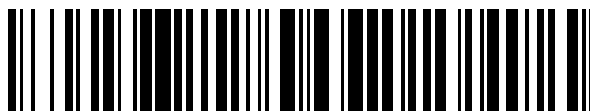


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 929**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2014 PCT/EP2014/067264**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15024819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2014 E 14750486 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3035939**

54 Título: **Antagonistas de V1a para tratar trastornos del sueño por desplazamiento de fase**

30 Prioridad:

19.08.2013 EP 13180836

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

17.11.2020

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**SCHNIDER, PATRICK y
GRUNDSCHOBEN, CHRISTOPHE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 793 929 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

Antagonistas de V1a para tratar trastornos del sueño por desplazamiento de fase

5 **Sumario**

La presente invención se refiere a un nuevo uso médico para determinados compuestos químicos y composiciones farmacéuticas que los contienen. La invención se refiere a compuestos que son antagonistas de V1a para tratar trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en particular desfase horario. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño por desplazamiento de fase que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Técnica anterior

15 El núcleo supraquiasmático (SCN) es el reloj endógeno del cuerpo que regula la ritmicidad circadiana y es conocido por ser rico en neuronas vasopresinérgicas (Kalsbeek *et al.* 2010)¹, que producen y liberan vasopresina con un ritmo circadiano de 24 h (Schwartz *et al.* 1983)². No se pudo demostrar un efecto regulador importante de la vasopresina sobre el ritmo circadiano por la técnica anterior. La rata Brattleboro, una raza de rata que carece naturalmente de vasopresina debido a una mutación puntual, no tiene ningún defecto obvio en su ritmo circadiano (Groblewski *et al.* 1981)³. La inyección de vasopresina directamente en el SCN del hámster no tuvo efecto sobre el desplazamiento de fase circadiana (Albers *et al.* 1984)⁴. Por el contrario, la vasopresina puede modular el reloj circadiano de modo más sutil. Las ratas Brattleboro carentes de vasopresina no responden a un avance de fase de 6 h del período de luz-oscuridad, sino que permanecen sincronizadas a la presentación de alimento (Murphy *et al.* 1998)⁵, al contrario que con ratas normales, que responden tanto al nuevo ritmo de luz-oscuridad como a la presentación de alimento.

25 Más específicamente, se demostró que el receptor de vasopresina V1a tiene una función moduladora en el comportamiento circadiano estudiando ratones con V1a inactivado (KO). Los ratones con V1a KO se comportan normalmente bajo un ciclo de luz-oscuridad de 12 h-12 h normal, pero en ausencia de luz (condiciones de oscuridad-oscuridad) estos ratones muestran una pérdida gradual del ritmo circadiano caracterizado por una expansión del período activo. No obstante, todavía responden normalmente a desplazamientos de fase inducidos por una breve exposición a la luz durante la fase de oscuridad (Li *et al.* 2009)⁶.

35 Se descubrió sorprendentemente que la administración de una dosis individual de un antagonista de molécula pequeña V1a a ratones normales antes de un desplazamiento de fase de 6 h (avance de 6 h de la fase de luz) induce un reencarrilamiento significativamente más rápido al nuevo ciclo de luz-oscuridad que los ratones tratados con vehículo. Más específicamente, un antagonista de V1a selectivo.

40 Este hallazgo es contrario a la enseñanza de la técnica anterior, donde el tratamiento con melatonina para acelerar el reencarrilamiento después de un desplazamiento de fase, solo es eficaz después de la administración diaria durante 3 días después del avance de fase (Dubocovich *et al.* 2005)⁷.

La falta de sueño puede dar lugar a numerosos problemas de salud incluyendo ansiedad, depresión, irritabilidad, afectación de las interacciones sociales y coordinación psicomotora y similares.

45 El documento WO 2013/176220⁸ describe agentes reguladores del ritmo circadiano que comprenden un inhibidor que puede inhibir los receptores de vasopresina V1a y V1b.

50 Se han descrito antagonistas de V1a en la técnica anterior, por ejemplo, en los documentos EP 0382185, EP 0526348, WO 94/01113, WO 94/18975, WO 95/06035, WO 96/22292, WO 96/22293, WO 97/49707, WO 97/49708, WO 98/24430, WO 99/37637, WO 99/44613, WO 99/55340, WO 99/65525, WO 00/029405, WO 00/066117, WO 01/058880, WO 01/066109, WO 02/002531, WO 02/044179, WO 02/055514, WO 03/031407, WO 03/037901, WO 03/042181, WO 04/074291, WO 04/108138, WO 2005/039565, WO 2005/063754, WO 2006/020491, WO 2006/021213, WO 2006/051851, WO 2006/058705, WO 2006/102283, WO 2006/102308, WO 2007/006688, WO 2007/009906, WO 2007/014851, WO 2007/039438, WO 2007/077122, WO 2007/109615, WO 2008/068159, WO 2008/068183, WO 2008/068184, WO 2008/068185, WO 2008/077810, WO 2008/077811, WO 2008/080842, WO 2008/080844, WO 2008/084005, WO 2010/057795, WO 2010/060836, WO 2011/120877, WO 2011/128265, WO 2011/131596, WO 2011/134877, WO 2011/141396, WO 2012/003436, WO 2012/042534, WO 2013/045373, WO 2013/050334⁹, etc.

60 **Descripción detallada de la invención**

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independientemente de que los términos en cuestión aparezcan solos o en combinación con otros grupos.

El término "trastornos del sueño por desplazamiento de fase" resume las condiciones clasificadas como problemas en el ritmo circadiano, es decir, los ciclos de aproximadamente 24 horas que se generan por un organismo, por ejemplo, un ser humano.

5 Los trastornos del sueño por desplazamiento de fase incluyen, pero no se limitan a, trastornos transitorios como desfase horario o un horario de sueño cambiado debido al trabajo, responsabilidades sociales o enfermedad, así como trastornos crónicos como síndrome de retraso de fase de sueño (DSPS), tipo de retraso de fase de sueño (DSPT), síndrome de avance de fase de sueño (ASPS) y ciclo de sueño-vigilia irregular.

10 El término "antagonista de V1a" se refiere a antagonistas del subtipo de receptor de vasopresina V1a. Los ejemplos incluyen OPC-21268, OPC-31260, OPC-41061, VPA-985, SR-49059, SR-121463, VP-343, FR-161282, CI-1025, SRX-251, SRX-246, JNJ-17158063, FE-202158, VT-913, LY307174, Org-52186, PF-184563, YM-218, 1-((2*R*,3*S*)-5-cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-il)carbonil)-L-prolinamida, [6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]indol-3-il]-espiro[1*H*-isobenzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il-metanona, 8-cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4*H*-2,3,5,10*b*-tetraaza-benzo[e]azuleno, trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina y similares. El término "antagonista de V1a selectivo" se refiere a la selectividad del subtipo de receptor V1a sobre V1b. Un ejemplo es trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo hidrocarburo saturado, es decir, alifático, que incluye una cadena de carbono lineal o ramificada. Si no se especifica adicionalmente, grupos "alquilo" indican grupos con de 1 a 12 átomos de carbono, como "alquilo C₁₋₁₂". "Alquilo C₁₋₄" indica grupos alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono y "alquilo C₁₋₇" indica grupos alquilo con de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos para "alquilo" son metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y similares. Son preferentes metilo e *i*-propilo.

25 El término "alcoxi", solo o en combinación con otros grupos, indica un grupo -O-R' en el que R' es alquilo como se define anteriormente. "alcoxi C₁₋₁₂" indica grupos alcoxi con de 1 a 12 átomos de carbono, "alcoxi C₁₋₄" indica grupos alcoxi con de 1 a 4 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₇" indica grupos alcoxi con de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos para "alcoxi" son metoxi, etoxi, propoxi, *terc*-butoxi y similares. Es preferente metoxi.

30 El término "aromático" quiere decir la presencia de un sexteto de electrones en un anillo, de acuerdo con la regla de Hückel.

35 El término "ciano" indica el grupo -CN.

El término "hidroxi" indica el grupo -OH.

40 El término "halo" o "halógeno" indica cloro, yodo, fluoro y bromo. Son preferentes cloro y fluoro.

45 Los términos "halo-alquilo C_{1-n}" y "haloalquilo C_{1-n}", solo o en combinación con otros grupos, indican un grupo alquilo C_{1-n} como se define anteriormente, con de 1 a *n* átomos de carbono como se define en la memoria descriptiva, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno, preferentemente fluoro o cloro, lo más preferentemente fluoro. Los ejemplos de halo-alquilo C_{1-n} incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o *n*-hexilo sustituidos por uno o más átomos Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres fluoro o cloro, así como los grupos específicamente ilustrados por los ejemplos en el presente documento a continuación. Entre los grupos halo-alquilo C_{1-n} preferentes están difluoro- o trifluoro-metilo o -etilo así como -CF₃, -CH(CH₃)CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F.

50 El término "heterocicloalquilo", solo o en combinación con otros grupos, como se define en el presente documento, se refiere a un anillo saturado de 3 a 7 miembros o de 4 a 7 miembros monovalente que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S. El término "heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros", solo o en combinación con otros grupos, como se define en el presente documento se refiere a un anillo de 3 a 7 miembros monovalente que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S. El término "heterocicloalquilo de 4-7 miembros", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un anillo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S. Los ejemplos para los restos heterocicloalquilo son oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo o piperacinilo. Los heterocicloalquilo preferentes son oxetanilo y tetrahidrofuranilo. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

60 Los términos "heteroarilo", solos o en combinación con otros grupos, se refieren a un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros aromático monovalente ("heteroarilo de 5 o 6 miembros") que contiene uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos del anillo restantes C. Son preferentes los heteroarilo de 6 miembros. Los ejemplos para los restos heteroarilo incluyen pero no se limitan a piridinilo, pirimidinilo o piracinilo. Es preferente piridinilo.

65

El término "arilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico. Los arilos particulares son fenilo o naftilo. El arilo puede estar no sustituido o sustituido como se describe en el presente documento.

5 Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquilo C₃₋₇", solos o en combinación con otros grupos, se refieren a un anillo de carbono de 3 a 7 miembros, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 El término "oxo" cuando hace referencia a sustituyentes en heterocicloalquilo quiere decir que un átomo de oxígeno se une al anillo heterocicloalquilo. De este modo, el "oxo" puede reemplazar dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono, o bien simplemente puede estar unido a azufre, de modo que el azufre existe en forma oxidada, es decir, que portando uno o dos oxígenos como el grupo –SO₂.

15 Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" quiere decir de un sustituyente al mayor número posible de sustitución, es decir, del reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. De este modo, son preferentes uno, dos o tres sustituyentes. Incluso más preferentes son uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

20 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados.

25 Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refieren a vehículos y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación. Una formulación de este tipo es una formulación en forma farmacéuticamente aceptable.

30 El término "profármaco" se refiere a un derivado estructural de un fármaco que se debe transformar químicamente dentro del cuerpo en el fármaco para ejercer su acción farmacológica o terapéutica (véase Patrick¹⁰ o Ganellin *et al.*¹¹).

35 El término "composición farmacéutica" engloba un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinar ingredientes específicos en cantidades específicas. En particular, engloba un producto que comprende uno o más ingredientes activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes.

40 "Cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico especialista o veterinario, y otros factores.

45 El término "como se define en el presente documento" y "como se describe en el presente documento" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como, las definiciones particulares, más particulares y las más particulares, si las hay.

50 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química quieren decir añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado necesariamente puede no resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente da lugar a la formación del producto indicado y/o deseado. El tratamiento incluye el tratamiento profiláctico así como el alivio agudo de los síntomas.

55 El término "aromático" indica la idea convencional de aromaticidad como se define en la literatura, en particular, en la IUPAC¹².

60 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" indica cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que no es tóxico tal como disgregantes, aglutinantes, rellenos, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos.

65 Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos se pueden obtener por procedimientos estándar conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar normalmente por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula (I) en una

sal farmacéuticamente aceptable con una base se puede llevar a cabo por tratamiento de un compuesto de este tipo con una base de este tipo. Un procedimiento posible para formar una sal de este tipo es, por ejemplo, por adición de 1/n equivalentes de una sal básica tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = catión de metal o amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y retirada del disolvente por evaporación o liofilización.

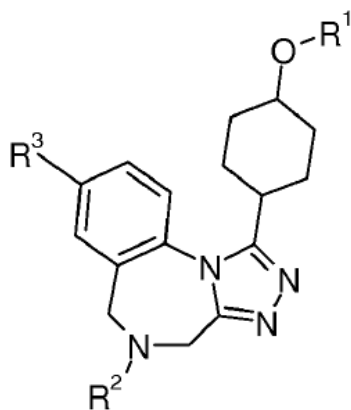
La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en la prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el trastorno del sueño por desplazamiento de fase es desfase horario.

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I.



en la que

R^1 es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A,

R^2 es

- H,
- alquilo C_{1-12} , no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C_{1-12} ,
- $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A,
- $-(CH_2)_r-NR^iR^{ii}$,
- $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , en el que alquilo C_{1-12} está no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C_{1-12} ,
- $-C(O)(CH_2)_qOC(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
- $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$,
- $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} , en el que alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C_{1-12} ,
- $S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o
- $-S(O)_2NR^iR^{ii}$,

R^i y R^{ii} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-12} , o forman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de B,

q es 1, 2, 3 o 4,

r es 2, 3 o 4,

A es halo, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , o alcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} , o hidroxialquilo C_{1-7} ,

B es oxo, halo, OH, alquilo C_{1-7} o alcoxi C_{1-7} ,

R^3 es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo para su uso en la prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el trastorno del sueño por desplazamiento de fase es desfase horario.

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que R^1 es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico, o un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o bicíclico aromático de 9 o 10 miembros monovalente que contiene de uno a cuatro heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos de anillo restantes C, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A; y A es halo, ciano, OH, alquilo C_{1-7} , halo-alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} , halo-alcoxi C_{1-7} o hidroxialquilo C_{1-7} .

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo mono-aromático.

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es piridinilo.

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R^2 es

- H,
- alquilo C_{1-12} , no sustituido o sustituido con uno o más OH,
- $-(CH_2)_q-R^a$, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- $-C(O)$ -alquilo C_{1-12} ,
- $-C(O)(CH_2)_qNR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-12} , preferentemente alquilo C_{1-12} , y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- $-C(O)O$ -alquilo C_{1-12} ,
- $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-12} , o
- $-S(O)_2NR^iR^{ii}$, en el que R^i y R^{ii} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-12} , preferentemente alquilo C_{1-12} .

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en el que R² es metilo.

5 Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en el que R³ es Cl.

10 Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

15 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico, clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

20 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,

trans-8-cloro-5-metanesulfonyl-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

25 trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,

trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,

30 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,

35 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-fluoro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

trans-8-fluoro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

40 éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,

cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

45 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,

clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

50 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo,

55 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

60 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,

trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

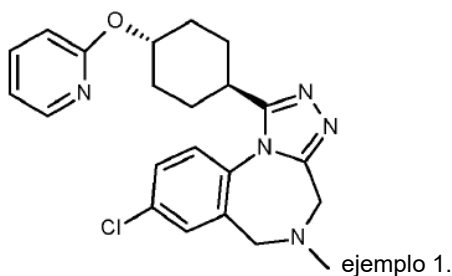
éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,

65 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 5 trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 10 clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 15 éster *terc*-butílico del ácido trans-1-[4-(3-*terc*-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 20 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e] azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 25 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
- 30 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-o-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 35 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 40 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 45 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 50 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 55 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 60 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 65 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

- clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo [e]azuleno,
- 5 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 10 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piracin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 15 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piracin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 20 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 25 éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 30 éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 35 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 40 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
- 45 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2.3.5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 50 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-(2-fluoro-etil)-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 55 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, y
- 60 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

Un modo de realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es



- 5 La solicitud divulga un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento.
- 10 La solicitud divulga un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de V1a.
- 15 La solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a en una forma farmacéuticamente aceptable.
- 20 La solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento en una forma farmacéuticamente aceptable.
- 25 La solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento en una forma farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- 30 La solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a en una forma farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- 35 La solicitud divulga un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- 40 La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo de fórmula I como se describe en el presente documento, que es el ejemplo 1 para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- 45 La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo de fórmula I como se describe en el presente documento, que es el ejemplo 1 para su uso en el tratamiento y/o prevención del desfase horario.
- 50 La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- 55 La solicitud divulga un antagonista de V1a para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- La solicitud divulga un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo de fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- La solicitud divulga un antagonista de V1a selectivo de fórmula I como se describe en el presente documento para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.
- La solicitud divulga el uso de un antagonista de V1a para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

La solicitud divulga el uso de un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase.

Composición farmacéutica

Un compuesto de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

Un compuesto de fórmulas I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., como dichos excipientes, por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc. Los excipientes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmulas I debería ser apropiada, aunque el límite superior anterior también se puede exceder cuando sea necesario.

Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son, pero no se limitan a:

Ejemplo A

Se fabrican comprimidos de la siguiente composición de manera normal:

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Tabla 1: posible composición de comprimido

Procedimiento de fabricación

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Tabla 2: posible composición de ingredientes de cápsula

5 *Procedimiento de fabricación*

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Rellenar en una cápsula adecuada.

10

Un compuesto de fórmula I - III, lactosa y almidón de maíz se mezclan en primer lugar en una mezcladora y a continuación en una máquina desmenuzadora. La mezcla se devuelve a la mezcladora; el talco se añade a la misma y se mezcla exhaustivamente. La mezcla se llena por máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

15

Ejemplo B-2

20 Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de fórmula I	5
Cera amarilla	8
Aceite de soja hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soja	110
Total	165

Tabla 3: posible composición de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

25

ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0,4
Óxido de hierro amarillo	1,1
Total	116,5

Tabla 4: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

30

Un compuesto de fórmula I se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se llena en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda llenas se tratan de acuerdo con los procedimientos normales.

35 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

ingrediente	mg/sup.
Compuesto de fórmula I	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

Tabla 5: posible composición de supositorio

Procedimiento de fabricación

La masa de supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla exhaustivamente y se enfría hasta 45 °C. Tras esto, el compuesto de fórmula I en polvo fino se le añade y se agita hasta que se ha dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorios de tamaño adecuado, se deja enfriar; a continuación los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o lámina metálica.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la siguiente composición:

ingrediente	mg/solución inyectable.
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Tabla 6: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

Un compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (parte). El pH se ajusta hasta 5,0 por ácido acético. El volumen se ajusta hasta 1,0 ml por adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se llena en viales usando excedente apropiado y se esteriliza.

Ejemplo E

Se fabrican sobres de la siguiente composición:

ingrediente	mg/sobre
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetilcelulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Tabla 7: posible composición de sobre

Procedimiento de fabricación

Un compuesto de fórmula I se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se carga en sobres.

Ejemplos**1) Material y procedimientos**

En todos los estudios descritos a continuación, se usaron ratones macho C57BL/6J jóvenes adultos (4 semanas de edad al comienzo de los experimentos). Los animales se expusieron a un ciclo de luz-oscuridad (LD) 12:12 (luces encendidas de 8 h a 20 h hora geográfica; intensidad de luz a 200 lux; durante el período de oscuridad luz tenue roja de 5 lux) en jaulas individuales con comida y agua a voluntad y temperatura (22 ± 1 °C) y humedad ($55 \% \pm 5 \%$) controladas. El ciclo LD se representó como tiempos *zeitgeber* (ZT) donde ZT0 representa las luces encendidas y ZT12 las luces apagadas. Cuando los animales se expusieron a condiciones de oscuridad constante (DD), se usaron tiempos circadianos (CT) como referencias de punto de tiempo, donde CT12 corresponde al inicio de actividad.

Caracterización de respuestas circadianas de comportamiento al antagonista de V1a específico trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1) en ratones (ZT12 y ZT0)

Se evaluó si existe un margen de fase de sensibilidad para el antagonista del receptor V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1). Un grupo de animales se trató en 2 puntos temporales (uno durante el día y otro por la noche). Los animales se expusieron a condiciones del ciclo LD (al menos durante 10 días) para obtener un valor de referencia del ritmo de actividad locomotora. Se seleccionaron 4 grupos: (grupo 1) Manipulaciones simuladas, animales a los que se les introdujo la cánula en la cavidad bucal sin ningún suministro de solución; (grupo 2) vehículo y (grupos 2 y 3) administración del antagonista del receptor V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (dosis de 10 mg/kg y 30 mg/kg). Las administraciones se realizaron (por vía oral) en ZT/CT12 (luces apagadas/inicio de actividad; simulada, $n=5$; vehículo $n=5$; 10 mg/kg $n=5$; y 30 mg/kg $n=5$). después de la primera manipulación en ZT/CT12, los animales se expusieron de inmediato a condiciones DD y permanecieron al menos durante 10 días más para el análisis de comportamiento, y a continuación se reencarriló a un ciclo 12-12 LD, durante un mínimo de 10 días, para volverse a exponer a la segunda manipulación experimental en ZT/CT0 (luces encendidas/desviación de actividad; simulada, $n=3$; vehículo $n=3$; 10 mg/kg $n=5$; y 30 mg/kg $n=5$).

Caracterización de respuestas circadianas de comportamiento al antagonista de V1a específico trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1) en ratones (ZT18 y ZT6)

Se trató un nuevo grupo de animales en otros 2 puntos temporales diferentes del experimento previo; ZT/CT6 (6 h después de encender las luces/período de descanso medio; simulada, $n = 3$; vehículo $n = 4$; y 30 mg/kg $n = 5$) y ZT/CT18 (6 h después de apagar las luces/período de actividad media; simulada, $n = 3$; vehículo $n = 4$; y 30 mg/kg $n = 5$). Para este experimento (puntos temporales ZT/CT6 y ZT/CT18), se administró trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina solo a la dosis de 30 mg/kg. Por tanto, se seleccionaron 3 grupos: (grupo 1) manipulaciones simuladas, (grupo 2) administraciones de vehículo y (grupo 3) trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (30 mg/kg). después de las manipulaciones, los animales se expusieron de inmediato a condiciones DD y permanecieron al menos durante 10 días más para el análisis del comportamiento, y a continuación se reencarriló a un ciclo 12-12 LD durante un mínimo de 10 días.

Efectos del antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina sobre la sincronización de luz del reloj en ratones

Para evaluar los efectos del antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina sobre la sincronización de luz de los ritmos circadianos de comportamiento, se usó un protocolo de desfase horario de desplazamiento de fase de 6 h. Después de estar bajo un ciclo LD 12 h/12 h (durante al menos 10 días), se expuso a los ratones a un avance de fase de 6 h del ciclo luz-oscuridad (primera prueba de desfase horario, desplazamiento de avance) y a la administración de vehículo o 30 mg/kg del antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. El día del desplazamiento, el tiempo de luces apagadas se adelantó en fase en 6 h. Aquí se usaron tres grupos de animales: un grupo simulado (grupo 1, $n=3$), animales a los que se les introdujo la cánula en la cavidad bucal sin ningún suministro de solución; un grupo de vehículo (grupo 2, $n=4$), que recibieron vehículo y un grupo de 30 mg/kg de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (grupo 3, $n=5$). Todas las manipulaciones se realizaron en ZT6 (6 h después de encender las luces) en el último ciclo LD antes del avance de fase de 6 h.

En un segundo experimento, usando animales sin tratamiento previo, se evaluó una segunda prueba de desfase horario. Por tanto, usando un nuevo grupo de ratones macho, se sometieron a prueba los efectos de 30 mg/kg de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina sobre la resincronización a un avance de fase de 6 h del ciclo LD y a la administración de vehículo o 30 mg/kg del antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a ZT/CT6. De forma similar al experimento previo, se usaron tres grupos de animales: un grupo simulado (grupo 1, $n=3$), animales a los que se les introdujo la cánula en la cavidad bucal sin ningún suministro de solución; un grupo de vehículo (grupo 2, $n=4$), que recibieron vehículo y un grupo de 30 mg/kg de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (grupo 3, $n=5$).

Registro y análisis de comportamiento

Los ritmos de actividad locomotora se midieron usando detectores infrarrojos en la parte superior de las jaulas y/o ruedas. Los datos de actividad se mostraron como actogramas usando el programa ClockLab (Actimetrics, Evanston, IL, EE. UU.) y se analizaron los siguientes parámetros:

Desplazamientos de fase: Los desplazamientos de fase se midieron ajustando dos líneas de regresión a los inicios de actividad locomotora durante 10 días antes y 10 días después de la manipulación (ClockLab; Actimetrics, Evanston, IL, EE. UU.). Se usó un algoritmo informático para identificar el inicio del período principal de actividad locomotora

diaria (ClockLab). Los datos recopilados el día siguiente a la manipulación (simulada, administración de vehículo o fármaco) se excluyeron de los ajustes de línea para garantizar que la fase circadiana estuviera en estado estacionario. El desplazamiento de fase se definió como la diferencia (en horas) entre la línea previa al estímulo y la línea posterior al estímulo. La magnitud de los desplazamientos de fase se ajustó por regresión lineal a los inicios, considerando 10 ciclos antes (LD) y 10 ciclos después de la administración del compuesto cuando los animales se liberaron en oscuridad constante (DD; procedimiento de Aschoff tipo II para evaluar desplazamientos de fase; Mrosovsky, 1996b).

Periodo: Los periodos endógenos se determinaron por un análisis de periodograma X2 (ClockLab).

Alfa: También se calculó la duración del período activo (alfa) antes y después de los tratamientos. Para eso, usando el programa ClockLab, se determinaron tanto el inicio como la desviación de actividad (tanto en LD como en DD). La diferencia (en horas) entre estos dos puntos de referencia representa alfa o la duración del período de actividad. Los inicios y desviaciones de actividad se identificaron automáticamente usando el programa informático ClockLab.

Perfiles de actividad: Los datos de actividad se recogieron en periodos de 30 minutos y se representaron como formas de onda con un promedio de 6 h de actividad (día de administración del fármaco) de animales después de manipulaciones usando ClockLab. Se obtuvieron formas de onda promedio de actividad de grupo medio a partir de 6 h de actividad después de las manipulaciones de cada animal.

Reencarrilamiento (pruebas de desfase horario): Para el desplazamiento de fase de 6 h (protocolo de desfase horario), se cuantificó el número de días después del desplazamiento para el reencarrilamiento total, considerando tanto el inicio como la desviación de actividad. Los inicios y desviaciones de actividad se identificaron automáticamente usando el programa informático ClockLab. Por tanto, se consideró la resincronización completa a un nuevo ciclo LD, después de desplazamientos de fase de 6 horas del tiempo de luces apagadas, cuando tuvo lugar el inicio de actividad en el nuevo tiempo de luces apagadas \pm 30 minutos. Se calculó el número de días (ciclos transitorios) requerido para resincronizar para cada ratón. La velocidad de reencarrilamiento se evaluó calculando el inicio de actividad y el avance de la misma, en horas, diariamente. Para evaluar los efectos de las manipulaciones sobre la locomoción, se cuantificaron los cambios en la actividad locomotora de 0 a 6 h después de cada tratamiento en intervalos de 30 min (véase la determinación de perfiles de actividad).

Análisis estadístico

Los valores en todos los experimentos son medias \pm EEM. Las comparaciones estadísticas se realizaron usando el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) tanto para medidas independientes (desplazamientos de fase, período, reencarrilamiento) como medidas repetidas (perfiles de actividad, alfa) seguido de la prueba de Fisher (LSD) *post hoc*. El valor crítico de significación fue de $p < 0,05$ para todos los experimentos. Se usó el paquete estadístico Statistica (versión 8.0).

Resultados

Perfiles de desplazamiento de fase, periodo, alfa y actividad de ritmos circadianos de comportamiento para administraciones de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1) a ZT/CT12 y ZT/CTO

Para la primera parte del experimento a los dos puntos temporales sometidos a prueba, se usaron ZT/CT12 y ZT/CTO, dos dosis del antagonista del receptor V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

Las evaluaciones de desplazamientos de fase de comportamiento después de una única administración del antagonista de V1a a 10 mg/kg o 30 mg/kg no mostraron ningún efecto sobre la fase circadiana (ZT/CT12, $F_{3, 16} = 0,55$, $p = 0,65$; ZT/CTO, $F_{3, 12} = 0,14$, $p = 0,93$; figura 1).

No se midió ningún cambio de actividad locomotora significativa después de la administración del antagonista de V1a a 10 mg/kg o 30 mg/kg. Tampoco hubo cambios en el periodo endógeno de la actividad locomotora en animales tratados a ZT/CT12 y ZT/CTO (ZT/CT12, $F_{3, 16} = 0,4$, $p = 0,72$; ZT/CTO, $F_{3, 12} = 0,3$, $p = 0,8$; figura 2).

Mientras que los animales tratados a ZT/CT12 no mostraron cambios en alfa después del tratamiento (tiempo previo frente a posterior, $F_{1, 16} = 34,5$, $p = 0,00002$), no se observaron diferencias entre grupos (grupos, $F_{3, 16} = 0,08$, $p = 0,96$). Los ratones que recibieron el antagonista de V1a a ambas dosis 10 y 30 mg/kg a ZT/CTO también mostraron un incremento en alfa (tiempo previo frente a posterior, $F_{1, 12} = 81,8$, $p = 0,000001$). A pesar de los incrementos de alfa de casi 2 h en animales tratados con antagonista de V1a, este efecto no fue estadísticamente significativo ($F_{3, 12} = 1,48$, $p = 0,26$).

Perfiles de desplazamiento de fase, periodo, alfa y actividad de ritmos circadianos de comportamiento para administraciones de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1) a ZT/CT18 y ZT/CT6

Puesto que no se encontró ningún efecto sobre el desplazamiento de fase, periodo y alfa con la dosis de 10 mg/kg, para la segunda parte del experimento los animales recibieron solo el vehículo o la concentración de 30 mg/kg de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina a ZT/CT18 (periodo de actividad media) o ZT/CT6 (periodo de reposo medio).

Se trató a los animales a ZT/CT18 con una manipulación simulada, una administración de vehículo o una dosis de 30 mg/kg de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina. Las evaluaciones de los desplazamientos de fase de comportamiento después de una única administración del antagonista de V1a a 30 mg/kg no mostraron ningún efecto significativo sobre la fase circadiana a ZT/CT18 ($F_{2,9} = 0,13$, $p = 0,87$; ni a ZT/CT6 ($F_{2,9} = 0,96$, $p = 0,41$; figura 1).

El periodo endógeno de locomoción tampoco es significativamente diferente entre los grupos a ZT/CT18 y ZT/CT6 (ZT/CT18, $F_{2,9} = 0,1$, $p = 0,9$; ZT/CT6, $F_{2,9} = 3$, $p = 0,12$; figura 2).

Los animales tratados a ZT/CT18 o ZT/CT6 mostraron cambios en alfa después del tratamiento (ZT/CT18, tiempo previo frente a posterior, $F_{1,9} = 26,13$, $p = 0,0006$; ZT/CT6 tiempo previo frente a posterior, $F_{1,9} = 52,31$, $p = 0,00004$), sin embargo, no se observaron diferencias entre grupos (grupos ZT/CT18, $F_{2,9} = 1,35$, $p = 0,3$; ZT/CT6, $F_{2,9} = 2,4$, $p = 0,14$).

Reencarrilamiento de comportamiento al desplazamiento de fase de 6 h del ciclo LD: efectos de las administraciones de trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (ejemplo 1) (prueba de desfase horario 1)

Se demostró que el antagonista específico de V1a afecta a la sincronización de luz en animales expuestos a un protocolo de desplazamiento de fase experimental.

Por tanto, los animales (grupos simulado, vehículo y antagonista de V1a) expuestos a un avance de fase de 6 h del ciclo de luz-oscuridad se trataron con administraciones de control de vehículo o 30 mg/kg del antagonista de V1a en ZT6 (6 horas después de encender las luces) el último día del primer ciclo LD. Los animales del grupo simulado de control pasaron $5,66 \pm 0,27$ días hasta encarrilarse con el nuevo ciclo LD. Los animales que recibieron la administración de vehículo tardaron $5,75 \pm 0,54$ días en reencarrilarse con el nuevo ciclo LD. Por el contrario, los ratones que se trataron con 30 mg/kg del antagonista del receptor V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina tardaron solo $3,2 \pm 0,33$ días en mostrar un reencarrilamiento de comportamiento total después del desplazamiento de fase de 6 h. Este efecto fue estadísticamente significativo ($F_{2,9} = 10,1$, $p = 0,005$; figura 3). El inicio de actividad mostró un ajuste diario mucho más rápido al ciclo LD para los 5 primeros días después del desplazamiento en el grupo que recibió el antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina ($F_{2,9} = 25$, $p = 0,0002$). La actividad locomotora inducida por manipulaciones no fue significativamente diferente entre grupos ($F_{2,9} = 1,25$, $p = 0,32$).

El primer experimento se repitió en las mismas condiciones experimentales, pero usando nuevos ratones sin experimentación previa (ratones macho adultos jóvenes sin exposición previa a ningún tipo de manipulación).

Los animales sin experimentación previa del grupo simulado de control tardaron $5,33 \pm 0,88$ días en encarrilarse con el nuevo ciclo LD. Los animales que recibieron la administración de vehículo tardaron $5,5 \pm 0,64$ días en reencarrilarse con el nuevo ciclo LD. De forma similar al primer experimento de desplazamiento de fase, los ratones tratados con 30 mg/kg del antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina tardaron solo $3,4 \pm 0,24$ días en mostrar un reencarrilamiento de comportamiento total después del desplazamiento de fase de 6 h. Este efecto fue estadísticamente significativo ($F_{2,9} = 4,99$, $p = 0,03$; figura 4). El inicio de actividad mostró un ajuste diario mucho más rápido al ciclo LD para los 4 primeros días después del desplazamiento en el grupo tratado con el antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina ($F_{2,9} = 14$, $p = 0,001$).

Las tres manipulaciones experimentales (simulada, administraciones de vehículo y compuesto) indujeron un incremento en la locomoción que no fue significativamente diferente entre grupos ($F_{2,9} = 2,91$, $p = 0,10$).

Ambos experimentos indican que el antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina acelera el reencarrilamiento del reloj circadiano con un nuevo ciclo LD.

2) Materiales y procedimientos

Preparación de compuestos de prueba

El compuesto de prueba se disolvió inicialmente en DMSO a una concentración de 10 mM. Se realizaron posteriores diluciones en tampón de ensayo con una concentración final máxima de DMSO al 0,2 %.

Preparación de membrana de ensayo de unión a radioligando

Se expresaron independientemente vasopresina V_{1a} (humano: hV_{1a}; ratón: mV_{1a}), V_{1b} (humano: hV_{1b}) recombinante en células de riñón embrionario humano (HEK) usando transfección transitoria. Las membranas celulares que expresan los diversos receptores se prepararon homogeneizando (usando el homogeneizador Polytron) el sedimento de cultivo celular en tampón de lisis (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7,4 con inhibidores de proteasas), a continuación centrifugando la suspensión resultante a 500 g durante 20 min a 4 °C. El sobrenadante se recentrifugó posteriormente a 43.000 g durante 1 hora a 4 °C. El sedimento resultante se resuspendió en tampón de lisis y sacarosa al 10 %. La concentración de proteína se determinó y las membranas se alicuotaron y se almacenaron a -80 °C hasta su uso adicional.

Ensayos de unión a radioligando para evaluar la afinidad del compuesto de prueba por receptores de vasopresina de diferentes especies

Todos los ensayos de unión a radioligando se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos en presencia de radioligando ³H-AVP (vasopresina) 1 nM, y 10 concentraciones del compuesto de prueba (que varía de 27 μM-1 nM o 2,7 μM-0,1 nM para unión a hV_{1a}). Las diluciones del compuesto se realizaron usando una estación de trabajo de automatización de laboratorio Beckman Biomek 2000, en tampón de ensayo. La unión inespecífica se definió usando vasopresina fría 4,2 μM. Cada pocillo contenía proteína de membrana (concentraciones variables), 0,5 mg de perlas Ysi-poli-1-lisina SPA (solo para los ensayos de receptores humanos SPA no el ensayo de filtración de V_{1a} de ratón) en un volumen final de 200 μl de tampón A que contenía: Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 10 mM, cisteína 1 mM (pH 7,4). Todos los ensayos se realizaron por duplicado y se repitieron al menos dos veces. Las placas de ensayo se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación para receptores humanos (SPA) o la filtración para el receptor de ratón. Los ensayos de filtración se finalizaron por filtración rápida a vacío a través de filtros GF/C, empapados durante 5 min con tampón B que contenía Tris 50 mM, MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1 % (pH 7,4), seguido de 5 x 0,4 ml lavados de tampón B helado. Para ambas placas de SPA y filtración, el ligando unido se determinó usando un contador de centelleo Packard Topcount. Los experimentos de unión de saturación realizados para cada ensayo indicaron que se marcaba una única población homogénea de sitios de unión.

Cálculo de datos de unión a radioligando.

El valor CPM para cada duplicado de una concentración de compuesto competidor se promedió (y₁) a continuación se calculó el % de unión específica, $((y_1 - \text{no específica}) / (\text{unión total} - \text{no específica})) \times 100$. Se representaron gráficos con el % de unión específica usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa iterativamente los datos usando el algoritmo Levenburg Marquardt. La ecuación de análisis de competencia de sitio individual usada fue $y = A + ((B-A)/(1+(x/C)^P))$, donde y es el % de unión específica, A es el mínimo y, B es el máximo y, C es la CI₅₀, x es el log₁₀ de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (el coeficiente de Hill). De estas curvas se determinaron la CI₅₀ (concentración de inhibición para la que se desplazó un 50 % de unión específica del radioligando) y el coeficiente de Hill. La constante de afinidad (K_i) se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = (CI_{50}/I + ([L]/K_d))$, donde [L] es la concentración de radioligando y K_d es la constante de disociación de equilibrio del radioligando. K_i también se expresó logarítmicamente como pK_i.

Resultados

Tabla 1. Afinidad del ejemplo 1 en receptores V_{1a} humano y de ratón, y V_{1b} humano en ensayos de unión a radioligando

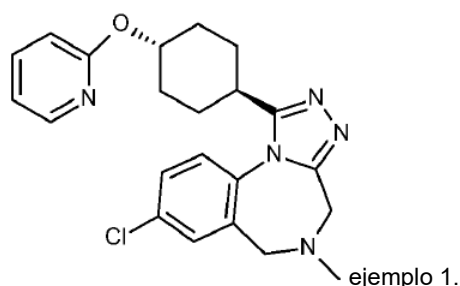
pK _i	V _{1a}	V _{1b}
Humano	9,11 ± 0,05 (5)	<4,5 (2)
Ratón	7,11 ± 0,009 (3)	n.t.

K _i [nM]	V _{1a}	V _{1b}
Humano	0,7 ± 0,1 (5)	>27.000 (2)
Ratón	77 + 2 (3)	n.t.

Los datos representan pK_i ± EEM (n) o K_i [nM] ± EEM (n), donde pK_i es -Log₁₀ de la constante de afinidad (K_i) [M], EEM el error estándar de la media, n el número de ensayos, (n.t. es no sometido a prueba).

Ejemplo 1:

trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno)



Los compuestos de fórmula I, en especial el ejemplo 1, se pueden preparar como se describe en la solicitud PCT WO2010/060836.

5

Figuras

Figura 1: (Superior) Actogramas representativos de actividad locomotora de los diferentes grupos tratados en ZT/CT12 (inicio de actividad) o ZT0/CT0 (desviación de actividad). Los puntos en los actogramas representan el tiempo de manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior indican el período de luz y oscuridad, respectivamente. (Medio) Media \pm EEM de desplazamientos de fase del ritmo de actividad locomotora de ratones tratados a ZT/CT12 (inicio de actividad; simulada, n=5; vehículo n=5; 10 mg/kg n=5; 30 mg/kg n=5) o ZT/CT0 (inicio de actividad; simulada, n=3; vehículo n=3; 10 mg/kg n=5; 30 mg/kg n=5). (Inferior) Valores medios (\pm EEM) de los desplazamientos de fase del ritmo de actividad locomotora de ratones (bajo las diferentes condiciones experimentales) tratados a ZT/CT18 (simulada, n=3; vehículo n=4; 30 mg/kg n=5) o ZT/CT6 (simulada, n=3; vehículo n=4; 30 mg/kg n=5).

Figura 2: Valores medios (\pm EEM) del periodo endógeno de actividad locomotora en ratones bajo condiciones de oscuridad constante después de cada tratamiento experimental a ZT/CT12 (inicio de actividad; simulada, n=5; vehículo n=5; 10 mg/kg n=5; 30 mg/kg n=5), ZT0/CT0 (inicio de actividad; simulada, n=3; vehículo n=3; 10 mg/kg n=5; 30 mg/kg n=5), ZT/CT18 (medianoche; simulada, n=3; vehículo n=4; 30 mg/kg n=5) y ZT/CT6 (mediodía; simulada, n=3; vehículo n=4; 30 mg/kg n=5).

Figura 3: (Superior) Actogramas representativos de la actividad locomotora de los diferentes grupos tratados a ZT/CT6 (periodo de reposo medio) y expuestos a un desplazamiento de avance de fase de 6 h del ciclo LD. Los puntos en los actogramas representan el tiempo de manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior e inferior indican el período de luz y oscuridad, respectivamente. (Medio) Tasa de reencarrilamiento (número de días) para mostrar una sincronización total al nuevo ciclo LD (simulada=3, vehículo n=4, 30 mg/kg n=5). La velocidad de encarrilamiento se evaluó diariamente. Del día 1 al 5 el grupo de 30 mg/kg tratado con el antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina mostró un reencarrilamiento significativamente más rápido.

Figura 4: (Superior) Actogramas representativos de la actividad locomotora de los diferentes grupos de ratones sin tratamiento previo tratados a ZT/CT6 (periodo de reposo medio) y expuestos a un desplazamiento de avance de fase de 6 h del ciclo LD. Los puntos en los actogramas representan el tiempo de manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior e inferior indican el de período luz y oscuridad, respectivamente. (Medio) Tasa de reencarrilamiento (número de días) para mostrar una sincronización total al nuevo ciclo LD (simulada=3, vehículo n=4, 30 mg/kg n=5). La velocidad de encarrilamiento se evaluó diariamente. Del día 1 al 4 el grupo de 30 mg/kg tratado con el antagonista de V1a trans-8-cloro-5-metil-1-(4-piridin-2-iloxiciclohexil)-4,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina mostró un reencarrilamiento significativamente más rápido.

¹ Kalsbeek, A., E. Fliers, M. A. Hofman, D. F. Swaab y R. M. Buijs. 2010. Vasopressin and the output of the hypothalamic biological clock. 9999

² Schwartz, W. J., R. J. Coleman y S. M. Reppert. 1983. A daily vasopressin rhythm in rat cerebrospinal fluid. Brain Res 263: 105-12

³ Groblewski, T. A., A. A. Nunez y R. M. Gold. 1981. Circadian rhythms in vasopressin deficient rats. Brain Res Bull 6: 125-30

⁴ Albers, H. E., C. F. Ferris, S. E. Leeman y B. D. Goldman. 1984. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. Science 223: 833-5

⁵ Murphy, H. M., C. H. Wideman y G. R. Nadzam. 1998. The role of vasopressin in modulating circadian rhythm responses to phase shifts. Peptides 19: 1191-208

⁶ Li, J. D., K. J. Burton, C. Zhang, S. B. Hu y Q. Y. Zhou. 2009. Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms

of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R824-30

5 ⁷ Dubocovich, M. L., R. L. Hudson, I. C. Sumaya, M. I. Masana y E. Manna. 2005. Effect of MT1 melatonin receptor deletion on melatonin-mediated phase shift of circadian rhythms in the C57BL/6 mouse. *Journal of Pineal Research* 39: 113-120

⁸ Documento WO WO 2013/176220

10 ⁹ Documentos EP 0382185, EP 0526348, WO 00/029405, WO 00/066117, WO 01/058880, WO 01/066109, WO
 02/002531, WO 02/044179, WO 02/055514, WO 03/031407, WO 03/037901, WO 03/042181, WO 04/074291, WO
 04/108138, WO 2005/039565, WO 2005/063754, WO 2006/020491, WO 2006/021213, WO 2006/051851, WO
 2006/058705, WO 2006/102283, WO 2006/102308, WO 2007/006688, WO 2007/009906, WO 2007/014851, WO
 2007/039438, WO 2007/077122, WO 2007/109615, WO 2008/068159, WO 2008/068183, WO 2008/068184, WO
 15 2008/068185, WO 2008/077810, WO 2008/077811, WO 2008/080842, WO 2008/080844, WO 2008/084005, WO
 2010/057795, WO 2010/060836, WO 2011/120877, WO 2011/128265, WO 2011/131596, WO 2011/134877, WO
 2011/141396, WO 2012/003436, WO 2012/042534, WO 2013/045373, WO 2013/050334, WO 94/01113, WO
 94/18975, WO 95/06035, WO 96/22292, WO 96/22293, WO 97/49707, WO 97/49708, WO 98/24430, WO 99/37637,
 WO 99/44613, WO 99/55340, WO 99/65525

20 ¹⁰ G L Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, segunda edición, páginas 239-250

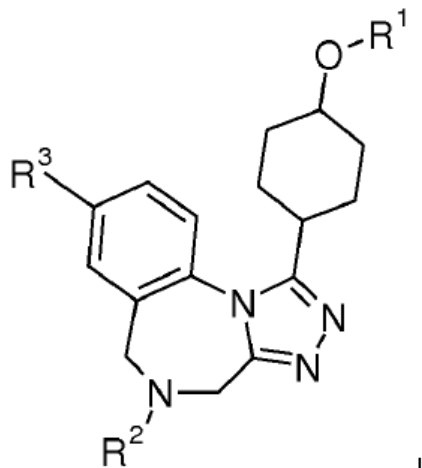
¹¹ Ganellin y Roberts, *Medicinal Chemistry: The role of Organic Chemistry in Drug Research*, segunda edición,
 Academic Press Ltd (1993), capítulo 4

25 ¹² Compendium of Chemical Terminology, 2.^a, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications,
 Oxford (1997)

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por desplazamiento de fase, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I.

5



I

en la que

10 R¹ es arilo o heteroarilo, no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A,

R² es H,

15 alquilo C₁₋₁₂, no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,

-(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A,

20 -(CH₂)_rNRⁱRⁱⁱ,

-C(O)-alquilo C₁₋₁₂, en el que alquilo C₁₋₁₂ está no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,

-C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,

25

-C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ,

-C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, en el que alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,

30 -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o

-S(O)₂NRⁱRⁱⁱ,

35 Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₁₂, o forman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S, heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de B,

q es 1, 2, 3 o 4,

40

r es 2, 3 o 4,

A es halo, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇, o hidroxi-alquilo C₁₋₇,

45 B es oxo, halo, OH, alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇,

R³ es Cl o F,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que

5 R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico, un anillo monocíclico aromático de 5 o 6 miembros o bicíclico aromático de 9 o 10 miembros monovalente que contiene de uno a cuatro heteroátomos de anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos de anillo restantes C,
 10 cada uno no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de A; y
 A es es halo, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇, hidroxi-alquilo C₁₋₇.

15 3. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo mono-aromático.

20 4. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es piridinilo.

5. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R² es

- 25 ▪ H,
- alquilo C₁₋₁₂, no sustituido o sustituido con uno o más OH,
- -(CH₂)_q-R^a, en el que R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- 30 ▪ -C(O)-alquilo C₁₋₁₂,
- -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₁₂, y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- 35 ▪ -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
- -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
- -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en el que Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₁₂.

40 6. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R² es metilo.

45 7. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que R³ es Cl.

8. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I, en la que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

50 éster *tert*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico, clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 55 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanona,
 trans-8-cloro-5-metanesulfonyl-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 60 trans-2-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-etanol,
 trans-8-cloro-5-isopropil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 65 dimetilamida del ácido trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-sulfónico,
 trans-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5-piridin-2-ilmetil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,

- trans-1-[8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-5-il]-2-dimetilamino-etanona,
- 5 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-fluoro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- trans-8-fluoro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 10 éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- cis-8-cloro-5-metil-1-(4-fenoxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 15 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(4-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 20 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- trans-4-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo,
- 25 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 30 trans-8-cloro-1-[4-(3-cloro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 35 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- 40 trans-3-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 45 clorhidrato de trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 50 éster *terc*-butílico del ácido trans-1-[4-(3-*terc*-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 55 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 60 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(2-ciano-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- clorhidrato de trans-2-[4-(8-cloro-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo,
- trans-2-[4-(8-cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzocitrilo,
- 65

- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-(4-*o*-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 5 trans-8-cloro-5-metil-1-(4-*o*-toliloxi-ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 10 trans-8-cloro-1-[4-(3,5-difluoro-fenoxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 15 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(naftalen-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 20 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 25 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
- 30 clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 35 trans-8-cloro-1-[4-(6-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- clorhidrato de trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 40 trans-8-cloro-1-[4-(5-cloro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 45 éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 50 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piracin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piracin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 55 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(pirimidin-4-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
- 60 éster *terc*-butílico del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
- 65 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridacin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

éster *terc*-butílico del ácido cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

- 5 cis-8-cloro-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 cis-8-cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 10 trans-8-cloro-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno
 15 trans-8-cloro-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 20 trans-8-cloro-5-(2,2-difluoro-etil)-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
 benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-(2-fluoro-etil)-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-
 benzo[e]azuleno,
 25 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 trans-8-cloro-5-etil-1-[4-(6-metil-pyridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno, y
 30 trans-8-cloro-5-metil-1-[4-(6-metil-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno.

9. El antagonista de V1a para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el antagonista de V1a es

35

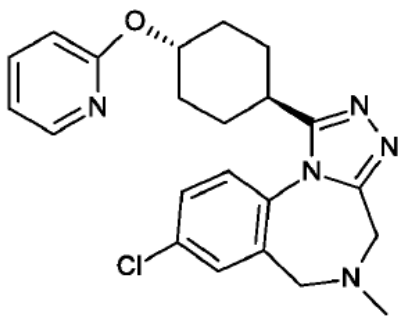


Figura 1:

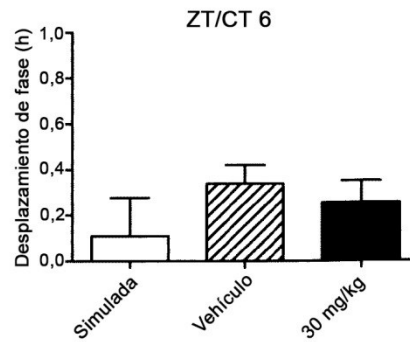
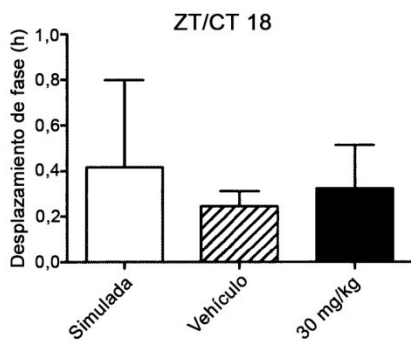
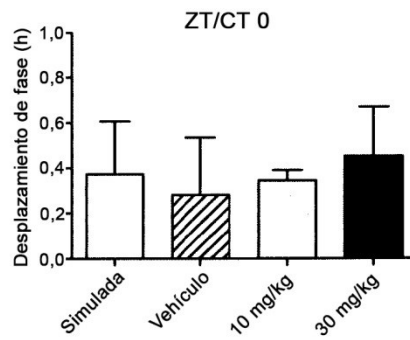
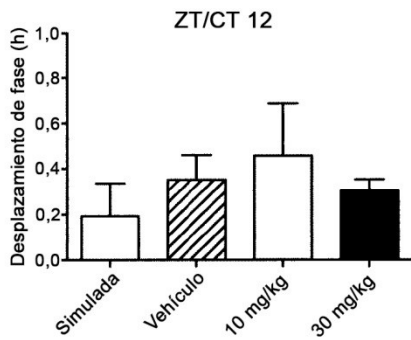
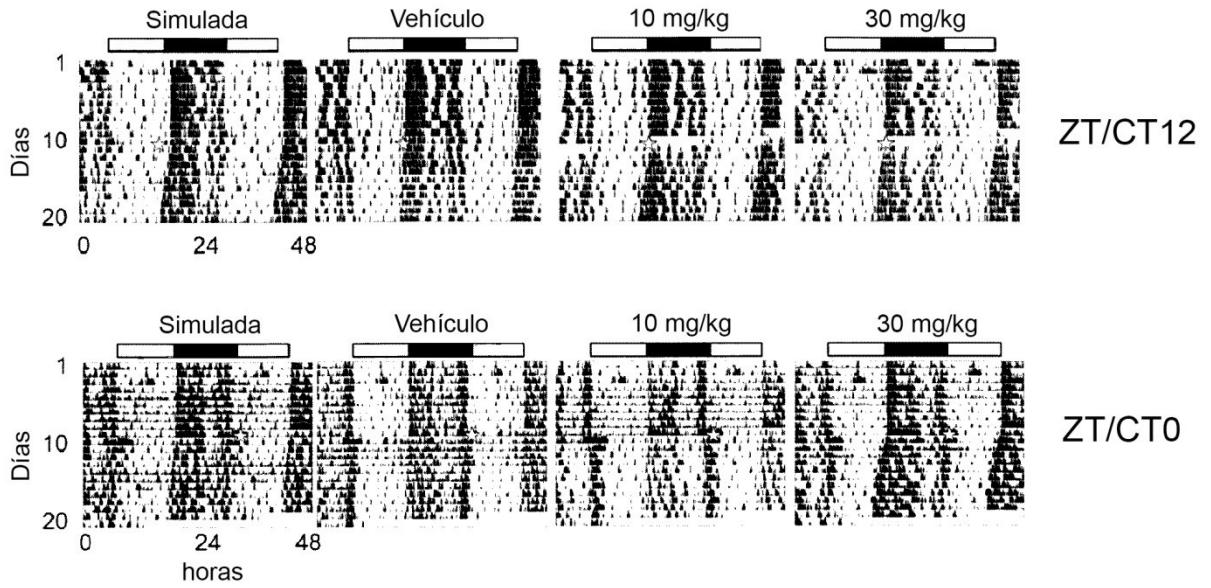


Figura 2:

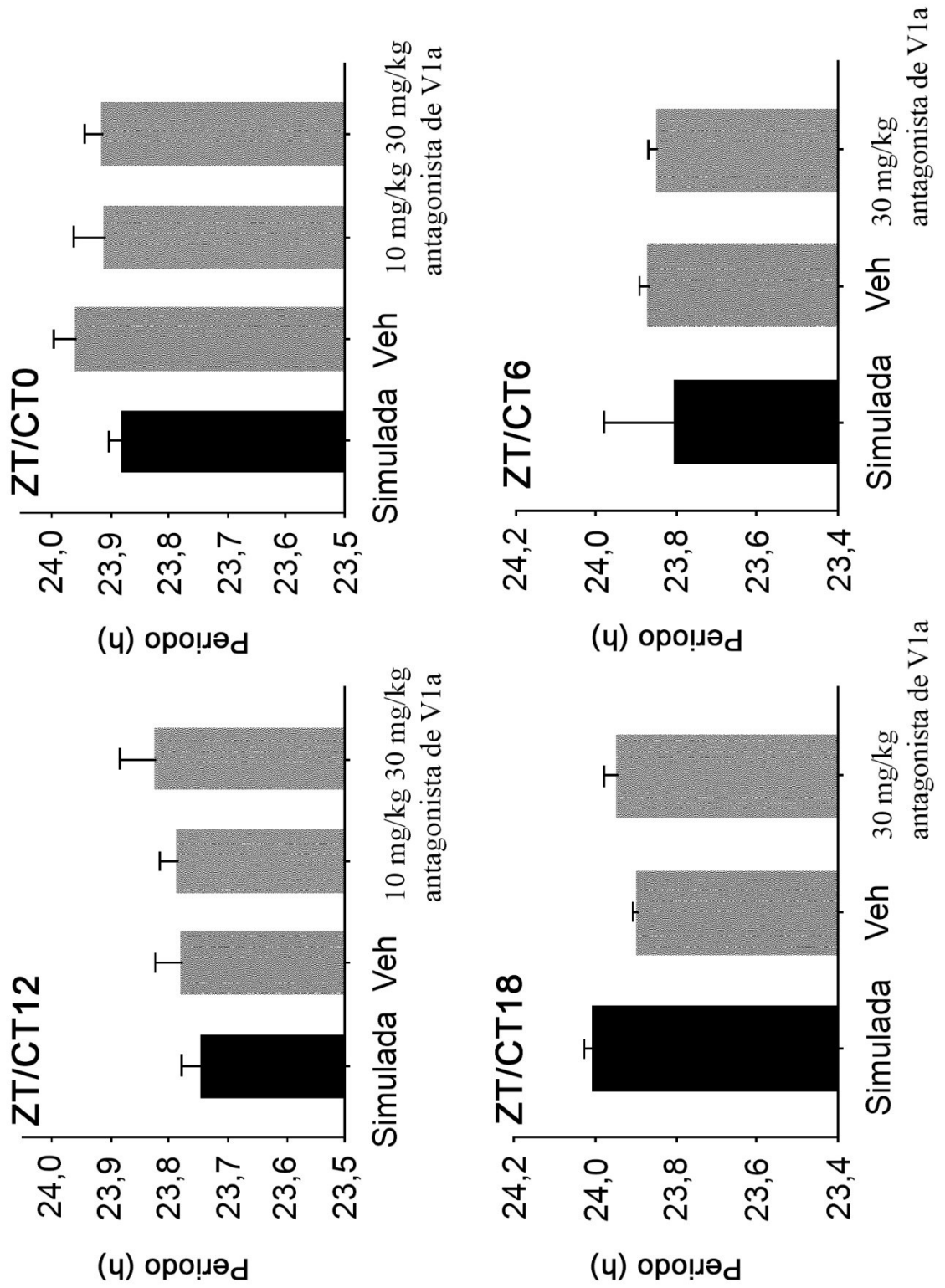


Figura 3:

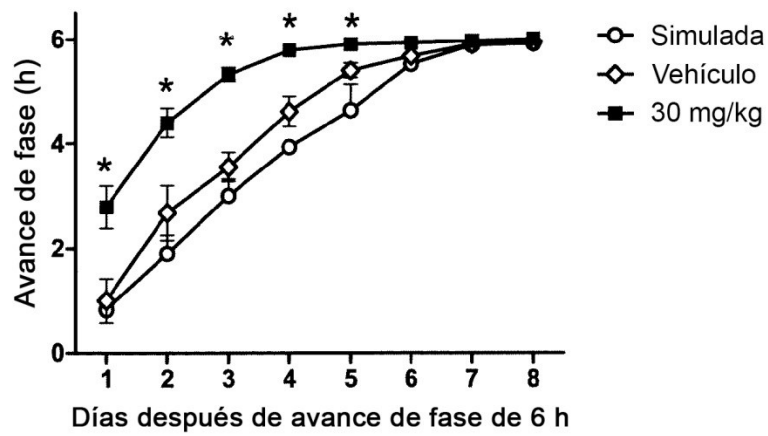
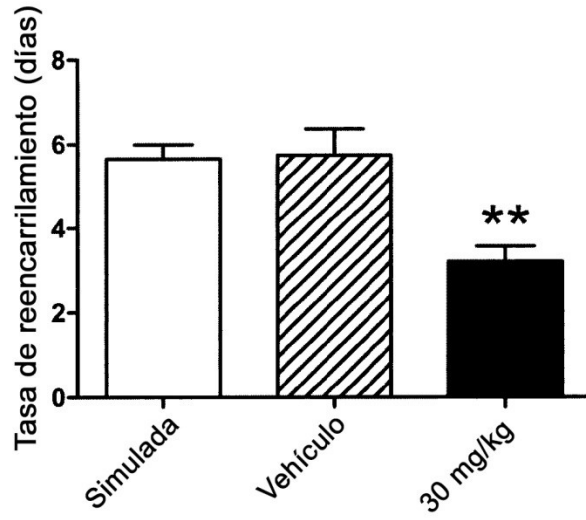
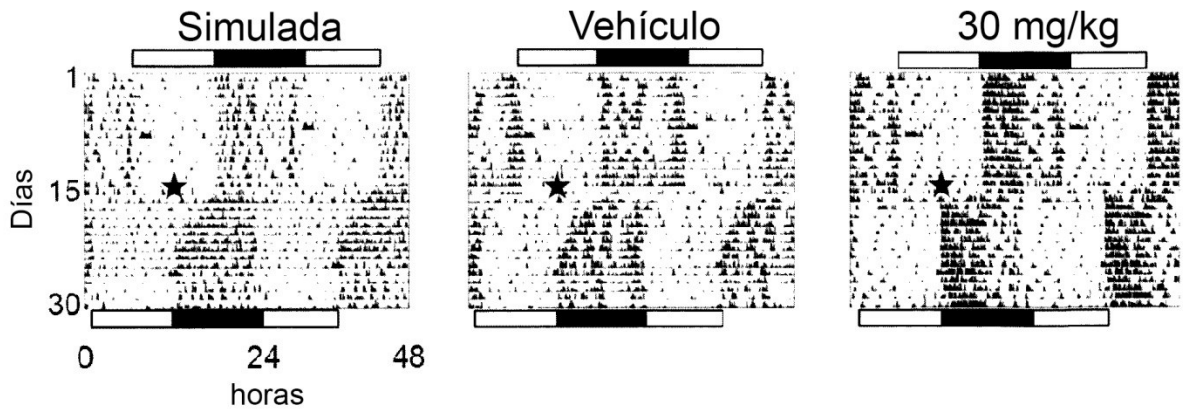


Figura 4:

