

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Título de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
----------------	-------------------------	-------------------------------	---

Dirección:	GRENZACHERSTRASSE 124, CH-4070 BASEL, SUIZA	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
-------------------	---	--	-----------------------

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA	☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA	☐ NIT
☐ PASAPORTE	

Número: 58834-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	EE	58834

4 Datos del Inventor

Nombre:	Patrick SCHNIDER	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen, Suiza.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL-LANDSCHAFT - BOTTMINGEN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: -			
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1. SCHNIDER Patrick		SUIZA	
2. GRUNDSCHOBER Christophe		SUIZA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1. SUIZA	BASEL-LANDSCHAFT	BOTTMINGEN	Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen, Suiza.
2. SUIZA	SOLOTHURN	DORNACH	Landskronstrasse 18, CH-4118 Rodersdorf, Suiza.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado		
Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:		Calle 72 No 5-83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE				
Número:		53215-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/067264	Fecha Solicitud:	12/08/2014
Número Publicacion:		WO 2015/024819 A1	Fecha Publicacion:	26/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13180836.2	(32) Fecha 19/08/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		29	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				

12 Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE

Sumario

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

Técnica antecedente

El núcleo supraquiasmático (NSC) es el reloj endógeno del organismo que regula los ritmos circadianos y se sabe que es rico en neuronas de vasopresina (Kalsbeek et al. 2010)¹, que producen y liberan vasopresina con un ritmo circadiano de 24 horas (Schwartz et al. 1983)². No se pudo demostrar un efecto regulador principal de vasopresina sobre el ritmo circadiano por la técnica anterior. La rata de Brattleboro, una cepa de rata que carece de forma natural de vasopresina debido a una mutación puntual, no tiene defectos evidentes en su ritmo circadiano (Groblewski et al. 1981)³. La inyección de vasopresinas directamente en el NSC del hámster no tuvo efecto sobre el cambio de fase circadiana (Albers et al. 1984)⁴. Por el contrario, la vasopresina puede modular el reloj circadiano de una manera más sutil. Ratas Brattleboro con déficit de Vasopresina no responden a un avance de fase de 6 h del periodo luz-oscuridad, pero permanecen sincronizadas a la presentación de alimento (Murphy et al. 1998)⁵, a diferencia de las ratas normales, que responden tanto al nuevo ritmo de luz - oscuridad como a la presentación de alimento.

Más específicamente, se ha mostrado que el receptor V1a de vasopresina tiene un papel modulador sobre el comportamiento circadiano estudiando ratones V1a knock-out (KO). Los ratones V1a KO se comportan de un modo normal en un ciclo normal de luz-oscuridad de 12 h-12 h, pero en ausencia de luz (condiciones de oscuridad-oscuridad) estos ratones muestran una pérdida gradual del ritmo circadiano caracterizada por una expansión del periodo de actividad. Sin embargo estos todavía responden normalmente a cambios de fase inducidos por una breve exposición a la luz durante la fase oscura (Li et al. 2009)⁶.

Los inventores han descubierto sorprendentemente que la administración de una sola dosis de un antagonista de V1a de molécula pequeña a ratones normales antes de un cambio de fase de 6 h (avance de 6 h de la fase de luz) induce una readaptación significativamente más rápida al nuevo ciclo de luz - oscuridad que ratones tratados con vehículo. Más específicamente, un antagonista selectivo de V1a.

Este descubrimiento es contrario a la enseñanza de la técnica anterior, donde el

tratamiento con melatonina para acelerar la readaptación después de un cambio de fase, es únicamente eficaz después de una administración diaria durante 3 días después del avance de fase (Dubocovich et al. 2005)⁷.

Un sueño deficiente puede conducir a numerosas alternaciones de la salud, incluyendo ansiedad, depresión, irritabilidad, interacciones sociales y coordinación psicomotriz mermadas, y similares.

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

En la técnica anterior se han descrito antagonistas de V1a, 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.

Descripción detallada de la invención

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

La expresión "trastornos del sueño por cambio de fase" resume afecciones clasificadas como alteraciones en el ritmo circadiano, es decir, los ciclos de aproximadamente 24 horas generados por un organismo, por ejemplo, un ser humano.

Los trastornos del sueño por cambio de fase incluyen, pero sin limitación, trastornos transitorios tales como desfase horario o patrones de sueño cambiados debido al trabajo, responsabilidades sociales, o enfermedad, así como trastornos crónicos tales como síndrome de la fase del sueño retrasada (SFSR), fase de sueño de tipo retrasado (FSTR), síndrome de la fase de sueño adelantada (SFSA), y ciclo de sueño-vigilia irregular.

La expresión "antagonista de V1a" se refiere a antagonistas del subtipo 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-((2R,3S)-5-cloro-3-(2-clorofenil)-1-[(3,4-dimetoxifenil)sulfonil]-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-il)carbonil)-L-

prolinamida, [6-cloro-1-[2-(dimetilamino)etil]indol-3-il]-espiro[1H-isobenzofuran-3,4'-piperidina]-1'-il-metanona, 8-Cloro-5-metil-1-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-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. La expresión "antagonista selectivo de V1a" se refiere a la selectividad de un 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.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo", solo o junto 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, los grupos "alquilo" indican grupos con 1 a 12 átomos de carbono, como "alquilo C₁₋₁₂". "Alcoxi C₁₋₄" indica grupos alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₇" indica grupos alcoxi con 1 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de "alquilo", metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y similares. Se prefieren metilo e *i*-propilo.

El término "alcoxi", solo o junto con otros grupos, indica un grupo -O-R' en el que R' es alquilo como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C₁₋₁₂" denota grupos alcoxi con 1 a 12 átomos de carbono, "alcoxi C₁₋₄" denota grupos alcoxi con de 1 a 4 átomos de carbono y "alcoxi C₁₋₇" denota grupos alcoxi con de 1 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos de "alcoxi", metoxi, etoxi, propoxi, *terc*-butoxi y similares. Se prefiere metoxi.

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

El término "ciano" indica el grupo -CN.

El término "hidroxi" indica el grupo -OH.

El término "halo" o "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo. Se prefieren cloro y flúor.

Las expresiones "halo-alquilo C_{1-n}" y "haloalquilo C_{1-n}", solas o junto con otros grupos, indican un grupo alquilo C_{1-n} como se ha definido anteriormente, con 1 a *n* átomos de carbono como se define en la memoria descriptiva, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por un átomo de halógeno, preferentemente flúor o cloro, lo más preferentemente flúor. Los ejemplos de halo-alquilo C_{1-n} incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo o *n*-hexilo sustituido con uno o más átomos de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres flúor o cloro, así como a aquellos grupos ilustrados específicamente mediante los ejemplos de más adelante en el presente documento. Entre los grupos halo-alquilo C_{1-n} preferidos están difluoro- o trifluoro-metilo o -etilo, así como -CF₃, -CH(CH₃)CH₂CF₃, -CH(CH₃)CH₂F.

El término "heterocicloalquilo", solo o junto con otros grupos, como se define en el presente documento se refiere a un anillo monovalente de 3 a 7 miembros o saturado de 4 a 7 que contienen uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S. La expresión

“heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros”, sola o junto con otros grupos, como se define en el presente documento se refiere a un anillo monovalente de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S. La expresión “heterocicloalquilo de 4-7 miembros”, sola o junto con otros grupos, se refiere a un anillo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S. Son ejemplos de restos heterocicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo. Son heterocicloalquilos preferidos, oxetanilo y tetrahidrofurano. Los heterocicloalquilos están opcionalmente sustituidos como se describe en este documento.

El término “heteroarilo”, solo o junto con otros grupos, se refiere a un anillo monocíclico monovalente aromático de 5 o 6 miembros (“heteroarilo de 5 o 6 miembros”) que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo C el resto de los átomos del anillo. Se prefieren heteroarilos de 6 miembros. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo. Se prefiere piridinilo.

El término “arilo”, solo o junto con otros grupos, indica un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico. Son arilos particulares, fenilo o naftilo. El arilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe en el presente documento.

Las expresiones “cicloalquilo” y “cicloalquilo C₃₋₇”, solas o junto con otros grupos, se refieren a un anillo de carbono de 3 a 7 miembros, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “oxo” cuando se refiere a sustituyentes en heterocicloalquilo significa que un átomo de oxígeno está unido al anillo heterocicloalquilo. De este modo, el “oxo” puede reemplazar a dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono, o puede estar simplemente unido a azufre, de manera que el átomo de azufre existe en forma oxidada, es decir, portando uno o dos oxígenos como el grupo –SO₂.

Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión “uno o más” significa desde un sustituyente hasta el número mayor posible de sustitución, es decir, reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos por sustituyentes. De este modo, se prefieren uno, dos o tres sustituyentes. Son incluso más preferidos uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el normalmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual pertenece esta invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos en el presente documento en la puesta en práctica o la prueba de la invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

Las expresiones “transportador farmacéuticamente aceptable” y “sustancia auxiliar

farmacéuticamente aceptable" se refieren a transportadores y sustancias auxiliares, tales como diluyentes o excipientes, que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación. Dicha formulación es una formulación en una forma farmacéuticamente aceptable.

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

La expresión "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de combinar ingredientes especificados en las cantidades especificadas. En particular, abarca un producto que comprende uno o más principios activos, y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos 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.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa 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 efectiva" variará dependiendo del compuesto, del estado de enfermedad que se esté tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativo del paciente, la vía y forma de administración, el juicio del médico tratante o practicante veterinario, y otros factores.

Las expresiones "como se define en el presente documento" y "como se describe en el presente documento" cuando se refieren a una variable incorporan a modo de referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones en particular, más particular y lo más particular, en caso de haberlas.

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser el necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado. Tratamiento incluye tratamientos profilácticos, así como así como el alivio agudo de síntomas.

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

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" indica cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y que es no tóxico, tal como disgregantes, aglutinantes,

cargas, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes usados en la formulación de productos farmacéuticos.

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos pueden obtenerse mediante métodos estándar conocidos para la persona experta en la materia, por ejemplo, disolviendo el compuesto de fórmula I en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano o THF y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable con una base puede efectuarse mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un método posible para formar dichas sales es, por ejemplo, mediante la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo, $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión de amonio y n = número de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y para eliminar el disolvente mediante evaporación o liofilización.

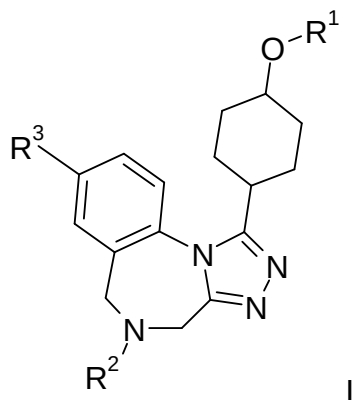
Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para la prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el trastorno por cambio de fase es *jet lag*.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I.



en la que

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A,

R^2 es

- H,

- alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
- -(CH₂)_q-R^a, en donde R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6- miembros, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A,
- -(CH₂)_rNRⁱRⁱⁱ,
- -C(O)-alquilo C₁₋₁₂, en donde alquilo C₁₋₁₂ está sin sustituir o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
- -C(O)(CH₂)_qOC(O)-alquilo C₁₋₁₂,
- -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ,
- -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂, en donde alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C₁₋₁₂,
- -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
- -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ,

Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₁₂, o forman, junto con el nitrógeno al que están enlazados, un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, heterocicloalquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B,

q es 1, 2, 3 o 4,

r es 2, 3 o 4,

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

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

R³ es Cl o F,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista selectivo de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista selectivo de V1a para el tratamiento de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista selectivo de V1a para la prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista selectivo de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el trastorno por cambio de fase es *jet lag*.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico, un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 o 6 miembros o bicíclico aromático de 9 o 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos de anillo

seleccionados entre N, O, o S, siendo el resto de los átomos C, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A; y A es halo, ciano, OH, alquilo C₁₋₇, halo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, halo-alcoxi C₁₋₇ o hidroxialquilo C₁₋₇.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo mono-aromático.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R¹ es piridinilo.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R² es

- H,
- alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido con uno o más OH,
- -(CH₂)_q-R^a, en donde R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- -C(O)-alquilo C₁₋₁₂,
- -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en donde 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,
- -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
- -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
- -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en donde Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₁₂.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R² es metilo.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R³ es Cl.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

terc-Butil éster 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,

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

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

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,

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

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

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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]-benzonitrilo,

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

terc-Butil éster 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,

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

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,

trans-3-[4-(8-Cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,

terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

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,

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

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

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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-butil éster 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,

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

terc-Butil éster 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,

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,

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

terc-Butil éster 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,

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

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

terc-Butil éster 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,

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

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

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

terc-Butil éster 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,

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,

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,

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,

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,

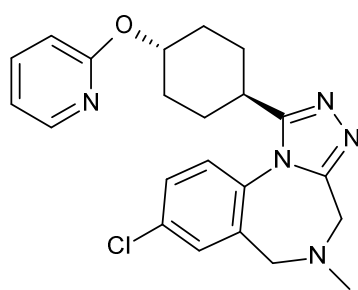
trans-8-Cloro-5-etil-1-[4-(3-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

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

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.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es



ejemplo 1.

Una realización de la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase en un sujeto que necesita de tal 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.

Una realización de la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase en un sujeto que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de V1a.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a en una forma farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a de fórmula I como se describe en el presente documento en una forma farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la invención se refiere a 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 el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo de V1a 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo de V1a 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 *jet lag*.

Una 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista de V1a para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño

por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo de V1a para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo de V1a para su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere a un antagonista selectivo 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 cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al uso de un antagonista de V1a para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

Una realización de la invención se refiere al 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 cambio de fase.

Composición farmacéutica

Puede usarse como medicamento un compuesto de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Un compuesto de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con excipientes farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Puede usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc. como dichos excipientes para, por ejemplo, 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 para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc. Los excipientes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos, etc.

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

La dosificación puede variar en límites amplios y tendrá, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, una dosificación diaria de aproximadamente 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de las fórmulas debería ser adecuada, aunque el límite superior anterior también puede sobrepasarse en caso necesario.

Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son, pero sin limitación:

Ejemplo A

Comprimidos de la composición a continuación y fabricados de modo convencional:

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 comprimidos

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 triturado adecuado.
4. Añadir 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 cápsulas

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.

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

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

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

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

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol 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 cápsulas de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

Un compuesto de fórmula I se disuelve con los demás ingredientes fundidos calientes y se rellena la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos

habituales.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la siguiente composición:

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

Tabla 5: posible composición de supositorios

Procedimiento de fabricación

La masa de supositorio se funde en un vaso de vidrio o de acero, se mezcla completamente y se enfría a 45 °C. A continuación, el compuesto de fórmula I finamente pulverizado se añade a esta y se agita hasta que se ha dispersado por completo. La mezcla se vierte en moldes para supositorios de tamaño adecuado, se deja enfriar; a continuación se retiran los supositorios de los moldes y se empaquetan individualmente en papel de cera o en lámina de metal.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones para inyección de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/solución para inyección
Compuesto de fórmula I	3
Polietilenglicol 400	150
ácido acético	c.s. a pH 5.0
agua para soluciones inyectables	a 1,0 ml

Tabla 6: posible composición de soluciones para inyección

Procedimiento de fabricación

Un compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad restante de agua. La solución se filtra, se rellena en viales usando un exceso adecuado y se esterilizan.

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la siguiente composición:

Ingrediente	mg/bolsita
Compuesto de fórmula I	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetil celulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos aromatizantes	1

Total	2500
-------	------

Tabla 7: posible composición de bolsitas

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 aromatizantes, y se rellenan las bolsitas.

Ejemplos

1) Materiales y métodos

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

Caracterización de respuestas circadianas en el comportamiento al antagonista específico 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 (ejemplo 1) en ratones (ZT12 y ZT0)

Se evaluó si existe una ventana de fase de sensibilidad al 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 uno durante la noche). Los animales se expusieron a condiciones de ciclo LD (al menos durante 10 días) para obtener un valor inicial del ritmo de la actividad locomotriz. Se seleccionaron 4 grupos: (grupo 1) Manipulaciones simuladas, animales en los que la cánula se introdujo en la cavidad oral sin ninguna liberación 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) a ZT/CT12 (luces apagadas/inicio de actividad; simulado, n = 5; vehículo n = 5; 10 mg/kg n = 5; y 30 mg/kg n = 5). Después de la primera manipulación a ZT/CT12, los animales se expusieron inmediatamente a condiciones DD y se mantuvieron al menos durante 10 días más para el análisis de comportamiento, y después se re-adaptaron a un ciclo LD 12-12, durante un mínimo de 10 días, para después re-exponerse a la segunda manipulación experimental a ZT/CT0 (luces encendidas/inicio de la actividad; simulado, n = 3; vehículo n = 3; 10 mg/kg n = 5; y 30 mg/kg n = 5).

Caracterización de respuestas circadianas en el comportamiento al antagonista específico 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 (ejemplo 1) en ratones (ZT18 y ZT6)

Un nuevo grupo de animales se trató en otros 2 puntos temporales del experimento anterior; ZT/CT6 (6 h después del periodo de luces encendidas/descanso medio; simulado, $n = 3$; vehículo $n = 4$; y 30 mg/kg $n = 5$) y ZT/CT18 (6 h después del periodo de luces apagadas/actividad media; simulado, $n = 3$; 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 únicamente a la dosis de 30 mg/kg. Por lo 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 inmediatamente a condiciones DD y se mantuvieron al menos durante 10 días más para el análisis de comportamiento, y después se re-adaptaron a un ciclo LD 12-12 durante un mínimo de 10 días.

Efectos de 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 ritmos circadianos en el comportamiento, se usó un protocolo de *jet lag* de cambio de fase de 6 h. Después de estar bajo un ciclo LD 12 h/12 h (durante al menos 10 días), los ratones se expusieron a un avance de fase de 6 h del ciclo de luz-oscuridad (primero ensayo “*jet lag*”, cambio de avance) y a la administración del 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. En el día del cambio, el tiempo de luces apagadas se avanzó de fase en 6 h. Aquí los inventores usaron tres grupos de animales: un grupo simulado (Grupo 1, $n = 3$), animales en los que la cánula se introdujo en la cavidad oral sin ninguna liberación de solución; un grupo de vehículo (Grupo 2, $n = 4$), que recibió 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 fueron a ZT6 (6 h después de luces encendidas) en el último ciclo LD antes del avance de fase de 6 h.

En un segundo experimento, usando animales no tratados previamente, se evaluó un segundo ensayo de *jet lag*. Por lo tanto, usando un grupo nuevo de ratones macho, se ensayaron 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 re-sincronización a un avance de fase de 6 h del ciclo LD. Los animales en un ciclo LD 12 h/12 h (durante al menos 10

días) se expusieron a un avance de fase de 6 h del ciclo LD y a la administración de vehículo o 30 mg/kg 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 a ZT/CT6. De forma similar al experimento anterior, se usaron tres grupos de animales: un grupo simulado (Grupo 1, $n = 3$), animales en los que la cánula se introdujo en la cavidad oral sin ninguna liberación de solución; un grupo de vehículo (Grupo 2, $n = 4$) que recibió el 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, $n = 5$).

Análisis y registro conductual

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

Cambios de fase: Los cambios de fase se midieron ajustando dos líneas de regresión a los inicios de la actividad locomotriz 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 periodo principal de la actividad locomotriz (ClockLab). Los datos se recogidos al día siguiente a la manipulación (administración simulada, de vehículo o de fármaco) se excluyeron de los ajustes de línea para asegurar que la fase circadiana estaba en un estado de equilibrio. El cambio de fase se definió como la diferencia (en horas) entre la línea pre-estímulo y la línea post-estímulo. La magnitud de los cambios de fase se ajustó mediante regresión lineal a los inicios, considerando 10 ciclos antes (LD) y 10 ciclos después de la administración del compuesto cuando se liberaron animales en oscuridad constante (DD; Procedimiento Aschoff de Tipo II para evaluar cambios de fase; Mrosovsky, 1996b).

Periodo: Se determinaron periodos endógenos mediante un análisis de periodograma χ^2 (ClockLab).

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

Perfiles de actividad: Se recogieron datos de actividad en grupos de 30 minutos y se representaron como formas onduladas que hacen un promedio de 6 h de actividad (día de la administración del fármaco) de animales después de manipulaciones usando ClockLab. Se obtuvieron medias de grupo de las formas de onda promedio a partir de las 6 h de actividad posteriores a las manipulaciones de cada animal.

Re-adaptación (ensayos de jet lag): Para el cambio de fase de 6 h (protocolo de jet lag), se cuantificó el número de días transcurridos desde el cambio para la re-

adaptación total, considerando tanto el inicio como el final de la actividad. Los inicios y finales de la actividad se identificaron automáticamente usando el software ClockLab. Por lo tanto, se consideró una resincronización completa a un nuevo ciclo LD, después de cambios de fase de 6 horas del tiempo de luces apagadas, cuando el inicio de la actividad tuvo lugar en el nuevo tiempo de luces apagadas ± 30 minutos. Se calculó el número de días (ciclos transitorios) necesarios para resincronizar para cada ratón. La velocidad de re-adaptación se evaluó calculando el inicio de la actividad y su avance, en horas, diariamente. Para evaluar los efectos de las manipulaciones sobre la locomoción, se cuantificaron los cambios de actividad locomotora de 0 a 6 h después de cada tratamiento en intervalos de 30 min (véase la determinación de los perfiles de actividad).

Análisis estadístico

En todos los experimentos, los valores son medias $\pm$ EEM. Se realizaron comparaciones estadísticas usando un análisis de varianza de una vía (ANOVA) tanto para las medidas independientes (cambios de fase, periodo, re-adaptación) como para las medidas repetidas (perfiles de actividad, alfa) seguido del ensayo post hoc *de Fisher* (LSD) test. El valor crítico de significado fue $p < 0,05$ para todos los experimentos. Se usó el paquete estadístico Statistica (versión 8.0).

Resultados

Cambio de fase, periodo, alfa y perfiles de actividad de ritmos circadianos de comportamiento frente a 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/CT0

Durante la primera parte del experimento en los dos puntos de tiempo ensayados, ZT/CT12 y ZT/CT0, se usaron 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 los cambios de fase conductuales después de una sola 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/CT0, $F_{3, 12} = 0,14$, $p = 0,93$; *Figura 1*).

No se midió ninguna actividad locomotriz 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 actividad locomotriz en animales tratados a ZT/CT12 y ZT/CT0 (ZT/CT12, $F_{3, 16} = 0,4$, $p = 0,72$; ZT/CT0, $F_{3, 12} = 0,3$, $p = 0,8$; *Figura 2*).

Mientras que animales tratados a ZT/CT12 presentaron cambios en alfa después del tratamiento (Pre frente a Post-tiempo, $F_{1, 16} = 34,5$, $p = 0,00002$), no se observaron diferencias entre los grupos (Grupos, $F_{3, 16} = 0,08$, $p = 0,96$). Los ratones que recibieron los antagonistas de V1a tanto a dosis de 10 como de 30 mg/kg a ZT/CT0 también mostraron un aumento en alfa (Pre frente a Post-tiempo, $F_{1, 12} = 81,8$, $p = 0,000001$). A Pesar de los

aumentos de alga de casi 2 h en animales tratados con antagonista de V1a, este efecto no fue estadísticamente significativo ($F_{3, 12} = 1,48$, $p = 0,26$).

Cambio de fase, periodo, alfa y perfiles de actividad de ritmos circadianos del comportamiento frente a 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) a ZT/CT18 y ZT/CT6

Como no se encontró ningún efecto sobre el cambio de fase, periodo y alfa con la dosis de 10 mg/kg, durante 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 (en medio del periodo de actividad) o ZT/CT6 (en medio del periodo de reposo).

Los animales se trataron en ZT/CT18 con una manipulación fingida, 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 cambios de fase del comportamiento después de una sola administración del antagonista V1a a 30 mg/kg no mostraron ningún efecto significativo sobre la fase circadiana en ZT/CT18 ($F_{2, 9} = 0,13$, $p = 0,87$; no en ZT/CT6 ($F_{2, 9} = 0,96$, $p = 0,41$; *Figura 1*).

El periodo endógeno de locomoción tampoco es significativamente diferente entre 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, Pre frente a Post-tiempo, $F_{1, 9} = 26,13$, $p = 0,0006$; ZT/CT6 Pre-frente a Post-tiempo, $F_{1, 9} = 52,31$, $p = 0,00004$), sin embargo, no se observaron diferencias entre grupos (Grupos ZT/CT18, $F_{2, 9} = 1,35$, $p = 0,3$; ZT/CT6, $F_{2, 9} = 2,4$, $p = 0,14$).

Re-adaptación conductual a cambio de fase de 6 h del ciclo LD: efectos de 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) (Ensayo de *jet lag* 1)

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

Por lo tanto, animales (grupos simulado, de vehículo y de 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 a ZT6 (6 h después de luces encendidas) en el último día desde el primer ciclo de LD. Los animales del grupo simulado de control tardaron $5,66 \pm 0,27$ en adaptarse al nuevo ciclo de LD. Los animales que recibieron la administración de vehículo tardaron $5,75 \pm 0,54$ días en re-adaptarse al nuevo ciclo de LD. Por el contrario, los ratones que se trataron con 30 mg/kg del antagonista del receptor 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 únicamente $3,2 \pm 0,33$ días en mostrar una re-adaptación conductual después del cambio de fase de 6 h. Este efecto fue estadísticamente significativo ($F_{2,9} = 10,1$, $p = 0,005$; *Figura 3*). El inicio de la actividad mostró un ajuste diario mucho más rápido al ciclo LD durante los primeros 5 días después del cambio en el grupo que recibió el antagonista 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 las 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 no tratados previamente (ratones macho adultos jóvenes sin exposición previa a ningún tipo de manipulación).

Los animales no tratados previamente del grupo de control con tratamiento fingido tardaron $5,33 \pm 0,88$ días en adaptarse al nuevo ciclo LD. Los animales que recibieron la administración de vehículo tardaron $5,5 \pm 0,64$ días en re-adaptarse al nuevo ciclo de LD. De forma similar al primer experimento de cambio 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 únicamente $3,4 \pm 0,24$ días en mostrar una re-adaptación conductual total después del cambio de fase de 6 h. Este efecto fue estadísticamente significativo ($F_{2,9} = 4,99$, $p = 0,03$; *Figura 4*). El inicio de la actividad mostró un ajuste diario mucho más rápido al ciclo LD durante los primeros 4 días después del cambio 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 (administración fingida, administración de vehículo y administración de compuesto) indujeron un aumento de la locomoción que no fue significativamente diferente entre los grupos ($F_{2,9} = 2,91$, $p = 0,10$).

Los dos 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 la re-adaptación del reloj circadiano a un nuevo ciclo LD.

2) Materiales y Métodos

Preparación de compuesto de ensayo

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

Preparación de membrana para el ensayo de unión a radioligando

Se expresaron de forma independiente vasopresina recombinante V_{1a} (humana: hV_{1a}; ratón: mV_{1a}) y V_{1b} (humana: hV_{1b}) en células de riñón embrionario humano (HEK) usando transfección transitoria. Las membranas celulares que expresaban los diversos receptores se prepararon homogeneizando (usando un homogeneizador Polytron) el sedimento del cultivo celular en tampón de lisis (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl₂

10 mM, pH 7,4 con inhibidores de proteasa), y después centrifugando la suspensión resultante a 500 g durante 20 min a 4°C. El sobrenadante posteriormente se volvió a centrifugar a 43.000 g durante 1 hora a 4°C. El sedimento resultante se volvió a suspender en tampón de lisis y sacarosa al 10 %. Se determinó la concentración de proteína, se recogieron alícuotas de las membranas y se almacenaron a -80°C hasta que se usaron posteriormente.

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

Todos los ensayos de unión de radioligando se realizaron en placas de 96 pocillos en presencia de radioligando ^3H -AVP (vasopresina) 1 nM, y 10 concentraciones de compuesto de ensayo (que variaban de 27 μM a 1 nM o de 2,7 μM a 0,1 nM para la unión a hV_{1a}). Las diluciones del compuesto se realizaron usando una estación de trabajo para la automatización de laboratorio Beckman Biomek 2000, en tampón de ensayo. La unión no específica se definió usando vasopresina fría 4,2 μM . Cada pocillo contenía proteína de membrana (concentraciones variables), 0,5 mg de perlas de Ysi-poli-I-lisina SPA (solo para los ensayos de SPA de receptor humano, no para el ensayo de filtración de V1a de ratón) en un volumen final de 200 μl de tampón A que contenía: Tris 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 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 los receptores humanos (SPA) o la filtración para el receptor de ratón. Los ensayos de filtración se terminaron por filtración rápida al vacío a través de filtros GF/C, prehumedecidos durante 5 min con tampón B que contenía Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, BSA 0,1 % (pH 7,4), seguido de 5 lavados con 0,4 ml de tampón B enfriado con hielo. Tanto para el SPA como para las placas de filtración, la unión del ligando se determinó usando un contador de centelleo Packard Topcount. Los experimentos de unión de saturación realizados para cada ensayo indicaron que se estaba marcando una sola población homogénea de sitios de unión.

Cálculo de datos de unión de radioligando.

Se calculó el promedio del valor de CPM para cada duplicado de una concentración de compuesto competitivo (y_1) y después el % de unión específica, $((y_1 - \text{no específica})/(\text{unión total} - \text{no específica})) \times 100$). Los gráficos se representaron con el % de unión específica usando XLfit, un programa de ajuste de curvas que representa iterativamente los datos usando el algoritmo de Levenburg Marquardt. La única ecuación de análisis de competición de sitio usada fue $y = A + ((B-A)/(1+((x/C)^D)))$, donde y es el % de unión específica, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la CI₅₀, x es el log₁₀ de la concentración del compuesto competitivo y D es la pendiente de la curva (el Coeficiente de Hill). A partir de estas curvas, se determinaron los valores de CI₅₀ (concentración de inhibición a la que se desplazó el 50 % de la unión específica del radioligando) y el

coeficiente de Hill. La constante de afinidad (Ki) se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff $K_i = (CI50/1+([L]/K_d))$, donde [L] es la concentración de radioligando y Kd es la constante de disociación de equilibrio del radioligando. El valor de Ki también se expresó logarítmicamente como un pKi.

Resultados

Tabla 1. La afinidad del ejemplo 1 V_{1a} en V_{1a} de seres humanos y ratones, y receptores humanos de V_{1b} en ensayos de unión a radioligando

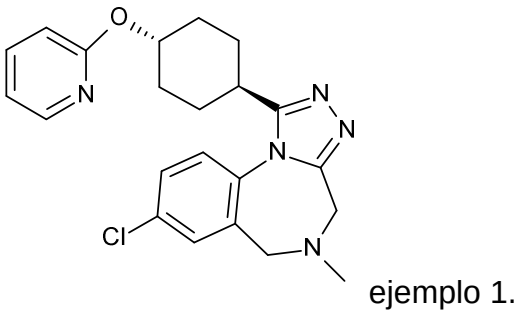
pKi	V_{1a}	V_{1b}
Humano	$9,11 \pm 0,05$ (5)	<4,5 (2)
Ratón	$7,11 \pm 0,009$ (3)	n.t.

Ki [nM]	V_{1a}	V_{1b}
Humano	$0,7 \pm 0,1$ (5)	>27'000 (2)
Ratón	77 ± 2 (3)	n.t.

Los datos representan $pK_i \pm SEM$ (n) o K_i [nM] $\pm SEM$ (n), donde pKi es $-\log_{10}$ de la constante de afinidad (Ki) [M], EEM el error estándar de la media, n el número de ensayos, (n.e. es no ensayado).

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 compuesto de fórmula I, especialmente el ejemplo 1, pueden prepararse como se describe en la solicitud PCT WO2010/060836.

Figuras

Figura 1: (Parte superior) Actogramas representativos de la actividad locomotora de los diferentes grupos tratados en ZT/CT12 (inicio de la actividad) o ZT0/CT0 (final de la actividad). Los puntos en los actogramas representan el momento de la manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior indican el periodo de luz y de oscuridad, respectivamente. (Parte media) Media $\pm$ EEM de cambios de fase del ritmo de actividad locomotora de ratones tratados en ZT/CT12 (inicio de actividad; simulado, n = 5; vehículo n = 5; 10 mg/kg n = 5; 30 mg/kg n = 5) o ZT/CT0 (final de actividad; simulado, n = 3; vehículo n = 3; 10 mg/kg n = 5; 30 mg/kg n = 5). (Parte inferior) Valores medios ($\pm$ EEM) de

los cambios de fase del ritmo de actividad locomotora de ratones (en las diferentes condiciones experimentales) tratados en ZT/CT18 (simulado, n = 3; vehículo n = 4; 30 mg/kg n=5) o ZT/CT6 (simulado, n = 3; vehículo n = 4; 30 mg/kg n = 5).

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

Figura 3: (Parte superior) (Parte superior) Actogramas representativos de la actividad locomotora de los diferentes grupos tratados en ZT/CT6 (en medio del periodo de reposo) y expuestos a un cambio de avance de fase de 6 h del ciclo LD. Los puntos en los actogramas representan el momento de la manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior e inferior indican el periodo de luz y de oscuridad, respectivamente. (Parte media) Velocidad de re-adaptación (número de días) para mostrar la sincronización completa al nuevo ciclo LD (simulado n=3, vehículo n = 4; 30 mg/kg n = 5). La velocidad de adaptación se evaluó diariamente. Desde el 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 una re-adaptación significativamente más rápida.

Figura 4: (Parte superior) Actogramas representativos de la actividad locomotora de los diferentes grupos de ratones no tratados previamente tratados en ZT/CT6 (en medio del periodo de reposo) y expuestos a un cambio de avance de fase de 6 h del ciclo LD. Los puntos en los actogramas representan el momento de la manipulación, y las barras amarillas y negras en la parte superior e inferior indican el periodo de luz y de oscuridad, respectivamente. (Parte media) Velocidad de re-adaptación (número de días) para mostrar la sincronización completa al nuevo ciclo LD (simulado n=3, vehículo n = 4; 30 mg/kg n = 5). La velocidad de adaptación se evaluó diariamente. Desde el 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 una re-adaptación significativamente más rápida.

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. El receptor V1a de Vasopresina regula los ritmos circadianos de la actividad locomotora y la expresión de genes controlados por este reloj en los núcleos supraquiasmáticos. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296: R824-30

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 WO 2013/176220.

⁹ 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 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.

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

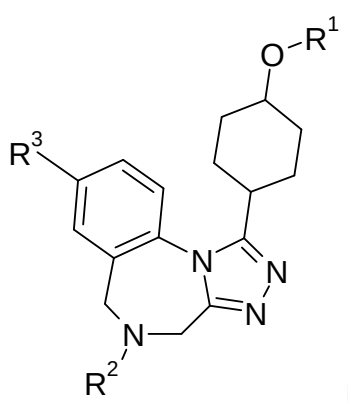
¹¹ Ganellin y Roberts, *Medicinal Chemistry: The role of Organic Chemistry in Drug*

Research, segunda edición, Academic Press Ltd (1993), Capítulo 4

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

REIVINDICACIONES

1. Uso de un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento de trastornos del sueño por cambio de fase.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, para la prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.
4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el trastorno por cambio de fase es *jet lag*.
5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I.



en la que

R^1 es arilo o heteroarilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A,

R^2 es H,

alquilo C_{1-12} , sin sustituir o sustituido con uno o más OH, halo, ciano o alcoxi C_{1-12} ,

$-(CH_2)_q-R^a$, en donde R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6- miembros, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A,

$-(CH_2)_rNR^iR^{ii}$,

$-C(O)$ -alquilo C_{1-12} , en donde alquilo C_{1-12} está sin sustituir 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 donde alquilo está sin sustituir 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, junto con el nitrógeno al que están enlazados, un heterocicloalquilo de 3 a 7

miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre N, O o S, heterocicloalquilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de B,

q es 1, 2, 3 o 4,

r es 2, 3 o 4,

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

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

R³ es Cl o F,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde

R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono o bicíclico,
un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 o 6 miembros o bicíclico aromático de 9 o 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo el resto de los átomos C, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre A; y

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

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el antagonista de V1a de un compuesto de fórmula I. en donde R¹ es un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo mono-aromático.

8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R¹ es piridinilo.

9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R² es

- H,
- alquilo C₁₋₁₂, sin sustituir o sustituido con uno o más OH,
- -(CH₂)_q-R^a, en donde R^a es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros y q es 1, 2, 3 o 4, preferentemente 1,
- -C(O)-alquilo C₁₋₁₂,
- -C(O)(CH₂)_qNRⁱRⁱⁱ, en donde 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,
- -C(O)O-alquilo C₁₋₁₂,
- -S(O)₂-alquilo C₁₋₁₂, o
- -S(O)₂NRⁱRⁱⁱ, en donde Rⁱ y Rⁱⁱ son cada uno independientemente H o

alquilo C₁₋₁₂, preferentemente alquilo C₁₋₁₂.

10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R² es metilo.

11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde R³ es Cl.

12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el antagonista de V1a es un compuesto de fórmula I. en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

terc-Butil éster 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,

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

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

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,

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

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

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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]-benzonitrilo,

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

terc-Butil éster 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,

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

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,

trans-3-[4-(8-Cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,

terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

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,

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

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

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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster 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,
 terc-butil éster 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,
 terc-Butil éster 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,
 terc-butil éster 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,
 trans-8-Cloro-5-metil-1-[4-(piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno,
 terc-Butil éster 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,
 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,
 terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirimidin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 terc-Butil éster 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,

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

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

terc-Butil éster 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,

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

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

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

terc-Butil éster 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,

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,

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,

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,

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,

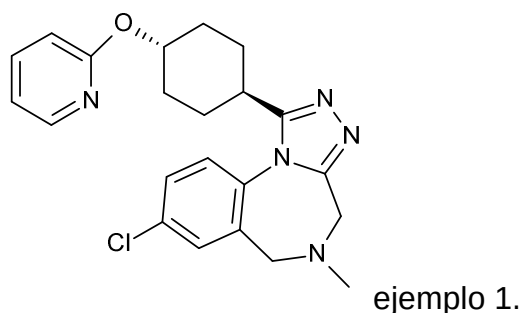
trans-8-Cloro-5-(2-fluoro-etil)-1-[4-(5-fluoro-piridin-2-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,

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
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.

13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el antagonista de V1a es



14. Un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase en un sujeto que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de V1a.

15. Un método para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase en un sujeto que necesita de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13.

16. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a en una forma farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 en una forma farmacéuticamente aceptable.

18. 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 cambio de fase.

19. Una composición farmacéutica que comprende un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 en una forma farmacéuticamente aceptable para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

20. Un antagonista de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

21. Un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

22. Un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

23. Un antagonista selectivo de V1a para el tratamiento y/o prevención de

trastornos del sueño por cambio de fase, en el que el antagonista de V1a se selecciona entre el grupo que consiste en:

terc-Butil éster 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,

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

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

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,

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

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

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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]-benzonitrilo,

terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-

2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(3-metoxi-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazuleno-5-carboxílico,
 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,
 trans-3-[4-(8-Cloro-5-metil-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzoazulen-1-il)-ciclohexiloxi]-benzonitrilo,
 terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-(4-m-toliloxi-ciclohexil)-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 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,
 terc-Butil éster del ácido trans-1-[4-(3-terc-butil-fenoxi)-ciclohexil]-8-cloro-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(2-fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 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,
 terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-butil éster 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,

terc-Butil éster 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,

terc-butil éster 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,

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

terc-Butil éster 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,

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,

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

terc-Butil éster 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,

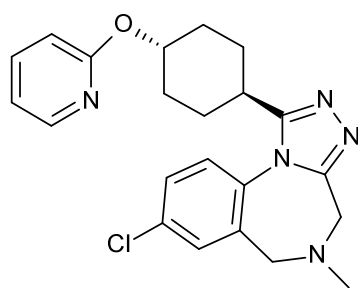
terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(pirazin-2-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,

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

terc-Butil éster 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,
 terc-Butil éster del ácido trans-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 terc-Butil éster del ácido cis-8-cloro-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-4H,6H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-carboxílico,
 trans-8-Cloro-5-metil-1-[4-(piridazin-3-iloxi)-ciclohexil]-5,6-dihidro-4H-2,3,5,10b-tetraaza-benzo[e]azuleno,
 terc-Butil éster 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,
 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,
 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,
 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,
 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,
 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
 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.

24. Un antagonista selectivo de V1a para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase, en donde el antagonista de V1a es



ejemplo 1.

25. Un antagonista de V1a para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

26. Un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

27. El uso de un antagonista de V1a para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

28. El uso de un antagonista de V1a de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos del sueño por cambio de fase.

29. La invención como se describe anteriormente en el presente documento.

Caso No. 31461

CONTRATO DE CESIÓN

Yo / nosotros, el (los) suscrito(s)

Inventor(es)

Christophe Grundschober, bioquímico,
ciudadano Suizo
Landskonstrasse 18, 4118 Rodersdorf
Suiza

Empleado(s) por:

F. Hoffman-La Roche AG

Patrick Schnider, químico, ciudadano Suizo
Birnbäumweg 15, 4103 Bottmingen, Suiza

F. Hoffman-La Roche AG

en adelante los CEDENTES, por la presente declaramos que somos los inventores
únicos/conjuntos de la invención titulada:

Antagonistas de V1A para tratar trastornos del sueño por cambio de fase

para la cual se presentó(aron) una(s) solicitud(es) de prioridad a nombre de

Solicitante

F. Hoffman-La Roche AG ante la

Oficina de Patentes

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de Presentación	No. de Serie
31461 EP	Europa	agosto 19, 2013	13180836.2

el(los) CEDENTE(S) reconoce(n) el traspaso anterior a favor de

F. Hoffman-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124

en adelante el CESIONARIO de la totalidad de los derechos, propiedad y participación
en y sobre, y aquellos que se derivan de las invenciones divulgadas en la (s)
solicitud(es) de prioridad antes mencionadas por ministerio de la ley, contractualmente
o de otra forma.

En la medida en que, el derecho, la propiedad y la participación del (los) CEDENTE(S)

en y sobre y aquellos que se derivan de las invenciones divulgadas en la (s) solicitud(es) de patente(s) antes mencionada(s) no hayan sido traspasadas a favor del CESIONARIO, el(los) CEDENTE(S) por medio de la presente cede(n) a favor del (los) CESIONARIO(S) la totalidad de los derechos, propiedad y participación en y sobre aquellos que se derivan de la invención y de la(s) solicitud(es) de prioridad, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad.

El CESIONARIO en virtud de la cesión de los mismos, tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar la prioridad de la(s) solicitud(es) antes mencionadas, para solicitar, obtener, y ser el propietario de las patentes en todo el mundo a su propio nombre y a su propio costo para reivindicar prioridad sobre y basado en todo o en parte sobre la(s) solicitud(es) de prioridad, para conservar cualquier patente otorgada sobre ello, y para discontinuar cualesquiera patentes o solicitudes de patente en la forma en que lo considere conveniente.

El CEDENTE y el CESIONARIO por la presente reconocen, confirman, y convienen en que el CEDENTE ha sido plena y totalmente compensado por la totalidad de los derechos otorgados o cedidos al CESIONARIO bajo la presente.

Este contrato se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de bienes con fecha abril 11, 1980. Las cortes competentes de la ciudad de Basilea, Suiza tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, octubre 29, 2013

(Firmado)

Christophe Grundschober

Basilea, octubre 29, 2013

(Firmado)

Patrick Schnider

CESIONARIO

noviembre 11, 2013

Basilea,

F. Hoffman-La Roche AG

(Firmado)

Antonio Natoli

Apoderado

(Firmado)

Petra Querfeld

Mandante

PARA NOTARIZACIÓN

Legalización

El suscrito Notario Público del Cantón de Basilea-Stadt (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por medio de la presente legaliza las siguientes firmas de:

Señor **Christophe Grundschober**, ciudadano de Onex GE (Suiza) residente en Rodersdorf (Suiza), y

Señor **Patrick Schnider**, ciudadano de Basilea (Suiza) residente en Bottmingen (Suiza).

El certifica que las personas mencionadas están empleadas por F. Hoffmann-La Roche AG, una compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza).

El también legaliza la firma anterior de

F. Hoffman-La Roche AG, una compañía por acciones con domicilio legal en Basilea (Suiza) por medio de:

Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza).

Señora Petra Querfeld ciudadana de y residente en Steinen (Alemania)

ambos debidamente autorizados para firmar documentos en los cuales se enajena la propiedad de la compañía.

Todos los firmantes y firmas fueron reconocidos personalmente.

Basilea (Suiza), hoy 14 (catorce) de noviembre 2013 (dos mil trece).

(Firmado) (Sello Notarial Christoph Nertz, Notario de Basilea)

BV 1012 / 2013

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Employed by:

Christophe Grundschober, biochemist, a Swiss
citizen
Landskronstrasse 18, 4118 Rodersdorf,
Switzerland

F. Hoffmann-La Roche AG

Patrick Schnider, chemist, a Swiss citizen
Birnbäumweg 15, 4103 Bottmingen, Switzerland

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

V1a antagonists to treat phase shift sleep disorders

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
31461 EP	Europe	August 19, 2013	13180836.2

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

Case No. 31461

ASSIGNOR(S)

Basel, October 29, 2013

Christophe Grundschober
Christophe Grundschober

Basel, October 29, 2013

Patrick Schnider
Patrick Schnider

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Date

November 11, 2013

Antonio Natoli
Holder of procuration

Petra Querfeld
Petra Querfeld
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the foregoing signatures of

Mister **Christophe Grundschober**, citizen of Onex GE (Switzerland), residing in Rodersdorf (Switzerland), and

Mister **Patrick Schnider**, citizen of Basel (Switzerland), residing in Bottmingen (Switzerland).

He certifies that the named persons are in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

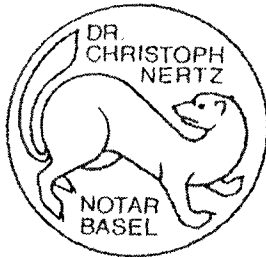
Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Petra Querfeld, German citizen, residing in Steinen (Germany),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 14th (fourteenth) day of November 2013 (two thousand and thirteen).



BV 1012/2013

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
--

International application No. PCT/EP2014/067264	International filing date (day/month/year) 12.08.2014	Priority date (day/month/year) 19.08.2013
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. A61K31/5517 A61P25/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399-0 
--	--	--

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>5-13, 15, 19, 21-24</u>
	No: Claims	<u>1-4, 14, 16-18, 20, 25-29</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

item II

item V

item VIII

1) The present application relates to V1a antagonists for use in treatment or prevention of phase shift sleep disorders such as jet-lag, in particular selective V1a antagonists and compounds of the defined formula I.

2) Cited documents

- D1 WO 2010/060836 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SCHNIDER PATRICK [CH]) 3 June 2010 (2010-06-03)
- D2 WO 03/051356 A1 (MERCK & CO INC [US]; MACNEIL DOUGLAS J [US]; SHEARMAN LAUREN P [US]; V) 26 June 2003 (2003-06-26)
- D3 WO 02/055514 A2 (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 18 July 2002 (2002-07-18)
- D4 WO 2006/021882 A1 (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [GB]) 2 March 2006 (2006-03-02)
- D5 WO 2004/074291 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [US]) 2 September 2004 (2004-09-02)
- D6 J.-D. Li ET AL: "Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei",
American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology,
vol. 296, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01), pages R824-R830,
XP055125657,
ISSN: 0363-6119, DOI: 10.1152/ajpregu.90463.2008

- D7 Helen M. Murphy ET AL: "The role of vasopressin in modulating circadian rhythm responses to phase shifts",
Peptides,
vol. 19, no. 7, 1 July 1998 (1998-07-01), pages 1191-1208, XP55124590,
ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(98)00084-9
- D8 WO 2013/176220 A1 (UNIV KYOTO [JP]) 28 November 2013
(2013-11-28)
- D9 Man Tsuey Tse: "Target identification: Blocking vasopressin receptors reduces jet lag",
Nature Reviews Drug Discovery,
vol. 12, no. 12, 15 November 2013 (2013-11-15), pages 903-903,
XP55124466,
ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd4180

Documents D8 and D9 were published after the priority date of the present application. The priority date seems not valid in as far as the present application refers to selective functionality of the V1a antagonist as additionally described the present application. Only the present claims 23-24 seem to specifically rely on such selective functionality.

3) Novelty

3.1 Document D1 describes compounds of present formula I as vasopressin V1a antagonists; the document does not specifically describe application in treatment of phase shift sleep disorders. It is noted, however, that present claims 16-17 relate merely to a pharmaceutical composition which is not further characterized by the therapeutic indication. Moreover, claims 25-28 merely relate to the compounds for the preparation of a medicament or their use for the preparation of a medicament, which are also not considered further characterized by the therapeutic indication. Finally, claim 29 merely relates to the invention "as described hereinabove". The subject-matter of these claims is accordingly not considered new over document D1.

3.2 Document D2 describes NPY5 antagonists for treatment of phase shift sleep disorders. Compounds of document D2 may well turn out to exhibit activity as (selective) V1a antagonists. Document D3 describes compounds actually exhibiting activity as V1a and NPY5 antagonists and the utility of such agents in treatment of

disorders of sleep and other circadian rhythms (see claim 26) as in particular associated with the NPY5 antagonism (p.6-7). Having regard to the purely functional definition of the agents in claims 1-4, 14, 16, 18, 20, 25, 27, 29 the subject-matter of these claims is presently considered as anticipated by documents D2 and D3.

3.3 Documents D4 and D5 describe vasopressin V1a antagonists of a structure related to that of formula I, but with slightly different substitution pattern. These agents are indicated for treatment of i.a. sleep disorders (see D4, p.1/18; D5, p.1/34); phase shift sleep disorders are not specifically mentioned. Such phase shift sleep disorder evidently represents a very particular form of sleep disorder and may for instance be distinguished from sleep disorder associated with particular psychiatric conditions. With respect to claims 16, 25, 27 and 29, however a similar observation as presented in item 3.1 above applies.

3.4 Document D6 reports on the influence of the vasopressin V1a receptor on circadian rhythms, mentioning attenuated oscillation of locomotor rhythms in V1a deficient mice. Document D7 reports vasopressin deficient mice as less prone to dissociation of circadian rhythms in a proposed model for jet-lag. These documents do not mention vasopressin V1a antagonists.

3.5 It is observed that document D8 describes inhibitors of vasopressin receptors V1a and V1b as useful in regulating circadian rhythms, including treatment of jet-lag. Similarly, document D9 reports on utility of vasopressin V1a and V1b antagonists in treatment of altered circadian rhythms such as in case of jet lag. These documents, which refer i.a. to the V1a antagonist OPC-21268, do not seem to specifically anticipate the subject-matter of claims 23-24.

4) Inventive step

In as far as the subject-matter is new, the following observations apply as to the requirement of inventive step.

The application provides information that compounds of formula I, which are known V1a antagonists, may indeed be beneficial in treatment / prevention of phase shift sleep disorder (see from p.19 onwards). Prior art relating to effective treatment of such specific sleep disorder would qualify as closest prior art.

Accordingly, documents D2 and D3 are presently relied upon as closest prior art. In this context documents D4 and D5 are presently not considered as closest prior art, as they merely refer to sleep disorder without qualification.

The difference with this closest prior art resides in the definition of the agents used, V1a antagonists such as compounds of formula I. The problem to be solved may be seen in the provision of further agents for treatment of phase shift sleep disorder.

As solution to the relevant problem the defined subject-matter is at present considered obvious to the person skilled in the art. Faced with the relevant problem, the skilled person may be presumed to find and rely on documents D6 and/or D7, which already point at a role of vasopressin, in particular the function of the V1a receptor, in maintenance of circadian rhythms. Document D7 actually specifically refers to experiments as model for disturbances of jet-lag. In view of the known role of vasopressin, in particular the function of V1a receptors, in maintaining circadian rhythm, it would seem obvious for a person skilled in the art that an antagonist of the V1a receptor should be useful in case of disturbed circadian rhythm. The mere choice of a known V1a antagonist such as a compound of formula I (see D1) would in this context represent an obvious implementation.

With respect to claims 23-24 documents D8 and D9 may represent additional prior art. The difference by the subject-matter of claims 23-24 resides in the choice of the V1a antagonist. The problem to be solved may be seen in the provision of alternative formulations for treating phase shift sleep disorder. It would seem quite obvious to the person skilled in the art in this context to use the known V1a antagonists of document D1.

5) Further observations

5.1 Claims 1-15 define subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular **substances or compositions for use** in a first or further medical treatment. In this context it is observed that claims 18-24 substantially correspond with such format except for the omitted "for use in".

5.2 Claims 29 relies in undetermined manner on the description and is accordingly considered unclear.

Claims 21 and 22 seem identical



(43) International Publication Date
26 February 2015 (26.02.2015)

(10) International Publication Number
WO 2015/024819 A1

- (51) **International Patent Classification:**
A61K 31/5517 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2014/067264
- (22) **International Filing Date:**
12 August 2014 (12.08.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
13180836.2 19 August 2013 (19.08.2013) EP
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (71) **Applicant (for US only):** **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** [US/US]; Great Notch, 150 Clove Road, 8th Floor, Little Falls, New Jersey 07424 (US).
- (72) **Inventors:** **SCHNIDER, Patrick**; Birnbaumweg 15, CH-4103 Bottmingen (CH). **GRUNDSCHOBBER, Christophe**; Landskronstrasse 18, CH-4118 Rodersdorf (CH).
- (74) **Agent:** **MUELLER-AFRAZ, Simona**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) **Title:** V1A ANTAGONISTS TO TREAT PHASE SHIFT SLEEP DISORDERS

(57) **Abstract:** This invention relates to a new medical use for certain chemical compounds and pharmaceutical compositions containing them. The invention relates to compounds which are selective V1a antagonists for use in the treatment of phase shift sleep disorders, in particular jetlag. In another aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition for use in the treatment of phase shift sleep disorders comprising a compound according to the invention and a pharmaceutically acceptable carrier.



WO 2015/024819 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 31461-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/067264	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12 August 2014 (12-08-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 19 August 2013 (19-08-2013)
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/067264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. A61K31/5517 A61P25/00
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/060836 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SCHNIDER PATRICK [CH]) 3 June 2010 (2010-06-03)	16,17, 25-29
Y	claims; examples -----	1-29
X	WO 03/051356 A1 (MERCK & CO INC [US]; MACNEIL DOUGLAS J [US]; SHEARMAN LAUREN P [US]; V) 26 June 2003 (2003-06-26)	1-4,14, 16,18, 20,25, 27,29
Y	claims; examples -----	1-29
X	WO 02/055514 A2 (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 18 July 2002 (2002-07-18)	1-4,14, 16,18, 20,25, 27,29
Y	pages 6,7,9; claim 26 ----- -/-	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2014

Date of mailing of the international search report

31/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/067264

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/021882 A1 (PFIZER LTD [GB]; PFIZER [US]; JOHNSON PATRICK STEPHEN [GB]) 2 March 2006 (2006-03-02) page 1,; claims -----	16,25, 27,29
X	WO 2004/074291 A1 (PFIZER LTD [GB]; BRYANS JUSTIN STEPHEN [GB]; JOHNSON PATRICK STEPHEN []) 2 September 2004 (2004-09-02) page 1; claims -----	16,25, 27,29
Y	J.-D. LI ET AL: "Vasopressin receptor V1a regulates circadian rhythms of locomotor activity and expression of clock-controlled genes in the suprachiasmatic nuclei", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. REGULATORY, INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOLOGY, vol. 296, no. 3, 1 March 2009 (2009-03-01) , pages R824-R830, XP055125657, ISSN: 0363-6119, DOI: 10.1152/ajpregu.90463.2008 page 828, right-hand column -----	1-29
Y	HELEN M. MURPHY ET AL: "The role of vasopressin in modulating circadian rhythm responses to phase shifts", PEPTIDES, vol. 19, no. 7, 1 July 1998 (1998-07-01), pages 1191-1208, XP055124590, ISSN: 0196-9781, DOI: 10.1016/S0196-9781(98)00084-9 page 1206 - page 1207 -----	1-29
Y,P	WO 2013/176220 A1 (UNIV KYOTO [JP]) 28 November 2013 (2013-11-28) the whole document -----	23,24
Y,P	MAN TSUEY TSE: "Target identification: Blocking vasopressin receptors reduces jet lag", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 12, no. 12, 15 November 2013 (2013-11-15), pages 903-903, XP055124466, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd4180 the whole document -----	23,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/067264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010060836	A1	03-06-2010	AR 074409 A1 12-01-2011
		AU 2009319123 A1 03-06-2010	
		CA 2743976 A1 03-06-2010	
		CN 102227428 A 26-10-2011	
		CO 6341478 A2 21-11-2011	
		CR 20110220 A 21-06-2011	
		DK 2370441 T3 21-10-2013	
		EC SP11011089 A 30-06-2011	
		EP 2370441 A1 05-10-2011	
		ES 2431279 T3 25-11-2013	
		HR P20131067 T1 06-12-2013	
		IL 212122 A 27-06-2013	
		JP 5452608 B2 26-03-2014	
		JP 2012510441 A 10-05-2012	
		KR 20110077022 A 06-07-2011	
		MA 32781 B1 01-11-2011	
		NZ 592076 A 29-06-2012	
		PE 05822011 A1 17-08-2011	
		PT 2370441 E 14-11-2013	
		RU 2011123703 A 10-01-2013	
		SG 171846 A1 28-07-2011	
		SI 2370441 T1 31-12-2013	
		TW 201024300 A 01-07-2010	
		US 2010137286 A1 03-06-2010	
		US 2012225865 A1 06-09-2012	
		WO 2010060836 A1 03-06-2010	
WO 03051356	A1	26-06-2003	AU 2002351381 A1 30-06-2003
		CA 2469790 A1 26-06-2003	
		EP 1463499 A1 06-10-2004	
		JP 2005517654 A 16-06-2005	
		US 2005107411 A1 19-05-2005	
		WO 03051356 A1 26-06-2003	
WO 02055514	A2	18-07-2002	AT 384711 T 15-02-2008
		AU 2002243419 A1 24-07-2002	
		DE 60132611 T2 19-02-2009	
		DK 1330451 T3 10-11-2008	
		EP 1330451 A2 30-07-2003	
		ES 2300376 T3 16-06-2008	
		JP 2004517872 A 17-06-2004	
		PT 1330451 E 13-03-2008	
		WO 02055514 A2 18-07-2002	
WO 2006021882	A1	02-03-2006	BR PI0514458 A 10-06-2008
		CA 2578370 A1 02-03-2006	
		EP 1784408 A1 16-05-2007	
		JP 2008510789 A 10-04-2008	
		US 2007249585 A1 25-10-2007	
		WO 2006021882 A1 02-03-2006	
WO 2004074291	A1	02-09-2004	AR 043210 A1 20-07-2005
		CL 2004000293 A1 07-01-2005	
		CN 1751047 A 22-03-2006	
		GT 200400020 A 21-09-2004	
		NL 1025527 A1 23-08-2004	
		NL 1025527 C2 14-03-2005	
		PA 8596101 A1 04-08-2005	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/067264

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PE 02222005 A1	13-04-2005
		UY 28201 A1	30-09-2004
		WO 2004074291 A1	02-09-2004

WO 2013176220	A1	28-11-2013	NONE

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
PATENTE DE INVENCION ____		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-01-16			
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/5517			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick y GRUNDSCHOBBER, Christophe.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	13180836.2	19-08-13	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18-03-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 26-02-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 12-08-14		No. Publicación: WO 2015/024819 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2014/067264			
(54) Título: ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE			
(57) Resumen:			
Resumen.-			
Esta invención se refiere a un nuevo uso médico para determinados compuestos químicos y a composiciones que los contienen. La invención se refiere a compuestos que son antagonistas selectivos de V1a para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño por cambio de fase, en particular, descompensación horaria. En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño por cambio de fase que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.			
Sector: Salud. Preparaciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos.			

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION ____		PCT ☒	MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 27-01-16	
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/5517			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick y GRUNDSCHOBBER, Christophe.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	13180836.2	19-08-13	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 18-03-16		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 26-02-15	
Fecha de presentación de la solicitud: 12-08-14		No. publicación: WO 2015/024819 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2014/067264			
(54) Título: ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE			

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 31/5517	
(22) Fecha de solicitud: 27-01-16				(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): SCHNIDER, Patrick y GRUNDSCHOBEN, Christophe.	
	13180836.2	19-08-13	EP		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 18-03-16			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 26-02-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 12-08-14			No. publicación: WO 2015/024819 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2014/067264				
(54) Título:					
“ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE”					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

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

Sector: Salud. Preparaciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

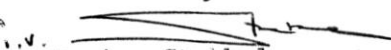
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Ströbel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)



Allg. Pro.

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

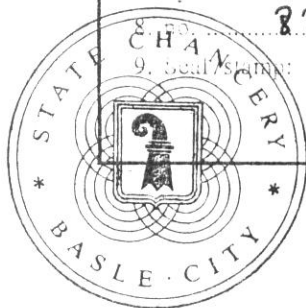
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



ANTAGONISTAS DE V1A PARA TRATAR TRASTORNOS DEL SUEÑO POR CAMBIO DE FASE

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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

SECTOR: Salud. Preparaciones médicas que contienen ingredientes orgánicos activos.

Figura 1:

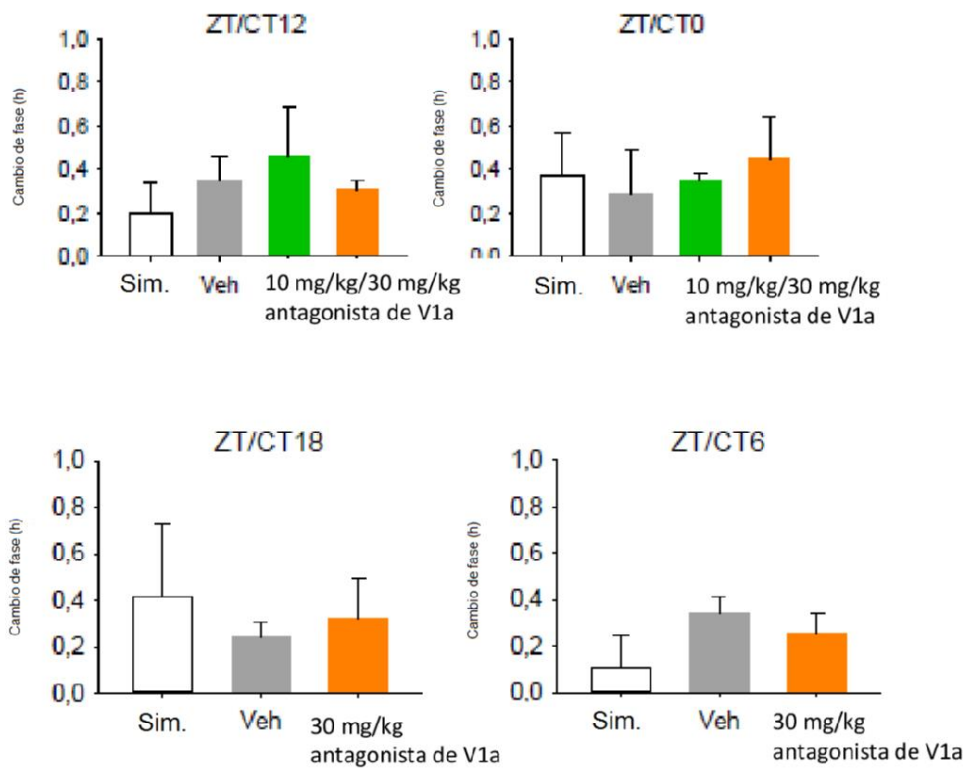
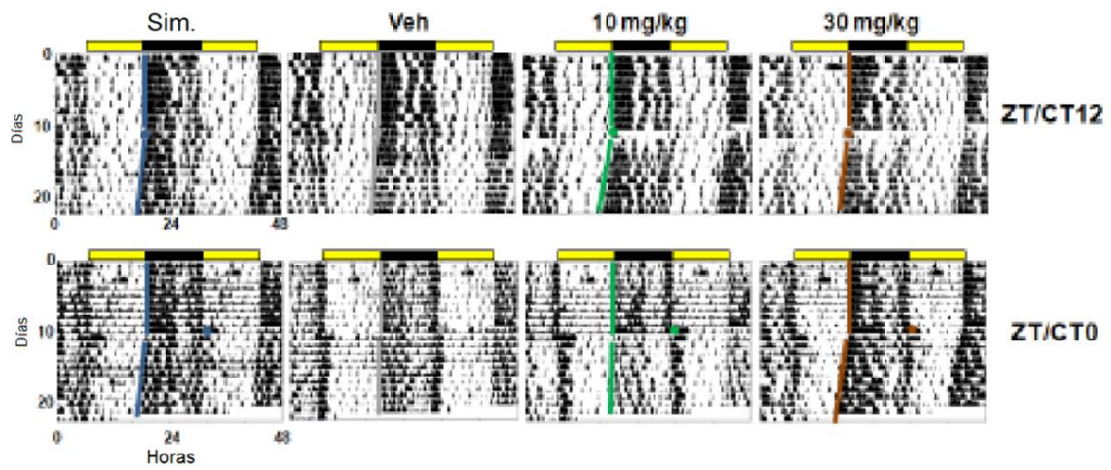


Figura 2:

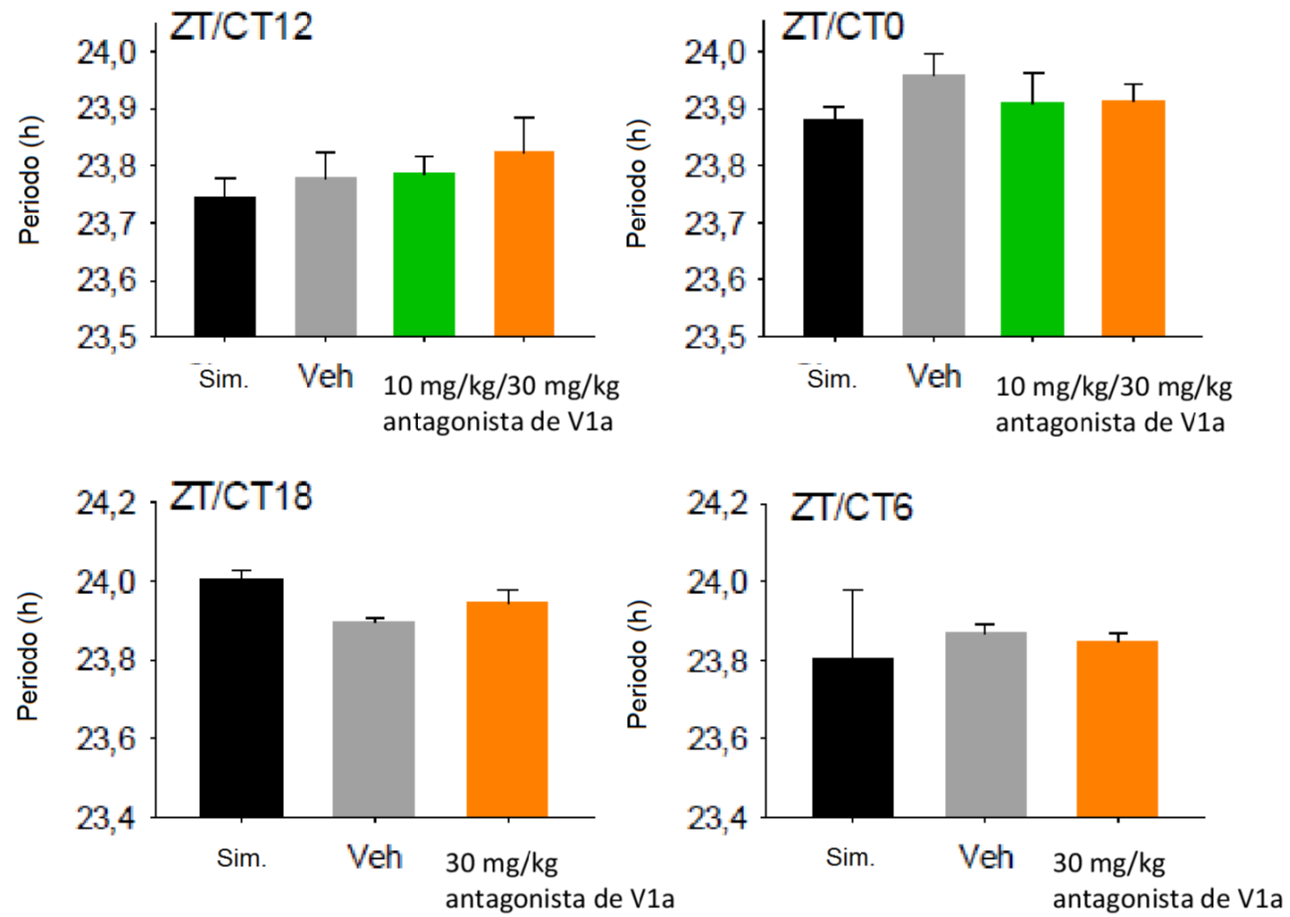


Figura 3:

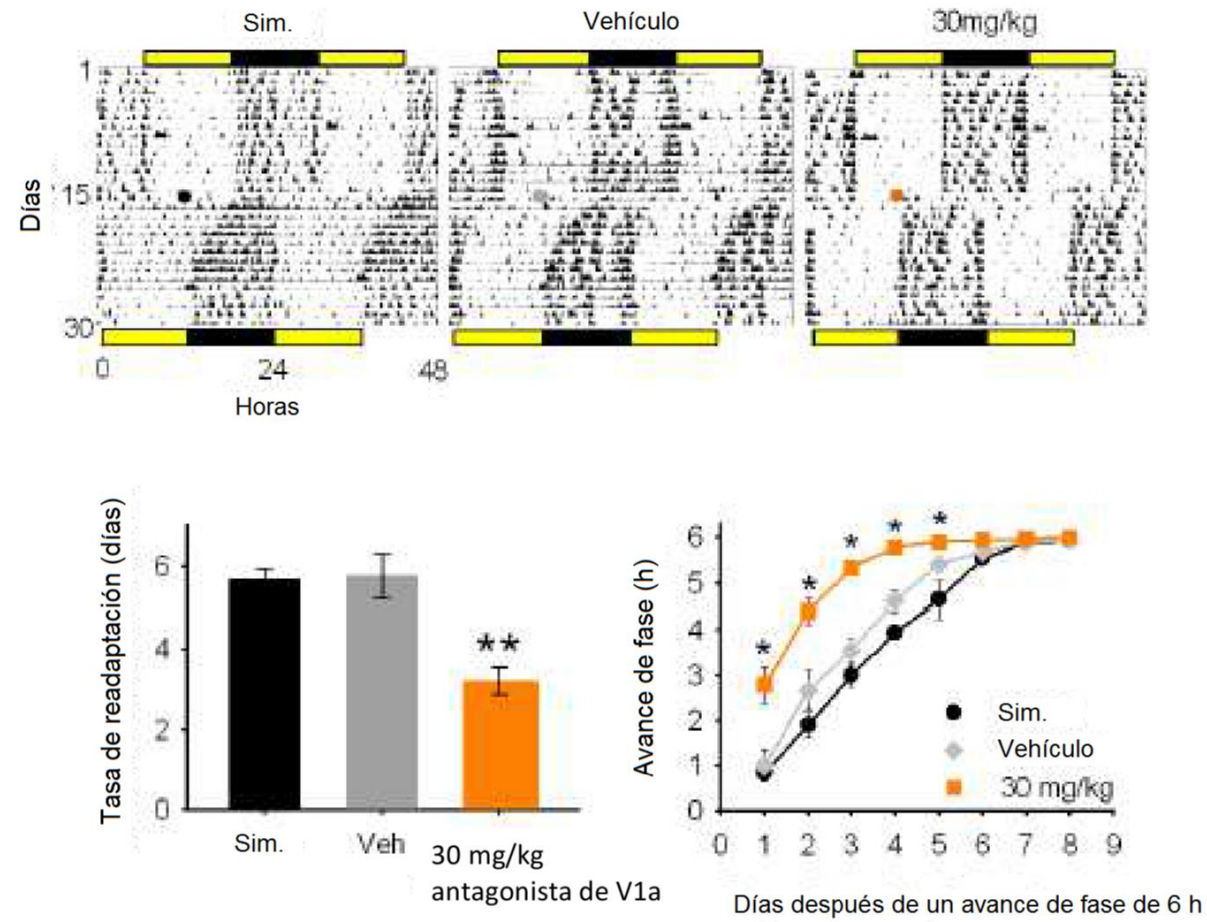


Figura 4:

