

DG, Arthus MF, Magnan C, Philippe E, Paradis V, Fougelle F, Hainault I, Enhorning S, Velho G, Roussel R, Bankir L, Melander O, Bouby N. Vasopressin and hydration play a major role in the development of glucose intolerance and hepatic steatosis in obese rats. *Diabetologia*, 58(5), 1081-1090, (2015)]. Se demostró que la vasopresina contribuye al desarrollo de albuminuria y nefropatía
5 inducida por diabetes en modelos animales que es coherente con los descubrimientos epidemiológicos en humanos.

Se descubrió recientemente que la vasopresina también parece cumplir una función causal en el desarrollo de la preeclampsia. La infusión crónica de vasopresina durante el embarazo en ratones es suficiente para inducir todos los fenotipos fetales y maternos principales asociados con
10 preeclampsia humana, que incluye hipertensión específica del embarazo [Santillan MK, Santillan DA, Scroggins SM, Min JY, Sandgren JA, Pearson NA, Leslie KK, Hunter SK, Zamba GK, Gibson-Corley KN, Grobe JL. Vasopresina en preeclampsia: un modelo de ratón clínicamente relevante y biomarcador de embarazo humano muy temprano y novedoso *Hipertension*. 64(4), 852-859, (2014)].

Los niveles de vasopresina pueden estar elevados en mujeres con dismenorrea (trastorno
15 ginecológico caracterizado por dolor pélvico de calambres cíclicos) durante la menstruación, que parece aumentar la contracción del músculo liso miometrial. Se descubrió recientemente que un antagonista del receptor V1a de vasopresina selectivo (relcovaptan/SR-49059) puede reducir las contracciones intrauterinas provocadas por la vasopresina.

Por estas razones, los agentes que inhiben la acción de la vasopresina sobre el receptor V1a parecen
20 ser adecuados para el tratamiento de varias enfermedades cardíacas. En particular, los agentes que inhiben la acción de vasopresina selectivamente en el receptor V1a ofrecen un perfil especialmente ideal para el tratamiento de pacientes de otra manera normovolémicos, es decir, aquellos que no son elegibles para descongestión por, por ejemplo, altas dosis de diuréticos de bucle o antagonistas de V2, y donde la acuareisis inducida mediante inhibición de V2 puede ser no deseada.

25 Determinados derivados de 4-fenil-1,2,4-triazol-3-ilo se han descrito en WO 2005/063754-A1 y WO 2005/105779-A1 por actuar como antagonistas del receptor V1a de vasopresina que son útiles para el tratamiento de trastornos ginecológicos, particularmente trastornos menstruales tales como dismenorrea.

En WO 2011/104322-A1, un grupo particular de 1,2,4-triazol-3-onas unidas por bis-arilo, incluyendo
30 5-fenil-1,2,4-triazol-3-ilo y derivados de 1-fenil-1,2,3-triazol-4-ilo de este, se han descrito como antagonistas de los receptores V2 y/o V1a de vasopresina útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los compuestos descritos no muestran selectividad suficiente hacia el receptor V1a y en su mayoría muestran actividad combinada en ambos receptores de vasopresina V1a y V2. Con todo, como se describe anteriormente, una alta afinidad así como una
35 alta selectividad para el receptor V1a es una condición previa deseada para el tratamiento de afecciones y enfermedades donde no se desea una descongestión y puede llevar a una homeostasis