solvente B CH<sub>3</sub>CN al 70%, TFA al 0,01% (ac); Pureza: 99,6%; MS (M+H<sup>+</sup>): esperada 928,4, observada 928,3.

Los otros compuestos se prepararon por variación análoga de estos procedimientos sintéticos.

#### 10 Experimental (ensayo biológico)

10 Ensayo de receptor *in vitro*:

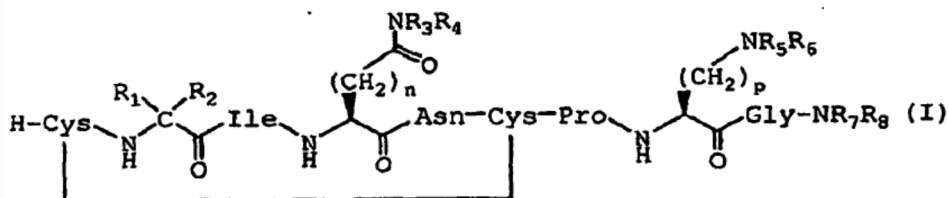
15 Se determinó la actividad agonista de compuestos en el receptor hV1a en un ensayo indicador transcripcional transfectando transitoriamente un ADN de expresión del receptor hV1a en células HEK-293 junto con un ADN indicador que contiene elementos del promotor que responde a calcio intracelular regulando la expresión de la luciferasa de luciérnaga. Véase, Boss, V., Talpade, D.J., Murphy, T.J. J. Biol. Chem. 3 de mayo, 1996; 271(18), 10429-10432 para orientación adicional en este ensayo. Las células se expusieron a diluciones en serie de los compuestos diluidos 10 veces por dosis durante 5 horas, seguido por la lisis de las células, la determinación de la actividad luciferasa, y la determinación de las eficacias y valores de CE<sub>50</sub> de los compuestos mediante una regresión no lineal. Se usó arginina-vasopresina (AVP) como el control interno en cada experimento (CE<sub>50</sub> = 0,21 nM), y se probaron los compuestos en al menos tres experimentos independientes.

20 Los resultados de los ensayos *in vitro* se representan en la tabla 1 anteriormente, incluyendo los resultados para terlipresina. El valor de CE<sub>50</sub> dado es la media geométrica expresada en nanomol/l (nM).

25

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



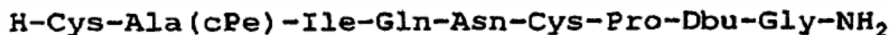
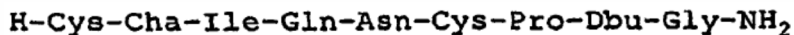
5

en donde:

- 10  $R_1$  se selecciona de H y parte de una estructura de ciclobutilo;  
 $R_2$  se selecciona de  $(\text{CH}_2)_m\text{-X}$  y parte de dicha estructura de ciclobutilo;  
 $m$  se selecciona de 0, 1, 2 y 3;  
 $n$  se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;  
 $p$  se selecciona de 2, 3 y 4;  
cuando  $R_1$  es H,  $R_2$  es  $(\text{CH}_2)_m\text{-X}$ ,  
15 cuando  $R_1$  no es H,  $R_1$  y  $R_2$  junto con el átomo de carbono  $\alpha$  al que están unidos forman dicha estructura de ciclobutilo:

- cuando  $m$  es 0, 2 o 3, X se selecciona de ciclopentilo o ciclohexilo;  
cuando  $m$  es 1, X se selecciona de ciclopentilo, ciclohexilo, isopropilo y tert-butilo;  
20 dicha estructura de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente tienen al menos un sustituyente alquilo, O-alquilo o hidroxilo;  
 $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$  y  $R_8$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, OH, O-alquilo y OC(O)-alquilo;  
alquilo se selecciona de alquilo lineal de  $\text{C}_{1-6}$  o de cadena ramificada de  $\text{C}_{4-8}$  y opcionalmente tiene al menos  
25 un sustituyente hidroxilo; y  
solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde  $R_7$  y  $R_8$  son H.  
30 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde  $R_3$  y  $R_4$  son H.  
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde  $n$  es 1 o 2.  
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el alquilo se selecciona de metilo, etilo,  
35  $n$ -propilo,  $i$ -propilo,  $t$ -butilo e  $i$ -amilo.  
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:



40 y



en donde Ala(cPe) es ciclopentilalanina y AcBuc es ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico.

45



7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso como un fármaco.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como principio activo junto con un adyuvante, diluyente o soporte farmacéuticamente aceptable.
- 5 9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la producción de un medicamento para el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, varices esofágicas hemorrágicas, síndrome hepatorenal, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de varias enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas.
- 10 10. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, varices esofágicas hemorrágicas, síndrome hepatorenal, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de varias enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas.
- 15