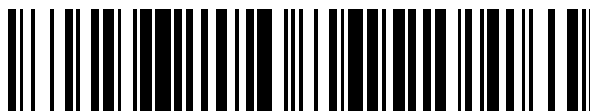


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/397 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2011 PCT/US2011/042785**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12003436**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11801485 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2587919**

54 Título: **Procedimientos para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático**

30 Prioridad:

01.07.2010 US 360686 P

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**AZEVAN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
116 Research Drive
Bethlehem, PA 18015, US**

72 Inventor/es:

BROWNSTEIN, MICHAEL, J.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 662 350 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático

5 CAMPO TÉCNICO

La invención descrita en la presente memoria se refiere a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático usando antagonistas de la vasopresina.

10 ANTECEDENTES Y RESUMEN DE LA INVENCION

El TEPT es reconocido por el Departamento de Defensa, el Departamento de Asuntos para Veteranos y el National Institute of Mental Health como un problema médico importante para las tropas estadounidenses desplegadas y en retorno. En particular, estudios recientes indican que la incidencia del TEPT entre los veteranos de Iraq y Afganistán es del 20% y puede llegar al 35%, que es una tasa 4-7 veces superior a la de la población general. El TEPT no es sólo una dolencia que afecta al personal militar; el NIMH ha comunicado que casi ocho millones de estadounidenses sufren este trastorno y que está situado entre las afecciones psiquiátricas más comunes en el país. El TEPT se caracteriza por pérdida de la capacidad emocional, problemas en las relaciones con la familia y los amigos, pérdida de interés en actividades que procuran disfrute, irritabilidad, aumento de la agresividad y a veces conducta violenta.

A menudo junto con el TEPT aparecen otros trastornos concurrentes, que incluyen depresión, consumo de drogas y otras sustancias, otros trastornos de ansiedad, trastornos de la ira y la impulsividad y similares. Al igual que otros problemas de salud mental, las consecuencias del TEPT se extienden más allá del paciente para afectar también a su familia. No sólo existe un aumento de los costes médicos a largo plazo, sino también una disminución en la capacidad de obtener ingresos e impactos adversos en la calidad de vida. En combinación, estas circunstancias producen un ciclo en espiral de demanda de ayuda federal, pérdida de ingresos y costes sociales y económicos permanentes y en aumento. La mejora en los tratamientos de TEPT y depresión, especialmente durante los dos primeros años después del despliegue, podría reducir los costes de tratamientos médicos para los militares estadounidenses (previstos entre 4.000 y 6.200 millones de dólares) entre el 25% y el 40%.

Las actuales terapias farmacológicas para TEPT se basan en antidepresivos y ansiolíticos existentes reutilizados que no han demostrado una eficacia suficiente, que incluyen efectos secundarios no deseables y para los que se ha reconocido que existen problemas de observancia; véase, por ejemplo, Keane, et al. Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol*, 2: 61-97 (2006); Lader, Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not? *Expert Rev Neurother*, 8(8): 1189-91 (2008); Marks, et al., Paroxetine: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf*, 7(6):783-94 (2008). Ya sea por la complejidad del TEPT o por diferencias en la neurobiología subyacente del trastorno, los fármacos disponibles ofrecen un alivio limitado. Se necesita un nuevo abordaje de farmacoterapia para lograr mejorías significativas en los resultados clínicos.

de Kloet, et al., "Elevated plasma arginine vasopressin levels in veterans with posttraumatic stress disorder", *Journal of Psychiatric Research*, Elsevier Ltd, GB, vol. 42, nº 3, 20 de diciembre de 2007, páginas 192-198, describe el aumento de la concentración de arginina vasopresina (AVP) en plasma en los pacientes que sufren trastorno por estrés postraumático.

Ferris C.F., et al., "Orally active vasopressin V2a receptor antagonist SRX251, selectively blocks aggressive behavior", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Elsevier, US, vol. 82 nº 2, febrero de 2006, páginas 169-174, describe que los receptores de vasopresina 1A pueden estimular conductas agresivas y también describe antagonistas para bloquear dichos receptores.

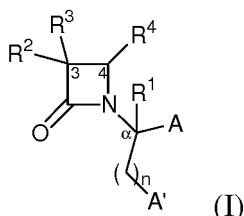
Guillon, et al., "Acetidinones as vasopressin V1a antagonists", *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Pergamon, GB, vol. 15, nº 5, 31 de enero de 2007, páginas 2054-2080, describe compuestos particulares que se consideran candidatos efectivos para antagonismo de receptores V1a.

El documento US2008/0033165 A1 (Koppel et al.) describe derivados del ácido 2-(acetidin-2-on-1-il)alcanodioico como posibles tratamientos para enfermedades relacionadas con receptores de la vasopresina V1a.

Surget, A; Belzung, C, "Involvement of vasopressin in affective disorders", *European Journal of Pharmacology*, Elsevier, vol. 583, 2008, páginas 340-349, describe que la vasopresina interviene en algunos trastornos afectivos que incluyen estrés, fobia, pánico y trastorno por estrés postraumático.

En la presente memoria se ha descubierto que el TEPT y las enfermedades y trastornos relacionados pueden

tratarse con antagonistas V1a de la vasopresina selectivos. En consecuencia, en un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

A y A' son cada uno independientemente un heterociclamido que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido; o C(O)NHX-, donde X es un arilalquilo opcionalmente sustituido; o C(O)NR¹⁴X-, donde R¹⁴ se selecciona de entre hidróxi, alquilo, alcoxicarbonilo y bencilo; y X es arilalquilo opcionalmente sustituido;

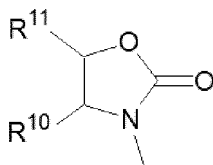
n es un número entero seleccionado de entre 0 y aproximadamente 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno;

R³ es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de la fórmula

15



donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; y

R⁴ es arilalquilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoialquilo opcionalmente sustituido, arilalquenilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquenilo opcionalmente sustituido o arilalquinilo opcionalmente sustituido; para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene trastorno por estrés postraumático.

25 El uno o más compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene TEPT pueden usarse donde el paciente tiene también uno o más trastornos de control de los impulsos o de la ira, uno o más trastornos de ansiedad o relacionados con la ansiedad, uno o más trastornos de depresión, trastorno explosivo intermitente o una combinación de los mismos.

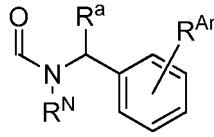
30 En una realización preferida n es 1 ó 2, más preferentemente 1.

En otra realización preferida A' es un grupo heterociclamido que contiene hidrógeno opcionalmente sustituido; más preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo u homopiperacinilo.

35 En otra realización preferida los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y arilalquilo.

En otra realización preferida A' es una amida de piperidin-1-ilpiperidina o piperidin-1-ilalquilpiperidina.

40 En otra realización preferida A es una amida de un bencilo opcionalmente sustituido; más preferentemente A es una amida de la fórmula



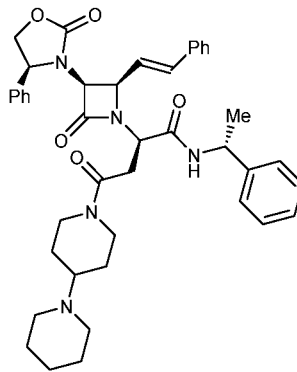
5 donde R^N es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; R^a es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y R^{Ar} es hidrógeno o uno o más de entre halo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y grupos nitro.

En otra realización preferida A es una amida de 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamina, que está opcionalmente sustituida.

10 En otra realización preferida R^4 es cinamilo opcionalmente sustituido; preferentemente cinamilo no sustituido.

En otra realización preferida el compuesto es selectivo para el receptor V1a.

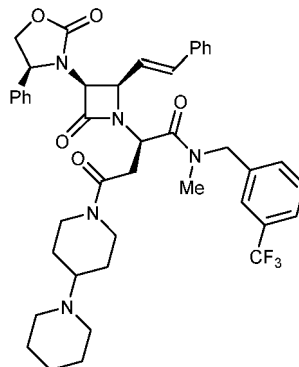
En otra realización preferida, el uno o más compuestos comprenden un compuesto de la fórmula



15

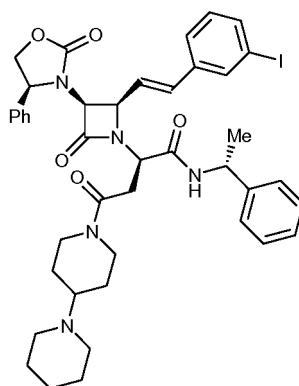
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma de sal de clorhidrato.

20 En otra realización preferida, el uno o más compuestos comprenden un compuesto de la fórmula



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma de sal de clorhidrato.

En otra realización preferida, el uno o más compuestos comprenden un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma
5 de sal de clorhidrato.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el
tratamiento de un paciente que tiene un trastorno por estrés postraumático, comprendiendo la composición el uno o
más compuestos del primer aspecto de la invención; y uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, o una
10 combinación de los mismos.

La composición para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene TEPT puede usarse cuando el paciente tiene
también uno o más trastornos de control de los impulsos o de la ira, uno o más trastornos de ansiedad o
relacionados con la ansiedad, uno o más trastornos de depresión o trastorno explosivo intermitente o una
15 combinación de los mismos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG 1. muestra representaciones en 3D del circuito de Papez, donde las zonas en negro denotan la activación
20 BOLD media significativa de ocho animales para (A) patrón no condicionado de activación para el hurón en solitario;
(B) patrón no condicionado de activación para hurón después de tratamiento previo con AVN576 (5 mg/kg de peso
corporal); (C) patrón de activación condicionado cuando los animales se vuelven a exponer a sacarosa en solitario
en el imán dos semanas más tarde; (D) patrón de activación condicionado cuando los animales son tratados
previamente con AVN576 (5 mg/kg de peso corporal) y se exponen de nuevo a sacarosa en solitario en el imán dos
25 semanas más tarde.

La FIG. 2 muestra el tiempo medio (A) transcurrido en la luz; (B) el tiempo transcurrido en la oscuridad; y (C) el
número de entradas de luz-oscuridad.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la presente memoria se describe el uso de antagonistas AVP como un abordaje terapéutico para tratar el TEPT.
Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener el potencial de mejorar enormemente la vida del
personal militar activo, los veteranos que vuelven del conflicto, sus familias y la población en general al abordar una
35 necesidad médica no cubierta y reducir la carga económica global de uno de los trastornos de salud mental más
comunes y en crecimiento en los Estados Unidos.

En la reivindicación 1 se describe una realización ilustrativa de la invención.

40 Debe entenderse que en cada ocurrencia de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria, el grupo
heterociclilamido se selecciona independientemente en cada caso. El heterociclilo puede seleccionarse
independientemente de entre morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo o quinuclidinilo;
donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo o quinuclidinilo está sustituido
opcionalmente en N con alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido.

45

En una variación de los compuestos de fórmula (I), A y/o A' son tal como se describe en la reivindicación 1.

En otra variación, A y/o A' es una amida de un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido seleccionado independientemente unido a un nitrógeno. Los heterociclos que contienen nitrógeno ilustrativos incluyen pero no se limitan a pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, triazolidinilo, triacinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-oxacinilo, 1,3-oxacinilo, morfolinilo, oxadiazolidinilo y tiadiazolidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Dichas sustituciones opcionales incluyen los grupos R¹⁰, R¹², R⁶R⁷N- y R⁶R⁷N-(alquilo C₁.C₄), tal como se define en la presente memoria. En una realización, A y/o A' se seleccionan independientemente de entre pirrolidinonilo, piperidinonilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente y unido a un nitrógeno.

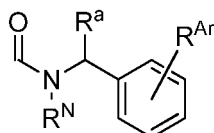
En otra variación, A y/o A' es una amida seleccionada independientemente de un piperidinilo opcionalmente sustituido unido al nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxialquiloalquilo C₂.C₄)-(alquilo C₂.C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquilo, que incluye R⁶R⁷N-(alquilo C₁.C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁.C₄) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C₁.C₄). En una realización, A y/o A' es un piperidinilo seleccionado independientemente sustituido en la posición 4 y unido al nitrógeno.

Debe entenderse también que en cada ocurrencia de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente en cada caso. En otro aspecto ilustrativo, R⁶ se selecciona independientemente de entre hidrógeno o alquilo; y R⁷ se selecciona independientemente en cada caso de entre alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto ilustrativo, R⁶ y R⁷ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno adjunto para formar heterociclo opcionalmente sustituido, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo y homopiperacinilo; donde dicho piperacinilo u homopiperacinilo está también sustituido opcionalmente en N con R¹³; donde R¹³ se selecciona independientemente en cada caso de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido.

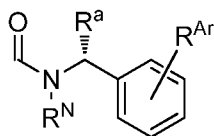
En otra variación, A y/o A' es una amida seleccionada independientemente a partir de un piperacinilo opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxialquiloalquilo C₂.C₄)-(alquilo C₂.C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquilo, que incluye R⁶R⁷N-(alquilo C₁.C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁.C₄) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C₁.C₄). En una realización, A y/o A' es un piperacinilo seleccionado independientemente sustituido en la posición 4 y unido a un nitrógeno.

En otra variación, A y/o A' es una amida seleccionada independientemente de un homopiperacinilo opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxialquiloalquilo C₂.C₄)-(alquilo C₂.C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquilo, que incluye R⁶R⁷N-(alquilo C₁.C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁.C₄) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C₁.C₄). En una realización, A y/o A' es un homopiperacinilo seleccionado independientemente sustituido en la posición 4 y unido a un nitrógeno. En otra realización, A y/o A' es un homopiperacinilo seleccionado independientemente sustituido en la posición 4 con alquilo, arilo, aril(alquilo C₁.C₄) y unido a un nitrógeno.

En otra realización de los compuestos de fórmulas (I), A tiene la fórmula



donde R^N es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o un grupo de formación de profármacos de amida; R^a es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y R^{Ar} es hidrógeno o uno o más sustituyentes de arilo, tales como pero sin limitarse a halo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, nitro y similares. En otra realización, al menos uno de entre R^N, R^a y R^{Ar} no es hidrógeno. En otra realización, al menos uno de entre R^N y R^a no es hidrógeno. En otra realización, A tiene la fórmula



donde R^N , R^a y R^{Ar} son tal como se define en la presente memoria.

5 En una variación, A y/o A' es un amido monosustituido de la fórmula $C(O)NHX$, donde X es un arilalquilo opcionalmente sustituido.

En otra variación, A y/o A' es un amido disustituido de la fórmula $C(O)NR^{14}X$, donde R^{14} se selecciona de entre hidroxil, alquilo, alcocarbonilo y bencilo; y X es arilalquilo opcionalmente sustituido.

10

En otra variación, A y/o A' es una amida de un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno. Los heterociclos que contienen nitrógeno ilustrativos incluyen pero no se limitan a pirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, homopiperacínilo, triazolidinilo, triacínilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, 1,2-oxacínilo, 1,3-oxacínilo, morfolinilo, oxadiazolidinilo y tiadiazolidinilo; cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. Dichas sustituciones opcionales incluyen los grupos R^{10} , R^{12} , R^6R^7N - y R^6R^7N -(alquilo C_1 - C_4), tal como se define en la presente memoria. En una realización, A es pirrolidinonilo, piperidinonilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente y unido a un nitrógeno.

15

20 En otra variación, A y/o A' es una amida de un piperidinilo opcionalmente sustituido unido al nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxil, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcocarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxil(alquilo C_2 - C_4))-(alquilo C_2 - C_4), R^6R^7N -, R^6R^7N -alquilo, que incluye R^6R^7N -(alquilo C_1 - C_4), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C_1 - C_4) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C_1 - C_4). En una realización, A y/o A' es piperidinilo sustituido en la posición 4 y unido al nitrógeno.

25

En otra variación, A y/o A' es una amida de un piperacínilo opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxil, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcocarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxil(alquilo C_2 - C_4))-(alquilo C_2 - C_4), R^6R^7N -, R^6R^7N -alquilo, que incluye R^6R^7N -(alquilo C_1 - C_4), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C_1 - C_4) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C_1 - C_4). En una realización, A y/o A' es piperacínilo sustituido en la posición 4 y unido a un nitrógeno.

30

En otra variación, A y/o A' es una amida de un homopiperacínilo opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno. Las sustituciones opcionales ilustrativas incluyen hidroxil, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alcocarbonilo, hidroxialquiloalquilo, que incluye (hidroxil(alquilo C_2 - C_4))-(alquilo C_2 - C_4), R^6R^7N -, R^6R^7N -alquilo, que incluye R^6R^7N -(alquilo C_1 - C_4), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C_1 - C_4) opcionalmente sustituido y piperidin-1-il(alquilo C_1 - C_4). En una realización, A y/o A' es homopiperacínilo sustituido en la posición 4 y unido a un nitrógeno.

35

40

En otra variación, A y/o A' es una amida de un heterociclo unido a un nitrógeno, donde el heterociclo está sustituido por heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, arilalquilo.

En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de un bencilo opcionalmente sustituido, 1-naftilmetilo opcionalmente sustituido o 2-naftilmetilamina opcionalmente sustituido. Las sustituciones opcionales incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dicloro, 2,5-dicloro, 2,5-dimetoxi, 2-trifluorometilo, 2-fluoro-3-trifluorometilo, 2-fluoro-5-trifluorometilo, 2-metilo, 2-metoxi, 3,4-dicloro, 3,5-ditri-fluorometilo, 3,5-dicloro, 3,5-dimetilo, 3,5-difluoro, 3,5-dimetoxi, 3-bromo, 3-trifluorometilo, 3-cloro-4-fluoro, 3-cloro, 3-fluoro-5-trifluorometilo, 3-fluoro, 3-metilo, 3-nitro, 3-trifluorometoxi, 3-metoxi, 3-fenilo, 4-trifluorometilo, 4-cloro-3-trifluorometilo, 4-fluoro-3-trifluorometilo, 4-metilo y similares.

45

50

En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de una bencil-N-metilamina opcionalmente sustituida. En otra realización, A en la fórmula (I) o (II) es una amida de una bencil-N-butilamina opcionalmente sustituida, que incluye n-butilo, y t-butilo. En otra realización, A en la fórmula (I) es una amida de una bencil-N-bencilamina

opcionalmente sustituida. Las sustituciones opcionales incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dicloro, 3,5-dicloro, 3-bromo, 3-trifluorometilo, 3-cloro, 3-metilo y similares.

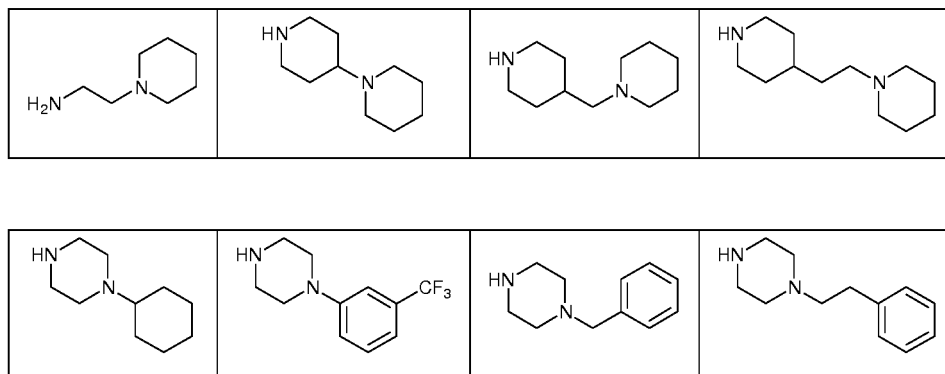
5 En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de un 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo o 1-fenilbencilamina opcionalmente sustituidos. En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de un 1-feniletilo, 2-feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilbencilamina-N-metilamina opcionalmente sustituidos. En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) o (II) es una amida de una 2-fenil-β-alanina opcionalmente sustituida, o un derivado de la misma, 1-fenilpropanolamina y similares. Las sustituciones opcionales incluyen, pero no se limitan a, 3-trifluorometoxi, 3-metoxi, 3,5-dimetoxi, 2-metilo y similares.

10 En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de un 1-fenilciclopropilo, 1-fenilciclopentilo o 1-fenilciclohexilamina opcionalmente sustituidos. Las sustituciones opcionales incluyen, pero no se limitan a, 3-fluoro, 4-metoxi, 4-metilo, 4-cloro, 2-fluoro y similares.

15 En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de una heteroarilmetilamina opcionalmente sustituida, que incluye pero no se limita a 2-furilo, 2-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y similares. Las sustituciones opcionales incluyen, pero no se limitan a, 5-metilo, 3-cloro, 2-metilo y similares.

20 En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de un arilo bicíclico parcialmente saturado, que incluye pero no se limita a 1-, 2-, 4-, y 5-indanilamina, 1- y 2-tetrahidronaftilamina, indolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

En otra realización, A y/o A' en la fórmula (I) es una amida de una piperidina o piperacina sustituida. Los sustituyentes en la piperidina o piperacina incluyen heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo opcionalmente sustituido y
25 arilalquilo opcionalmente sustituido. Las piperidinas y piperacinas ilustrativas incluyen las fórmulas:



30 En otra realización, A' en la fórmula (I) es una amida de un heterociclo sustituido unido a nitrógeno. Los sustituyentes incluyen alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo y arilalquilo. En una realización con variación, A' en la fórmula (I) es una amida de un heterociclo unido a nitrógeno sustituido con alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

35 En otra realización, A' en la fórmula (I) es una amida de una arilheterocicilamina, arilalquilheterocicilamina, heterocicilalquilamina o heteroarilalquilamina opcionalmente sustituida. En otra realización, A' es una amida de piperidin-1-ilpiperidina o piperidin-1-ilalquilpiperidina. En otra realización, alquilo es alquilo C₁-C₂.

40 Se observará que en los ejemplos ilustrativos precedentes de A y/o A' que incluyen un centro quiral, cualquiera de los enantiómeros ópticamente puros puede incluirse en los compuestos descritos en la presente memoria; alternativamente, puede usarse la forma racémica. Por ejemplo, en los compuestos descritos en la presente memoria puede incluirse uno o varios de los siguientes enantiómeros (R)-1-(3-metoxifenil)etilamina, (R)-1-(3-trifluorometilofenil)etilamina, (R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, (R)-1-indanilamina, (R)-α,N-dimetilbencilamina, (R)-α-metilbencilamina, (S)-1-(3-metoxifenil)etilamina, (S)-1-(3-trifluorometilofenil)etilamina, (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, (S)-1-indanilamina, y (S)-α-metilbencilamina y similares.

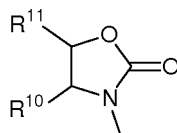
45

En otra realización de los compuestos de fórmula (I), n es 1 ó 2. En otra realización de los compuestos de fórmula (I), n es 1. En las fórmulas (I), R² es hidrógeno.

En las fórmulas (I), R¹ es hidrógeno.

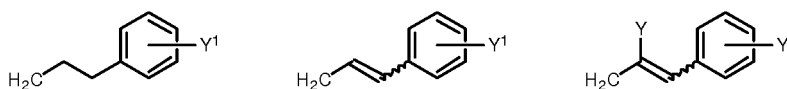
5

En las fórmulas (I), R³ tiene la fórmula:



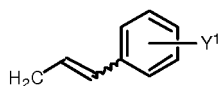
10 donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquiloxi opcionalmente sustituido, arilalquilcarboniloxi opcionalmente sustituido, difenilmetoxi, trifenilmetoxi y similares.

15 En otra realización de los compuestos de fórmulas (I), R⁴ tiene las fórmulas:



20 donde Y es un grupo de extracción de electrones, tal como halo, e Y¹ es hidrógeno o uno o más sustituyentes de arilo, tal como pero sin limitarse a halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y similares. Debe entenderse que el doble enlace en las fórmulas puede ser todo o sustancialmente todo (E), todo o sustancialmente todo (Z) o una mezcla de los mismos. En otra realización, el doble enlace en las fórmulas es todo o sustancialmente todo (E). En otra realización de los compuestos de fórmulas (I), R⁴ tiene las fórmulas:

25

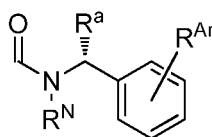


donde Y¹ es tal como se define en la presente memoria. En otra realización, Y¹ no es hidrógeno.

30 Se observará que los compuestos de fórmulas (I) son quirales en el carbono α, excepto cuando A = A' y n = 0. En una realización de los compuestos de fórmula (I), cuando n es 1, la estereoquímica del carbono α es (S) o (R), o es una mezcla epimérica. En otra realización de los compuestos de fórmula (I), cuando n es 1, la estereoquímica del carbono α es (R). En otra realización de los compuestos de fórmula (I), cuando n es 2, la estereoquímica del carbono α es (S). Debe entenderse que en cada una de las realizaciones siguientes de fórmula (I), los diversos géneros, subgéneros y especies de cada uno de A, A', Y, Y¹, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y similares, pueden combinarse sin limitación, y por tanto cada una de estas realizaciones adicionales de la invención se describe mediante la combinación. Por ejemplo, en otra realización, se describen compuestos de fórmula (I) donde

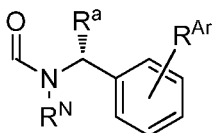
(a) A tiene la fórmula

40



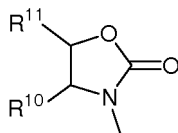
donde R^N , R^a , y R^{Ar} son tal como se define en la presente memoria; y n es 1;
 (b) n es 1, y R^1 es hidrógeno;
 (c) A tiene la fórmula

5



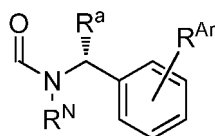
donde R^N , R^a , y R^{Ar} son tal como se define en la presente memoria; n es 1; y R^1 es hidrógeno;
 (d) R^1 y R^2 son los dos hidrógeno; y R^3 tiene la fórmula

10



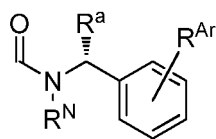
donde R^{10} y R^{11} son tal como se define en la presente memoria;
 (e) A tiene la fórmula

15



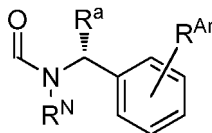
donde R^N , R^a , y R^{Ar} son tal como se define en la presente memoria; n es 1; R^1 y R^2 son los dos hidrógeno; y R^3 tiene la fórmula

20

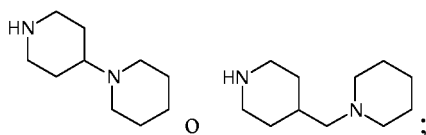


donde R^{10} y R^{11} son tal como se define en la presente memoria;
 (f) A tiene la fórmula

25



donde R^N , R^a , y R^{Ar} son tal como se define en la presente memoria; n es 1; R^1 y R^2 son los dos hidrógeno; y A' tiene la fórmula



y similares.

5

Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada. Tal como se usa en la presente memoria, el término "alquenilo" y "alquinilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, e incluye al menos un doble enlace o triple enlace, respectivamente. Debe entenderse que un alquinilo también puede incluir uno o más dobles enlaces. Debe entenderse además que en algunas realizaciones, el alquilo tiene ventajosamente longitud limitada, lo que incluye C_1-C_{24} , C_1-C_{12} , C_1-C_8 , C_1-C_6 y C_1-C_4 . Debe entenderse además que en algunas realizaciones alquenilo y/o alquinilo pueden tener cada uno ventajosamente longitud limitada, lo que incluye C_2-C_{24} , C_2-C_{12} , C_2-C_8 , C_2-C_6 y C_2-C_4 . En la presente memoria descriptiva se observará que los grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo más cortos pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en consecuencia tendrán diferente comportamiento farmacocinético. Los grupos alquilo ilustrativos son, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, donde al menos una parte de la cadena es cíclica. Debe entenderse que el cicloalquilalquilo es un subconjunto de cicloalquilo. Debe entenderse que el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclopentilet-2-ilo, adamantilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquenilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, e incluye al menos un doble enlace, donde al menos una parte de la cadena es cíclica. Debe entenderse que el uno o más dobles enlaces pueden estar en la parte cíclica del cicloalquenilo y/o la parte no cíclica del cicloalquenilo. Debe entenderse que el cicloalquenilalquilo y el cicloalquilalquenilo son ambos subconjuntos de cicloalquenilo. Debe entenderse que el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquenilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexilèthen-2-ilo, cicloheptenilpropenilo y similares. Debe entenderse además que el cicloalquilo y/o el cicloalquenilo de formación de cadenas tienen ventajosamente una longitud limitada, lo que incluye C_3-C_{24} , C_3-C_{12} , C_3-C_8 , C_3-C_6 y C_5-C_6 . En la presente memoria descriptiva se observará que las cadenas de alquilo y/o alquenilo más cortas que forman cicloalquilo y/o cicloalquenilo, respectivamente, pueden añadir menos lipofilia al compuesto y en consecuencia tendrán un comportamiento farmacocinético diferente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "heteroalquilo" incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, y está opcionalmente ramificada. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas variaciones, los heteroátomos ilustrativos también incluyen fósforo y selenio. Tal como se usa en la presente memoria, el término "cicloheteroalquilo" que incluye heterociclilo y heterociclo, incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, tal como heteroalquilo, y está opcionalmente ramificada, donde al menos una parte de la cadena es cíclica. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas variaciones, los heteroátomos ilustrativos también incluyen fósforo, y selenio. Los cicloheteroalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, quinuclidinilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "arilo" incluye grupos carbocíclicos aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos carbocíclicos aromáticos ilustrativos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y similares. Tal como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo" incluye grupos heterocíclicos aromáticos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocíclicos aromáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, tetracinilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "amino" incluye el grupo NH_2 , alquilamino y dialquilamino, donde los dos grupos alquilo en dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, es decir alquilalquilamino. De forma

ilustrativa, amino incluye metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino y similares. Además, debe entenderse que cuando el amino modifica o es modificado por otro término, tal como aminoalquilo, o acilamino, en el mismo se incluyen las variaciones anteriores del término amino. De forma ilustrativa, aminoalquilo incluye H₂N-alquilo, metilaminoalquilo, etilaminoalquilo, dimetilaminoalquilo, metiletilaminoalquilo y similares. De forma ilustrativa, 5 acilamino incluye acilmetilamino, aciletilamino y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "amino y derivados del mismo" incluye amino tal como se describe en la presente memoria, y alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, 10 cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroarilalquenilamino, heteroarilalquinilamino, acilamino y similares, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. El término "derivado de amino" también incluye urea, carbamato y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "hidroxi y derivados del mismo" incluye OH, y alquiloxi, 15 alqueniloxi, alquiniloxi, heteroalquiloxi, heteroalqueniloxi, heteroalquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi, cicloheteroalquiloxi, cicloheteroalqueniloxi, ariloxi, arilalquiloxi, arilalqueniloxi, arilalquiniloxi, heteroariloxi, heteroarilalquiloxi, heteroarilalqueniloxi, heteroarilalquiniloxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. El término "derivado de hidroxi" también incluye carbamato y similares.

20 Tal como se usa en la presente memoria, el término "tio y derivados del mismo" incluye SH y alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, heteroalquiltio, heteroalqueniltio, heteroalquiniltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, cicloheteroalquiltio, cicloheteroalqueniltio, ariltio, arilalquiltio, arilalqueniltio, arilalquiniltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilalqueniltio, heteroarilalquiniltio, aciltio y similares, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. El término "derivado de tio" también incluye tiocarbamato y similares.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término "acilo" incluye formilo y alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquenilcarbonilo, heteroalquinilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenilcarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cicloheteroalquenilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquenilcarbonilo, arilalquinilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heteroarilalquenilcarbonilo, 30 heteroarilalquinilcarbonilo, acilcarbonilo y similares, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "carboxilato y derivados del mismo" incluye el grupo CO₂H y sales del mismo, y ésteres y amidas del mismo, y CN.

35 El término "opcionalmente sustituido" tal como se usa en la presente memoria incluye la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el radical que está opcionalmente sustituido. De forma ilustrativa, dichos otros grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, triol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados de los mismos, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos y similares. De forma ilustrativa, cualquiera 40 de entre amino, hidroxilo, triol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido sulfónico está opcionalmente sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria, los términos "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen la sustitución de átomos de hidrógeno por otros grupos funcionales en el arilo o heteroarilo que 45 está opcionalmente sustituido. De forma ilustrativa, dichos otros grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y derivados de los mismos, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos y similares. De forma ilustrativa, cualquiera de entre amino, hidroxilo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido 50 sulfónico está opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un radical $-(CH_2)_xZ^X$, donde x es un número entero comprendido entre 0-6 y Z^X se selecciona de entre halógeno, hidroxilo, alcaniloxi, que incluye alcaniloxi C₁-C₆, aroiloxi opcionalmente sustituido, alquilo, que incluye alquilo C₁-C₆, alcoxi, que incluye alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo, que 55 incluye cicloalquilo C₃-C₈, cicloalcoxi, que incluye cicloalcoxi C₃-C₈, alquenilo, que incluye alquenilo C₂-C₆, alquinilo, que incluye alquinilo C₂-C₆, haloalquilo, que incluye haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi, que incluye haloalcoxi C₁-C₆, halocicloalquilo, que incluye halocicloalquilo C₃-C₈, halocicloalcoxi, que incluye halocicloalcoxi C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino, N-(alquilo C₁-C₆)alquilcarbonilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, N- 60 (alquilo C₁-C₆)alquilcarbonilaminoalquilo, ciano y nitro; o Z^X se selecciona de entre -CO₂R⁴ y -CONR⁵R⁶, donde R⁴,

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente en cada ocurrencia de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilalquilo C₁-C₆ y heteroarilalquilo C₁-C₆.

El término "amino protegido" se refiere a amina protegida por un grupo protector que pueden usarse para proteger el nitrógeno, tal como el nitrógeno en el anillo β-lactama, durante la preparación o las reacciones posteriores. Los ejemplos de dichos grupos son bencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilo, trialkilsililo, por ejemplo trimetilsililo y similares.

El término "carboxi protegido" se refiere al grupo carboxi protegido o bloqueado por un grupo protector convencional usado comúnmente para el bloqueo temporal del carboxi ácido. Los ejemplos de dichos grupos incluyen alquilo inferior, por ejemplo terc-butilo, alquilo inferior sustituido con halo, por ejemplo 2-yodoetilo y 2,2,2-tricloroetilo, bencilo y bencilo sustituido, por ejemplo 4-metoxibencilo y 4-nitrobencilo, difenilmetilo, alquenilo, por ejemplo alilo, trialkilsililo, por ejemplo trimetilsililo y terc-butildietilsililo y grupos protectores de carboxi similares.

Debe entenderse que en las realizaciones descritas en la presente memoria, una variación ilustrativa de alquilo es alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo, propilo, prop-2-ilo y similares; una variación ilustrativa de alquenilo es alquenilo C₂-C₆, tal como vinilo, alilo y similares; una variación ilustrativa de alquinilo es alquinilo C₂-C₆, tal como etinilo, propinilo y similares; una variación ilustrativa de alcoxi es alcoxi C₁-C₄, tal como metoxi, pent-3-oxi y similares; una variación ilustrativa de alquiltio es alquiltio C₁-C₄, tal como etiltio, 3-metilobuti-2-iltio y similares; una variación ilustrativa de alquilcarbonilo es alquilcarbonilo C₁-C₃, tal como acetilo, propanoilo y similares; una variación ilustrativa de cicloalquilo es C₃-C₈ cicloalquilo; una variación ilustrativa de cicloalquenilo es cicloalquenilo C₃-C₉, tal como limonenilo, pinenilo y similares; una variación ilustrativa de arilalquilo opcionalmente sustituido es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de arilalquenilo opcionalmente sustituido es aril(alquenilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de arilalquinilo opcionalmente sustituido es aril(alquinilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de alcoxialquilo es (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄); una variación ilustrativa de opcionalmente sustituido heteroarilalquilo es heteroaril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido; y una variación ilustrativa de alcocicarbonilo es alcocicarbonilo C₁-C₄.

El término "profármaco" tal como se usa en la presente memoria generalmente se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como consecuencia de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas o una combinación de las mismas. *In vivo*, el profármaco actúa normalmente por medio de una enzima (tal como esterasas, amidasas, fosfatasas y similares), química biológica simple u otros procedimientos *in vivo* para liberar o regenerar el fármaco más activo farmacológicamente. Esta activación puede producirse a través de la acción de una enzima hospedadora endógena o una enzima no endógena que se administra al hospedador antes, después o durante la administración del profármaco. Se describen detalles adicionales en la patente de EE.UU. nº 5.627.165; y Pathalk et al., Enzymatic protecting group techniques in organic synthesis, Stereosel. Biocatal. 775-797 (2000). Se observará que el profármaco es convertido ventajosamente en el fármaco original en cuanto se consigue el objetivo, tal como suministro, seguridad y estabilidad dirigidos y similares, seguido por la eliminación rápida posterior de los restos liberados del grupo que forma el profármaco.

Los profármacos pueden prepararse a partir de los compuestos descritos en la presente memoria mediante la unión de grupos que finalmente escinden *in vivo* uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto, tales como -OH-, -SH-, -CO₂H-, -NR₂. Los profármacos ilustrativos incluyen pero no se limitan a ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aciloxialquilo, alcocicarboniloxialquilo así como ésteres de hidroxilo, triol y aminas donde el grupo unido es un grupo acilo, un alcocicarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los ésteres ilustrativos, también referidos como ésteres activos, incluyen pero no se limitan a 1-indanilo, N-oxisuccinimida; grupos aciloxialquilo tales como acetoximetilo, pivaloioximetilo, β-acetoxietilo, β-pivaloioxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo, (1-aminoetil)carboniloximetilo y similares; grupos alcocicarboniloxialquilo, tales como etoxicarboniloximetilo, α-etoxicarboniloxietilo, β-etoxicarboniloxietilo y similares; grupos dialquilaminoalquilo, que incluyen grupos di-alquilaminoalquilo inferior, tales como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo y similares; grupos 2-(alcocicarbonil)-2-alquenilo tales como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enilo, 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo y similares; y grupos lactona tales como ftalidilo, dimetoxiftalidilo y similares.

Los profármacos ilustrativos adicionales contienen una fracción química, tal como un grupo amida o fósforo que funciona para incrementar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos descritos en la presente memoria. Los profármacos ilustrativos adicionales para grupos amino incluyen, pero no se limitan a, (C₃-C₂₀)alcanoilo; halo-(C₃-C₂₀)alcanoilo; (C₃-C₂₀)alquenilo; (C₄-C₇)cicloalcanoilo; (C₃-C₆)-cicloalquil(C₂-C₁₆)alcanoilo; aroilo opcionalmente sustituido, tal como aroilo no sustituido o aroilo sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo

que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfoniloxi, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido además opcionalmente por uno o más de 1 a 3 átomos de halógeno; aril(C₂-C₁₆)alcanoílo opcionalmente sustituido y heteroaril(C₂-C₁₆)alcanoílo opcionalmente sustituido, tal como el radical arilo o heteroarilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido además opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno; y heteroarilalcanoílo opcionalmente sustituido que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de entre O, S y N en la fracción de heteroarilo y de 2 a 10 átomos de carbono en la fracción de alcanoílo, tal como el radical heteroarilo no sustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfoniloxi, (C₁-C₃)alquilo y (C₁-C₃)alcoxi, cada uno de los cuales está sustituido además opcionalmente por 1 a 3 átomos de halógeno. Los grupos ilustrados se ofrecen como ejemplo, no son exhaustivos, y pueden prepararse por procedimientos convencionales.

Debe entenderse que los profármacos en sí pueden no poseer una actividad biológica significativa, sino que en su lugar experimentan una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de las mismas después de la administración *in vivo* para producir el compuesto descrito en la presente memoria que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. Sin embargo, se observará que en algunos casos, el profármaco es biológicamente activo. También se observará que los profármacos pueden servir a menudo para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de una mejora en la biodisponibilidad oral, la vida media farmacodinámica y similares. Los profármacos se refieren también a derivados de los compuestos descritos en la presente memoria que incluyen grupos que simplemente enmascaran las propiedades no deseables de los fármacos o mejoran la administración del fármaco. Por ejemplo, uno o más compuestos descritos en la presente memoria pueden mostrar una propiedad no deseable que si se no bloquea o se minimiza ventajosamente puede convertirse en una barrera farmacológica, farmacéutica o farmacocinética en la aplicación de fármacos clínicos, tal como baja absorción oral del fármaco, falta de especificidad del sitio, inestabilidad química, toxicidad y baja aceptación por el paciente (mal sabor, olor, dolor en el sitio de inyección y similares), y otros. En la presente memoria se observará que un profármaco, u otra estrategia que use derivados reversibles puede ser útil en la optimización de la aplicación clínica de un fármaco.

El término "antagonista", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un antagonista completo o parcial. Si bien un antagonista parcial de cualquier actividad intrínseca puede ser útil, los antagonistas parciales muestran de forma ilustrativa al menos aproximadamente el 50% de efecto antagonista, o al menos aproximadamente el 80% de efecto antagonista. El término incluye también compuestos que son antagonistas completos de uno o más receptores de la vasopresina. Se observará que los procedimientos ilustrativos descritos en la presente memoria requieren cantidades terapéuticamente efectivas de antagonistas del receptor de la vasopresina; por tanto, los compuestos que muestren un antagonismo parcial a uno o más receptores de la vasopresina pueden administrarse en dosis más elevadas para mostrar una actividad antagonista suficiente con el fin de inhibir los efectos de la vasopresina o un agonista de la vasopresina.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en la presente memoria, se refiere a aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico o u otro profesional clínico, lo que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata. En un aspecto, la cantidad terapéuticamente efectiva es aquella que puede tratar o aliviar la enfermedad o los síntomas de la enfermedad con una relación razonable de riesgo/beneficio aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, debe entenderse que el uso total diario de los compuestos y las composiciones descritos en la presente memoria puede ser decidido por el médico responsable dentro del ámbito del criterio médico fundado. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente en concreto dependerá de diversos factores, que incluyen el trastorno tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del paciente: el momento de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos para el investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico experto en la materia.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "composición" generalmente se refiere a cualquier producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Debe entenderse que las composiciones descritas en la presente memoria pueden prepararse a partir de compuestos aislados descritos en la presente memoria o de sales, soluciones, hidratos, solvatos y otras formas de los compuestos descritos en la presente memoria. Debe entenderse también que las composiciones pueden prepararse a partir de diversas formas amorfas, no amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas y/u otras formas

morfológicas de los compuestos descritos en la presente memoria. Debe entenderse también que las composiciones pueden prepararse a partir de diversos hidratos y/o solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria. En consecuencia, debe entenderse que dichas composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos en la presente memoria incluyen cada una, o cualquier combinación, de las diversas formas morfológicas y/o formas de solvato o hidrato de los compuestos descritos en la presente memoria. De forma ilustrativa, las composiciones pueden incluir uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente memoria, o las composiciones que los contienen, pueden formularse en una cantidad terapéuticamente efectiva en cualquier forma de dosis convencional apropiada para los procedimientos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria, o las composiciones que los contienen, que incluyen dichas formulaciones, pueden administrarse mediante una amplia variedad de vías convencionales para los procedimientos descritos en la presente memoria, y en una amplia variedad de formatos de dosificación, usando procedimientos conocidos (véase en general, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21ª ed., 2005)).

El término "administración" tal como se usa en la presente memoria incluye todos los medios para introducir los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria en el paciente, lo que incluye, pero no se limita a, administración oral (po), intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica, por inhalación, bucal, ocular, sublingual, vaginal, rectal y similares. Los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria pueden administrarse en formas y/o formulaciones de dosis unitaria que contienen vehículos, adyuvantes y soportes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

Las vías ilustrativas de administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes y similares. Las vías ilustrativas para administración parenteral incluyen las vías intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, epidural, intrauretral, intraesternal, intramuscular y subcutánea, así como cualquier otra vía de administración parenteral conocida en la técnica.

Debe entenderse que en las composiciones para su uso en tratamiento descrito en la presente memoria, los componentes individuales de una coadministración o combinación pueden administrarse por cualquier medio adecuado, de forma contemporánea, simultánea, en secuencia, por separado o en una única formulación farmacéutica. Cuando los compuestos o composiciones coadministrados se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosificaciones administradas al día para cada compuesto pueden ser iguales o diferentes. Los compuestos o composiciones pueden administrarse a través de las mismas o diferentes vías de administración. Los compuestos o composiciones pueden administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o alternos, en el mismo momento o en momentos diferentes durante el curso de la terapia, de forma concurrente en formas divididas o individuales.

La dosificación de cada compuesto de las combinaciones reivindicadas depende de varios factores, que incluyen: el procedimiento de administración, la dolencia que se trata, la gravedad de la dolencia, si la dolencia debe tratarse o prevenirse, y la edad, el peso y el estado de salud de la persona que recibe el tratamiento. Además, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo en el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de una terapia) sobre un paciente determinado puede afectar a la dosificación usada.

Sin querer verse limitado por ninguna teoría, en la presente memoria se cree que la AVP y los péptidos relacionados representan una familia de señales químicas en los vertebrados y realizan una función importante en el control de las conductas sociales y las emociones. La AVP se sintetiza en las neuronas del hipotálamo de todos los mamíferos. Es liberada desde las terminaciones nerviosas en la eminencia media y transportada a la hipófisis, donde potencia la liberación de corticotropina (ACTH) y en última instancia en el nivel de hormonas de estrés en circulación a través de sus acciones en los receptores de AVP hipofisarios. Desde las terminaciones nerviosas en la hipófisis, la AVP entra también en el torrente sanguíneo general donde actúa sobre el corazón y los vasos sanguíneos para influir en el rendimiento cardíaco y en los riñones para reducir el volumen de orina. Las neuronas de la AVP y las fibras nerviosas están presentes también en todo el sistema límbico del encéfalo. La AVP ejerce sus efectos fisiológicos y conductuales mediante la unión a los receptores acoplados a proteína G (GPCR) específicos en el sistema nervioso central y ciertos sitios/tejidos periféricos. Se han identificado tres subtipos distintos de receptores de AVP: V1a, V1b y V2. V1a es el receptor de AVP predominante presente en el sistema límbico y la corteza, el receptor V1b está situado en el sistema límbico y la hipófisis, aunque está menos extendido que la V1a. El receptor V2 está ubicado en el riñón, donde actúa como mediador de los efectos antiúricos de la vasopresina. En general se cree que V2 no se expresa en los sistemas nerviosos de los animales o seres humanos adultos. Estos hallazgos han conducido a un extenso interés en los receptores V1a y V1b como posibles dianas para la terapéutica del SNC.

En la presente memoria se ha descubierto que una amenaza común en el TEPT y las comorbilidades del TEPT es la alteración del eje HPA y las alteraciones en la señalización de la vasopresina, como por ejemplo en y entre el

sistema límbico, la corteza cerebral, la adenohipófisis y la corteza suprarrenal, y/o un retraso en la señalización de retroalimentación de determinados neurotransmisores (CRH, AVP y similares), la retroalimentación sensible a la velocidad de determinados neurotransmisores y otras moléculas de señalización (ACTH en plasma, corticosterona en plasma y similares) y disfunciones de los mismos.

5

Sin querer verse limitado por ninguna teoría, en la presente memoria se cree que el bajo rendimiento de las actuales opciones terapéuticas y la escasez de nuevas opciones pueden deberse a la complejidad del TEPT y a las diferencias en la neurobiología subyacente del trastorno. Por ejemplo, aun sin querer verse limitado por ninguna teoría, se cree que el TEPT en la presente memoria es una constelación de trastornos. Las comorbilidades
10 ilustrativas incluyen, pero no se limitan a depresión mayor, trastornos de ansiedad, trastornos de la impulsividad y de la ira, trastorno explosivo intermitente, consumo de drogas y otras sustancias y similares.

En otra realización se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente necesitado de alivio del TEPT (DSM-IV: 309,81). En otra realización, se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente
15 necesitado de alivio del TEPT con comorbilidades comunes, tales como otros trastornos de ansiedad, que incluyen uno o más de entre trastorno de ansiedad general o trastornos de ansiedad relacionados y similares. En otra realización, se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente necesitado de alivio del TEPT con trastorno explosivo intermitente en comorbilidad, tal como DSM-IV: 312,34 y similares. En otra realización, se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente necesitado de alivio del TEPT con uno o más
20 trastornos de depresión en comorbilidad, que incluyen depresión mayor y depresión resistente al tratamiento, tal como DSM-IV: 296,33 y similares. En otra realización, se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente necesitado de alivio del TEPT con uno o más trastornos de control de los impulsos/ira en comorbilidad, tales como DSM-IV: 301,7, 301,83, 312,82 y similares. En otra realización, se describen compuestos y composiciones para tratar a un paciente necesitado de alivio por combinaciones de dichas comorbilidades.

25

El trastorno explosivo intermitente, y el TEPT y otros trastornos de ansiedad son reconocidos como un problema médico importante por el Departamento de Defensa y el National Institute of Mental Health. Estas dolencias se han observado en tasas elevadas en soldados en activo y veteranos de retorno de zonas en conflicto. Además, se entiende que las consecuencias emocionales, sociales y médicas se extienden más allá de los soldados que sufren
30 estos trastornos también hasta sus familias. Las opciones terapéuticas actuales incluyen los antidepresivos y ansiolíticos reutilizados, pero estos regímenes no han mostrado una eficacia suficiente, pueden producir efectos secundarios no deseables y no buscados y supuestamente ofrecen un alivio limitado. En particular, se ha indicado que dichas medicaciones usadas simultáneamente, que no son específicas del trastorno explosivo intermitente, son mínimamente eficaces y pueden producir efectos secundarios no deseados que incluyen disfunción sexual,
35 trastornos del sueño, y en algunos casos, pensamientos suicidas. Se necesitan tratamientos mejorados que son más eficaces y además tienen menos efectos secundarios. En consecuencia, se necesitan tratamientos para el trastorno explosivo intermitente, y otros problemas de salud mental relacionados con el estrés. En otra realización, en la presente memoria se describen procedimientos, usos, composiciones y compuestos para tratar TEPT, que incluyen TEPT con enfermedades y trastornos en comorbilidad, con o sin disfunción sexual importante.

40

Los compuestos descritos en la presente memoria que se dirigen a receptores de la vasopresina en el encéfalo representan un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento del trastorno explosivo intermitente y otros problemas de salud mental relacionados con el estrés. La posible utilidad de los antagonistas de la vasopresina (AVP) se basa en observaciones preclínicas y clínicas. Sin querer verse limitado por ninguna teoría, en la presente memoria se cree
45 que los niveles elevados de AVP son un indicador clínico de personas que muestran una agresión y una ira inapropiadas, y pueden combinarse con alteraciones en la respuesta al estrés.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria son activos en el receptor de AVP V1a. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria son activos selectivamente en el receptor de AVP
50 V1a, y son menos activos, sustancialmente menos activos y/o inactivos en otros receptores de AVP, tal como los subtipos V1b y/o V2 de los receptores AVP. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una selectividad de 10 veces por el receptor V1a que por el receptor V1b y/o V2. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una selectividad de 100 veces por el receptor V1a que por el receptor V1b y/o V2. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una selectividad de 1.000 veces por el receptor V1a que por el receptor V1b y/o V2. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una selectividad de 10.000 veces por el receptor V1a que por el receptor V1b y/o V2.

55

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) y muestran alta permeabilidad al SNC. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran
60 niveles de dosis eficaces en el encéfalo para tratar el TEPT. En otra realización, los compuestos descritos en la

- presente memoria muestran niveles de dosis eficaces en el encéfalo para tratar el trastorno explosivo intermitente. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran niveles de dosis eficaces en el encéfalo para tratar TEPT en comorbilidad con trastornos explosivos intermitentes. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran niveles plasmáticos iguales o superiores a los necesarios para eficacia clínica en el tratamiento de TEPT y TEPT en comorbilidad con otros trastornos, que incluyen pero no se limitan a uno o más de entre trastorno explosivo intermitente, trastorno depresivo mayor, ansiedad y/u otros trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran farmacocinética compatible con dosificación dos veces al día (b.i.d.). En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran farmacocinética compatible con dosificación una vez al día (q.d.). En la presente memoria descriptiva se observará que la dosificación b.i.d. y q.d. puede ser una característica importante en la mejora de la observancia del paciente, lo que conduce a una mejora general de la efectividad clínica. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria son metabólicamente estables en el estómago y la sangre. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran perfiles de seguridad cardiovascular *in vivo* e *in vitro* compatibles con el tratamiento del TEPT, y TEPT en comorbilidad con otros trastornos, que incluyen pero no se limitan a uno o más de entre trastorno explosivo intermitente, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastornos del control de impulsos y de la ira y/u otros trastornos del estado de ánimo relacionados con el estrés. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria muestran seguridad respiratoria *in vivo*.
- 20 En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, muestran altos niveles plasmáticos y altos niveles cerebrales, incluyendo la administración oral. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), incluyendo la administración oral. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, muestran alta biodisponibilidad en el SNC y alta afinidad sin unión significativa o competitiva por otros GPCR predeterminados, u otros receptores predeterminados, que incluyen pero no se limitan receptores relacionados con neurotransmisores, receptores esteroideos, canales iónicos, receptores de segundos mensajeros, receptores de la prostaglandina, receptores de hormonas y factores de crecimiento, otros receptores de péptidos encefálicos y del tracto gastrointestinal, otras enzimas y similares. En un aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, son inactivos o sustancialmente inactivos a 100 nM frente a un panel estándar de 64 receptores que incluyen 35 GPCR (panel Novascreen), que incluyen receptores relacionados con neurotransmisores, receptores esteroideos, canales iónicos, receptores de segundos mensajeros, receptores de la prostaglandina, receptores de factores del crecimiento, receptores hormonales, péptidos del encéfalo/aparato digestivo (que no incluyen vasopresina 1) y enzimas.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, tienen efectos específicos en la conducta que dependen del contexto (véase, por ejemplo, Ferris & Potegal (1988)). Por ejemplo, en otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, bloquean la agresividad, pero tienen un efecto nulo o reducido en la conducta sexual. En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los contienen, bloquean el recuerdo del miedo, pero tienen un efecto nulo o reducido en el reconocimiento del miedo en circunstancias apropiadas.

45 EJEMPLOS

EJEMPLOS DE PROCEDIMIENTOS

EJEMPLO. Ensayo de unión a receptor V_{1a} de vasopresión humano. Se obtuvo una línea celular que expresaba el receptor V_{1a} humano en células CHO (en lo sucesivo referido como la línea celular hV_{1a}) del Dr. Michael Brownstein, NIMH, Bethesda, MD, EE.UU. La secuencia de ADNc de hV_{1a} es descrita por Thibonnier et al., Journal of Biological Chemistry, 269, 3304-3310 (1994), y el procedimiento de expresión fue el mismo descrito por Morel et al. (1992). La línea celular hV_{1a} se cultivó en alfa-MEM con suero bovino fetal al 10% y 250 µg/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, EE.UU.). Para ensayo de unión competitivo, se sembraron en placa las células hV_{1a} en una placa de cultivo de 6 pocillos en dilución 1:10 desde un matraz de confluencia, y se mantuvo en cultivo durante al menos dos días. A continuación se retiró el medio de cultivo, se lavaron las células con 2 ml de tampón de unión (Hepes 25 mM, BSA al 0,25%, 1x DMEM, PH = 7,0). En cada pocillo, se añadieron 990 µl de tampón de unión que contenía 3H-AVP 1 nM, y se siguió de 10 µl de series de compuestos del Ejemplo diluidos disueltos en DMSO. Todas las incubaciones se obtuvieron por triplicado, y las curvas de inhibición de dosis consistieron en unión total (DMSO) y 5 concentraciones (0,1, 1,0, 10, 100, y 1.000 nM) de agentes de prueba que comprendían la CI₅₀. Se usaron 100 nM de AVP en frío

(Sigma) para evaluar la unión no específica. Se incubaron las células durante 45 minutos a 37°C, se retiró la mezcla de ensayo y se lavó cada pocillo tres veces con PBS (pH = 7,4). Se añadió 1 ml de SDS al 2% por pocillo y se dejaron sedimentar las placas durante 30 minutos. Se transfirió el contenido completo de un pocillo a un vial de centelleo. Se deslavó cada pocillo con 0,5 ml de PBS que a continuación se añadió al vial correspondiente. A 5 continuación se añadió el fluido de centelleo (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia) a 3 ml por vial. Se contaron las muestras en un contador de centelleo líquido (Beckman LS3801). Se calcularon los valores Cl_{50} mediante el software de ajuste Prism Curve.

En este ensayo se sometieron a prueba todos los ésteres alcanodioicos y amidas ilustrados en los ejemplos 10 precedentes disueltos en DMSO. Se generaron las curvas de unión de acuerdo con los procedimientos descritos por Thibonnier et al. (1994). Se añadió [³H]-AVP a los cultivos de células hV_{1a} seguido por diluciones 10 veces de cada compuesto de prueba. Todos los compuestos activos mostraron una curva de unión competitiva dependiente de la dosis, con valores de Cl_{50} y K_i característicos de unión de alta afinidad a receptores V_{1a} en las células CHO que expresan el receptor V_{1a} humano (la línea celular hV_{1a}). Por ejemplo, el Ejemplo 225 mostró una curva de unión 15 competitiva dependiente de la dosis, con valores de Cl_{50} (1,86-2,13 nM) y K_i (1,14-1,30 nM).

En la siguiente Tabla se muestran las afinidades de unión (Cl_{50}) y las constantes de inhibición (K_i) para compuestos ilustrativos.

Ejemplo	Afinidad de unión a V _{1a} Cl_{50} (nM)	V _{1a} K_i (nM)
18	35	-
19	35	-
20	35	-
35	1,9	1,17
37	5,5	3,39
38	< 25	85
39	23	13,3
40	11	6,5
41	< 20	18,2
42	< 20	26,4
42A	1,77	1,17
44	3,1	1,89
47	~ 50	-
59	< 100	-
63	1,84	1,13
66	~ 50	-
77	< 100	-
78	< 100	-
81	< 100	-
82	< 50	5,12
85	5,87	3,6
86A	9,79	6
87	15	-
88	2,4	1,45
91	3,24	1,99
95	1,76	1,08
96	4,35	2,66
100	< 100	-
101	~ 100	-
102	< 100	-
103	0,81	0,49
104	1,85	1,13
106	~ 100	-
107	< 50	-
108	~ 100	-
109	~ 100	-
110	0,49	0,27

Ejemplo	Afinidad de unión a V _{1a} Cl_{50} (nM)	V _{1a} K_i (nM)
215	0,61	0,38
216	1,83	1,12
217	3,17	1,94
218	7,7	4,7
219	0,63	0,39
220	5,3	3,26
221	5,1	3,1
221A	2,71	1,66
221B	0,59	0,36
221C	3	1,84
221D	2,41	1,48
221E	20,2	12,4
221F	1,7	1,04
221G	1,5	0,93
221H	4	2,5
221I	12	7,4
221K	~ 5	-
221L	8,4	5,1
221P	1,7	1,1
221Q	18,1	11,1
221R	5,13	3,14
221S	5,03	3,08
221X	11,6	7,2
221Y	7,6	4,7
221AB	< 10	-
221AC	< 10	-
221AD	~ 50	-
221AE	~ 50	-
221AI	~ 50	-
221AL	~ 100	-
221AM	-	2,7
221AP	-	3,8
221AO	~ 100	-
221AQ	~ 50	-
221AS	~ 20	-
221AX	83	51
221AY	~ 30	-

ES 2 662 350 T3

111	1,31	0,82
112	1,34	0,8
120	0,75	0,46
120A	16,2	9,9
120B	2,93	1,79
120E	3,2	1,95
120H	2,75	1,68
132D	6,3	3,9
132F	4,8	3
133	2,43	1,49
134A	12,9	7,9
134B	44,8	27,5
134C	9,1	5,58
134G	6	3,7
134J	5,29	3,25
135	~ 50	-
136	11	33
137	17	10,5
138	21	13
139	9,5	5,84
172	4,5	2,78
173	< 100	-
174	1,46	0,89
175	4,56	2,79
176	0,61	0,38
177	0,67	0,41
178	< 50	-
179	0,81	0,51
180	0,33	0,2
181	< 50	-
182	1,52	0,93
183	< 10	-
184	< 10	-
185	1,27	0,82
186	< 10	-
187	1	0,66
188	7,26	4,45
189	1,7	1,04
190	0,88	0,54
191	2,92	1,79
192	< 10	-
193	1,17	0,72
194	< 100	-
195	< 50	-
196	< 100	-
198	100	-
199	< 10	-
200	5,08	3,11
201	10,5	6,43
203	2,46	1,5
204	6	3,7
205	0,34	0,21
206	1,58	0,97
207	4,48	2,74

221BD	2,7	1,66
221BI	56	35
222	1,83	1,13
224 (AVN246)	0,49	0,3
225 (AVN251)	1,08	0,66
225-HCl	-	1,36
225-Mel	4,8	3
226	0,49	0,3
227	11	6,71
228	13,6	8,35
229	1,53	0,94
230	7,07	4,33
230F	~ 100	-
230L	12,7	7,8
231	6,12	3,75
232	1,37	0,84
232D	2,04	1,25
232E	0,28	0,17
233	0,56	0,34
233A	-	11,6
234	2,37	1,45
234A	8,6	5,25
235	37	23
236	1,68	1,03
236A	9	5,5
238	0,11	0,07
239	6,6	4
240	25	15,5
241	2,0	1,24
242	2,2	1,36
243	0,5	0,3
244	3,4	2,1
245	1,1	0,68
246	2,1	1,3
247	0,6	0,39
248	5,3	3,3
249	1,7	1
250	6,5	4
251	0,5	0,3
252	1,8	1,1
253	9,5	5,8
254	10	6,2
255	1,9	1,2
256	2,8	1,7
266 (AVN576)	1,8	1,1
559	0,12	0,073
594	-	19
597	6,2	3,8
599	1,2	0,73
600	14,4	8,8
601	1	0,62
606	0,53	0,32
617	-	0,69
623	-	0,85

208	16,3	10
209	16	9,8
210	29,5	18,1
211	5,37	3,29
212	0,95	0,58
213	0,78	0,48
214	1,86	1,14

626	-	0,27
670	-	3,1
672	-	1,1
677	-	3
682	-	0,9
778	-	0,63

EJEMPLO. Células de expresión del receptor V_{1b} de vasopresión humana. Se insertó ADNc de receptor 1b (hV_{1b}) de vasopresina humana (véase Lolait et al., "Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 92:6783-7 (1995); de Keyzer et al., "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopressin receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto et al., "Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994)) en un vector de expresión de células de mamífero PCI-neo (Promega) en el sitio EcoR1. El plásmido recombinante portador de ADNc hV1b se identificó a partir de clones de *E. coli* transformados y se usaron para la transfección de célula de ovario de hámster chino (CHO-K1, ATCC). Se introdujeron 2 µg de ADN de receptor hV1b en 10⁵ células CHO cultivadas en placa de 6 pocillos, usando técnica de transfección mediada por Fugene-6 (Boehringer Mannheim). Veinticuatro horas después de la transfección, se cultivaron células bajo selección de G-418 (0,25 mg/ml) suplementadas con el medio de cultivo. Tres días más tarde, se llevó a cabo la dilución limitada para obtener clones de células individuales en placas de 96 pocillos. Después de un periodo de 2 semanas de crecimiento, los monoclonos se expandieron en dos conjuntos de placas de 12 pocillos. Cuando se alcanzó la confluencia, se sometió a ensayo un conjunto de pocillos para verificar su capacidad de unirse a arginina-vasopresina marcada con tritio (NEN). Inicialmente se identificaron nueve clones positivos de 60 clones cribados, y los clones que mostraron una unión a AVP máxima se guardaron como líneas celulares permanentes para cribado de afinidad a hV1b.

EJEMPLO. Ensayo de unión a receptor basado en células V_{1b} de vasopresión humana o de rata. Las líneas celulares V1b (células que expresan el receptor V_{1b} humano o de rata) se cultivaron en medio alfa-MEM suplementado con suero bovino fetal al 10% y 250 µg/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY) en un matraz de 75 cm². Para ensayo de unión competitivo, las células hV1b se disociaron con solución de disociación libre de enzimas basada en PBS (Specialty Media, Phillipursburg, NJ), siguiendo el protocolo del fabricante. Se sembraron en placa las células en placas de cultivo de 12 pocillos a una velocidad de un matraz por 18 placas (la velocidad debe ajustarse de acuerdo con la magnitud de la confluencia), y se mantuvo en cultivo durante 2-3 días. A continuación se retiró el medio de cultivo, se lavaron las células una vez con 2 ml de tampón de unión (Hepes 25 mM, BSA al 0,25%, 1x DMEM, PH=7,0) a temperatura ambiente. En cada pocillo, se añadieron 990 µl de tampón de unión que contenía ³H-AVP 1 nM, y seguido por la adición de 10 µl de series de compuestos de prueba diluidos o AVP en frío, todo disuelto en DMSO. Todas las incubaciones se obtuvieron por triplicado, y las curvas de inhibición de dosis consistían en unión total (DMSO sólo) y 5 concentraciones (0,1, 1,0, 10, 100 y 1.000 nm) de agente de prueba, o AVP en frío, que comprendía CI50. Se incubaron las células durante 30 min a 37°C en una incubadora humidificada. A continuación se retiró la mezcla de ensayo y se lavó cada pocillo tres veces con PBS (pH=7,4). Después del lavado, se añadió 1 ml de SDS al 2% por pocillo y se dejaron sedimentar las placas durante 15 min a TA. Se golpeó suavemente la placa para asegurarse de que se desprendieron las células lisadas. Se transfirió el contenido completo de un pocillo a un vial de centelleo. A continuación se deslavó cada pocillo con 0,5 ml de PBS y se añadió al vial correspondiente. A continuación se añadió el fluido de centelleo (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia) a 3 ml por vial. Se contaron las muestras en un contador de centelleo líquido (Beckman LS3801). Se calcularon los valores CI50 y Ki usando el software de ajuste Prism Curve. Los compuestos ilustrativos mostrados en la tabla anterior muestran una constante de unión mayor que 100 nM, o mayor que 1.000 nM. En la siguiente tabla se muestran los datos de inhibición ilustrativos (Ki, nM) para compuestos del Ejemplo seleccionados.

Receptor	Ejemplo 224 (AVN246)	Ejemplo 225 (AVN251)	Ejemplo 266 (AVN576)
V1a	0,30	0,66	1,1
V1b	>1.000	>1.000	>100
V2	>1.000	>1.000	>1.000

EJEMPLO. Inhibición de la reposición de fosfatidilinositol (V_{1a}). Los efectos fisiológicos de vasopresina están mediados a través de receptores acoplados a proteínas G específicos. El receptor V_{1a} de la vasopresina está acoplado con la familia G_q/G₁₁ de proteínas G y media en la reposición de fosfatidilinositol. El carácter agonista o antagonista de los compuestos de la invención puede determinarse por su capacidad de inhibir la reposición mediada por la vasopresina del fosfatidilinositol por el procedimiento descrito en los párrafos siguientes. En este ensayo se probaron los compuestos ilustrativos, Ejemplos 35, 44, 88, 110 y 133, y se concluyó que eran

antagonistas V_{1a} de la vasopresina.

EJEMPLO. Inhibición de la reposición mediada por V_{1b} de la vasopresina del fosfatidilinositol, un ensayo funcional de la actividad antagonista. Los efectos fisiológicos de vasopresina están mediados a través de receptores acoplados a proteínas G específicos. El receptor V_{1b} de la vasopresina está acoplado con una proteína G, que está acoplada con cAMP. El carácter agonista o antagonista de los compuestos descritos en la presente memoria puede determinarse por su capacidad de inhibir la reposición mediada por la vasopresina del fosfatidilinositol usando procedimientos convencionales, que incluyen el procedimiento descrito en los párrafos siguientes.

10 Cultivo celular y etiquetado de las células. Tres días antes del ensayo, se disociaron cultivos casi confluentes de células hV1a o hV1b y se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos, sembrándose aproximadamente 100 pocillos de cada matraz de 75 cm² (equivalente a una relación de división de 12:1). Cada pocillo contenía 1 mL de medio de crecimiento con 2 μ Ci de [³H]mioinositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO, EE.UU.).

15 Las células que expresan los receptores V_{1b} humanos o de rata se cultivan en medio esencial mínimo modificado alfa que contenía suero bovino fetal al 10% y 0,25 mg/ml de G418. Tres días antes del ensayo, se disocian los cultivos casi confluentes y se siembran en placas de cultivo de tejidos de 6 pocillos, sembrándose aproximadamente 100 pocillos de cada matraz de 75 cm² (equivalente a una relación de división de 12:1). Cada pocillo contiene 1 ml de medio de crecimiento con 2 μ Ci de [³H]mioinositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO).

20 Incubaciones (V_{1a} y V_{1b}). Todos los ensayos se obtuvieron por triplicado excepto para basal y se disolvieron 10 nM de AVP (los dos n = 6). AVP ((arginina vasopresina), Peninsula Labs, Belmont, CA, EE.UU. (#8103)) en ácido acético 0,1 N. Los agentes de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron en DMSO a 200 veces la concentración de prueba final. Los agentes de prueba y la AVP (o los volúmenes correspondientes de DMSO) se añadieron por separado como 5 μ L en DMSO a tubos de vidrio de 12 x 75 mm que contenían 1 mL de tampón de ensayo (solución de sal equilibrada de Tyrode que contenía glucosa 50 mM, LiCl 10 mM, HEPES 15 mM, pH 7,4, fosforamidón 10 μ M y bacitracina 100 μ M). El orden de las incubaciones se aleatorizó. Las incubaciones se iniciaron retirando el medio de preetiquetado, lavando la monocapa una vez con 1 mL de NaCl al 0,9% y transfiriendo el contenido de los tubos de ensayo a los pocillos correspondientes. Se incubaron las placas durante 1 hora a 37°C. Se terminaron las incubaciones retirando del medio de incubación y añadiendo 500 μ L de ácido tricloroacético enfriado con hielo al 5% (p/v) y dejando reposar los pocillos durante 15 min.

Medida de fosfatos de [³H]inositol (V_{1a} y V_{1b}). Se empaquetaron columnas BioRad Poli-Prep Econo-columns con 0,3 mL de resina en forma de formiato de AG 1 X-8 100-200. Se mezcló la resina 1:1 con agua y se añadieron 0,6 mL a cada columna. A continuación se lavaron las columnas con 10 mL de agua. Se colocaron viales de centelleo (20 mL) debajo de cada columna. Para cada pocillo, se transfirió el contenido a una minicolumna, después de lo cual se lavó el pocillo con 0,5 mL de agua destilada, que también se añadió a la minicolumna. A continuación se lavaron las columnas dos veces con 5 mL de mioinositol 5 mM para eluir el inositol libre. Se transfirieron las partes alícuotas (1 mL) a viales de centelleo de 20 mL y 10 mL de Beckman Ready Protein Plus añadido. Después de completar el lavado de mioinositol, se colocaron los viales de centelleo bajo las columnas, y se eluyeron los fosfatos de [³H]inositol con tres adiciones de 1 mL formiato de amonio 0,5 M que contenía ácido fórmico 0,1 N. Se optimizaron las condiciones de elución para recuperar los monofosfatos, bisfosfatos y trifosfatos de inositol, sin eluir los fosfatos tetrakis, pentakis y hexakis de elución más inertes metabólicamente. A cada muestra se le añadieron 10 mL de un fluido de centelleo con alta capacidad en sales tal como Tru-count High Salt Ability o Packard Hionic-fluor. Los lípidos de inositol se midieron añadiendo 1 mL de dodecilsulfato de sodio (SDS) al 2% en cada pocillo, dejando reposar los pocillos durante al menos 30 min y transfiriendo la solución a viales de centelleo de 20 mL, a los que se añadieron a continuación 10 mL de fluido de centelleo Beckman Ready Protein Plus. Las muestras se contaron en un líquido de contador de centelleo Beckman LS 3801 durante 10 min. La incorporación total de inositol para cada pocillo se calculó como la suma de inositol libre, fosfatos de inositol y lípidos de inositol.

50 Análisis de datos (V_{1a} y V_{1b}): experimentos de inhibición de la concentración. Se analizaron las curvas de concentración-respuesta para AVP y las curvas de concentración-inhibición para agentes de prueba con respecto a AVP 10 nM mediante ajuste de curva no lineal de mínimos cuadrados para una función logística de 4 parámetros. Los parámetros para fosfatos de inositol basales y máximos, CE_{50} o CI_{50} y el coeficiente de Hill se modificaron para conseguir el mejor ajuste. El ajuste de la curva se ponderó con el supuesto de que la desviación típica era proporcional a dpm de radioactividad. En cada experimento se obtuvieron curvas de concentración-respuesta completas para AVP. Los valores CI_{50} se convirtieron en valores K_i que reflejan las actividades antagonistas frente a AVP en la producción de la molécula de señalización IP3, por aplicación de la ecuación de Cheng-Prusoff, basándose en el CE_{50} para AVP en el mismo experimento. Los fosfatos de inositol se expresaron como dpm por 10⁶ dpm de incorporación total de inositol.

Análisis de datos (V_{1a} y V_{1b}): experimentos de competitividad. Los Experimentos para probar la competitividad de V_{1a} de los agentes de prueba consistió en curvas de concentración-respuesta para AVP en ausencia y presencia de dos o más concentraciones de agentes de prueba. Los experimentos para probar la competición de V_{1b} por los agentes de prueba consisten en curvas de concentración-respuesta para AVP en ausencia y presencia de al menos cinco concentraciones de agentes de prueba. Los datos se ajustaron a una ecuación logística competitiva

$$Y = B + \frac{M \times \left\{ A / \left[E + (D / K) \right] \right\}^Q}{1 \times \left\{ A / \left[E + (D / K) \right] \right\}^Q}$$

10 donde Y es dpm de fosfatos de inositol, B es la concentración de fosfatos de inositol basales, M es el aumento máximo en la concentración de fosfatos de inositol, A es la concentración de agonista (AVP), E es el CE_{50} para el agonista, D es la concentración de antagonista (agente de prueba), K es la K_i para el antagonista y Q es la cooperatividad (coeficiente de Hill).

15 El Ejemplo de Compuesto 225 produce una supresión dependiente de la dosis de la acción de AVP con CI_{50} (2,68 nM) y K_i (0,05 nM). Estos valores son compatibles con la unión de alta afinidad del Ejemplo 225 y su inhibición de síntesis de lípidos de inositol mediante el receptor V_{1a} humano.

EJEMPLO. El uso de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria para tratar TEPT y enfermedades afectivas relacionadas con el estrés se establece usando un modelo de condicionamiento de miedo a un depredador. El modelo usa datos fMRI de ratas expuestas a un hurón, un depredador natural, como estímulo no condicionado mientras experimenta el sabor de la sacarosa, que es una sustancia de alta recompensa, como estímulo condicionado. El sabor de la sacarosa se asocia con el recuerdo traumático del hurón. Las ratas muestran un patrón de hiperexcitación de la actividad cerebral en la corteza límbica y el hipocampo en respuesta al sabor de la sacarosa en solitario semanas más tarde. El patrón de hiperexcitación de la actividad cerebral en respuesta a un estímulo asociado con un recuerdo traumático es característico del TEPT. Los datos muestran que la actividad cerebral asociada con el recuerdo del miedo desencadenado por la exposición a sacarosa es mayor que la exposición inicial al depredador. Así, el recuerdo del miedo es peor que el propio miedo. El tratamiento con los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria bloquea la hiperexcitación observada con el recuerdo traumático asociado a la sacarosa en animales no tratados. Los compuestos descritos en la presente memoria son eficaces en este nuevo modelo preclínico de TEPT en ratas que usó el miedo al depredador como el estímulo no condicionado y el sabor de la sacarosa como el estímulo condicionado. El tratamiento previo con el antagonista de receptor V_{1a} AVN576 bloqueó el patrón de activación cerebral de hiperexcitación desencadenado por el sabor de la sacarosa semanas después de la exposición al depredador. Los compuestos descritos en la presente memoria son eficaces también en modelos establecidos de depresión (prueba de interacción social), ansiedad (elevado más laberinto, caja de dos compartimentos de luz/oscuridad) y agresión (prueba de residente/intruso).

El condicionamiento al miedo al depredador se yuxtapone a un estímulo aversivo no condicionado (amenaza de depredación), con el sabor de la sacarosa como estímulo condicionado. Durante una sesión de estudio de imagen, se expone a ratas despiertas a un hurón sable vivo colocado en el núcleo del imán. Esta presentación del depredador se realiza con y sin la aplicación de sacarosa en la lengua de la rata. La recuperación del recuerdo semanas después por la aplicación de sacarosa en solitario (como estímulo condicionado) en ausencia del hurón desencadena un aumento robusto en la actividad cerebral que supera con mucho la presentación inicial del depredador. Este patrón de hiperexcitación de la actividad cerebral se centra en la corteza límbica, el hipocampo y la amígdala, circuitos neuronales que intervienen en la experiencia emocional, el aprendizaje y la memoria, y que se han relacionado con el TEPT y otros trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen los que tienen comorbilidad frecuente con el TEPT, véase, por ejemplo, (Ferris et al., Imaging the Neural Circuitry and Chemical Control of Aggressive Motivation. BMC Neurosci, 9(1):111 (2008); Shin & Liberzon, The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacology, 35(1):169-91 (2010).; Price y Drevets, 2009; Rodríguez et al., 2009). Este modelo es único por varios motivos, pero el más importante es que asocia el miedo al depredador con un estímulo placentero y de alta recompensa como es la sacarosa. Sin querer verse limitados por ninguna teoría, en la presente memoria se cree que el modelo tiene un paralelismo con el dilema emocional que puede reflejar bien las asociaciones complejas que sustentan el TEPT en soldados que vuelven de zonas de combate.

55 Protocolo de RMI funcional. Los experimentos se realizan en un imán horizontal USR Bruker Biospec 7.0T/20-cm (Bruker, Billerica, MA, EE.UU.) y con un inserto de gradiente de campo magnético de 20-G/cm (DI = 12 cm) capaz

de un tiempo de ascenso de 120- μ s (Bruker). Las señales de radiofrecuencia son enviadas y recibidas con la electrónica de doble bobina integrada en el elemento de contención del animal (Ludwig et al., 2004). Al principio de cada sesión de estudio de imagen se recogen conjuntos de datos anatómicos de alta resolución usando la secuencia de pulsos RARE (14 corte; 1,2 mm; CdV 3,0 cm; 256 x 256; TR 2,1 s; TE 12,4 ms; NEX 6; tiempo de adquisición 6,5 min). Las imágenes funcionales se adquieren usando una secuencia de eco de espín rápido de múltiples cortes. En una única sesión de exploración se adquieren catorce cortes cada 6 s (TR = 2.108 ms, TE_{eff} = 53,2 ms, factor RARE = 16, NEX 1) repetido 100 veces para una exploración de 10 min. Después de 5 minutos de recogida de imágenes funcionales basales, se introduce el hurón/sacarosa o la sacarosa en solitario y se adquieren 5 minutos más de imágenes funcionales.

10 Sesión de exploración. Durante una sesión de exploración, se exponen ratas macho Long Evans a un hurón sable macho adulto confinado en un vivario o a un vivario vacío colocado en el núcleo del imán. Se hace pasar una línea de tubo PE 10 a través de la abertura en la parte delantera del sistema de contención y se coloca en la boca de la rata. La boca de la rata se mantiene ligeramente entreabierta mediante una barra de mordida integrada en el elemento de sujeción de la cabeza. Junto con la introducción del hurón o el vivario vacío llega la administración de 15 0,1 ml de una solución de sacarosa al 10% o agua a través del tubo. Durante la sesión de exploración de 10 min se monitorizan de forma no invasiva los cambios en la frecuencia cardíaca, la respiración y la temperatura. Después de una sesión de exploración, se devuelven las ratas a sus jaulas y se les deja descansar hasta la siguiente sesión de exploración 14 días más tarde. Los animales están en jaulas individuales en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12, y se les suministra comida y agua a voluntad.

Se recogieron representaciones 3D del circuito de Papez (corteza límbica involucrada en la experiencia emocional), junto con la amígdala y el hipocampo de la rata. Las áreas del circuito cortical de Papez incluyeron la corteza prelímbica, la 2ª corteza motora, la corteza cingulada anterior, la corteza somatosensitiva primaria, la corteza entorrínica, el tálamo anterior, los cuerpos mamilares, la corteza retrosplenial, la corteza insular y la corteza supraorbitaria. Las áreas de la amígdala incluyeron el núcleo del lecho de la estría terminal, el núcleo anterior, el núcleo basal, el núcleo posterior, el núcleo medial, el núcleo cortical, el núcleo lateral y el núcleo central. Las áreas del hipocampo incluyeron el giro dentado, el subículo, CA1 y CA3. En referencia a la FIG. 1, las áreas en negro denotan la activación BOLD significativa media de ocho animales para cada condición.

30 Todos los animales estaban plenamente conscientes durante la sesión de exploración de 10 min (5 control frente 5 estímulo). (A) muestra el patrón de activación no condicionado para el hurón en solitario. (B) muestra el patrón de activación no condicionado para el hurón en solitario después del tratamiento previo con AVN576 (5 mg/kg de peso corporal). (C) muestra el patrón de activación condicionado cuando los animales se vuelven a exponer a sacarosa en solitario en el imán dos semanas más tarde. (D) muestra el patrón de activación condicionado cuando los animales son tratados previamente con AVN576 (5 mg/kg de peso corporal), y se vuelven a exponer a sacarosa en solitario en el imán dos semanas más tarde. También se recogieron datos para el patrón de activación no condicionado para el hurón en solitario + sacarosa (no mostrado). Todas las áreas del circuito cortical de Papez, la amígdala y el hipocampo mostraron aumentos en la activación cuando se volvió a exponer a los animales a la sacarosa en solitario (C) en comparación con el hurón (A) o hurón y sacarosa (no mostrado). Todos los aumentos fueron significativos ($p < 0,05$), excepto para la corteza entorrínica, la corteza cingulada anterior, el núcleo cortical y el núcleo central. Los datos en (D) muestran que el tratamiento previo de las ratas con los compuestos descritos en la presente memoria reduce significativamente la activación cerebral en los circuitos neuronales asociados con la experiencia emocional, el aprendizaje y la memoria cuando se vuelve a exponer a los animales a la sacarosa en solitario después del condicionamiento. Los datos en (C) muestran que la respuesta de miedo al depredador en el animal de ensayo no condicionado se conserva.

AVN576 (Ejemplo 266) fue efectivo para bloquear la recuperación del recuerdo del miedo al depredador. Sin querer verse limitado por ninguna teoría, en la presente memoria se cree que la vasopresina interviene en el recuerdo del miedo aunque no en la respuesta de miedo en sí. Los compuestos descritos en la presente memoria atenúan el patrón de hiperexcitación de la actividad cerebral asociado con la recuperación de recuerdos aversivos. Se ha comunicado un patrón de hiperexcitación en los circuitos del miedo en pacientes que tienen TEPT (véase, por ejemplo, Shin et al., Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female vietnam veterans with TEPT. Arch Gen Psychiatry Feb; 61(2):168-76 (2004); Shin y Liberzon, 2010).

EJEMPLO. Modelo de residente-intruso y agresión en ratas. Se usan estudios de neuroimagen para valorar el bloqueo del estrés/excitación con el compuesto de prueba en comparación con el control. El efecto de AVN251-HCl en los circuitos funcionales se examinó usando el procedimiento de estudio de imagen para ratas despiertas. Los detalles adicionales del ensayo se describen en Ferris et al. (2008). El estudio proporcionó una representación de

efectos en el SNC de AVN251-HCl y los cambios neurobiológicos diferenciados producidos por AVN251-HCl en comparación con la fluoxetina (AVN251-HCl dejó intacta la motivación sexual mientras que la fluoxetina redujo acusadamente la activación de este circuito).

- 5 Se indujo la piloerección de ratas macho en compañía de una rata hembra compañera en la jaula en presencia de un intruso macho. Esta piloerección es un signo de estrés e intención agresiva y se asocia con la activación de los circuitos de estrés/excitación en el encéfalo. El tratamiento con AVN251-HCl (5 mg/kg) bloquea la activación de este circuito de estrés. Es importante indicar que el efecto parece ser específico debido a que el sistema de recompensa de la dopamina mesocorticolímbica que actúa en respuesta a un estímulo de motivación sexual (una hembra cebada con estrógeno-progesterona) permaneció intacto en presencia de AVN251-HCl. Se realizaron estudios de imagen en ratas macho residentes de seis pares de macho/hembra mientras permanecieron totalmente despiertas. Durante una única sesión de exploración, estos machos fueron tratados con soporte o AVN251-HCl (5 mg/kg).

- 15 El volumen total de activación cerebral para machos residentes confrontados con su hembra en solitario, con la hembra más el intruso y con la hembra más el intruso en presencia de AVN251-HCl puede verse en forma de modelos 3D. Aunque parece existir una disminución general en la señal BOLD en las regiones principales con tratamiento con AVN251-HCl, la motivación sexual, evaluada por la presentación de una nueva hembra receptora, no parece afectada por el bloqueo del receptor V1a. El estudio de imagen muestra una activación robusta de las diferentes regiones cerebrales cuando se presenta la nueva hembra como un estímulo. Además, los residentes machos tratados con AVN251-HCl muestran una conducta sexual normal hacia las hembras receptoras (nuevas hembras con ovariectomía tratadas con estrógeno/progesterona) en el entorno de su propia jaula.

- 20 La activación del circuito del estrés en respuesta a un macho intruso se valora obteniendo exploraciones del encéfalo vistas desde una perspectiva caudal/dorsal como cubiertas translúcidas. La localización de los vóxeles activados se cartografía como volúmenes 3D de activación, que están compuestos por 10 sujetos cada uno. Una vez registrados y segmentados totalmente, se promedian las respuestas estadísticas para cada sujeto vóxel por vóxel. Estos vóxeles promediados que superan un umbral del 2,0% se muestran mediante su posición espacial apropiada. Las imágenes funcionales se adquieren en ratas despiertas a 4,7 T.

- 30 La administración oral del Ejemplo 225 (AVN251) o el Ejemplo 224 (AVN246) bloquea la motivación agresiva y el estrés en comparación con los controles. Los compuestos de prueba atenúan la actividad de los circuitos de estrés/excitación que aparece normalmente en respuesta a un estímulo de intruso.

- 35 La motivación sexual también activa los circuitos de recompensa en presencia de AVN251. AVN251-HCl bloquea selectivamente la motivación agresiva (hembra compañera/intruso) pero no la motivación sexual (hembra nueva) como se observa en los modelos 3D de actividad en el sistema olfativo primario y las vías de recompensa (sistema dopaminérgico mesocorticolímbico). Los volúmenes 3D de activación están compuestos a partir de los resultados obtenidos con 10 sujetos en cada condición. Se observaron disminuciones sustanciales vóxel por vóxel en los dos sistemas con el escenario hembra compañera/intruso en el grupo de tratamiento. Sin embargo, en el escenario con la nueva hembra, los dos sistemas mostraron una actividad conservada. Entre los sistemas olfativos concretos que se midieron se incluyeron el núcleo olfativo anterior, el tubérculo olfativo, la corteza piriforme, el tracto olfativo lateral y la corteza entorrínica. Entre los sistemas dopaminérgicos particulares medidos se incluyeron la corteza prelímbica, accumbens, pálida ventral, tálamo dorsal medial y tegmento ventral.

- 45 EJEMPLO. Los estudios de neuroimagen muestran bloqueo del estrés en regiones cerebrales importantes. Se sometió a estudios de imagen a ratas despiertas cuando se les presentaba su hembra compañera + un intruso, un estímulo altamente estresante. El tratamiento previo con AVN251 (5 mg/kg) 90 minutos antes de la sesión de ensayo bloqueó la respuesta de estrés/excitación. La motivación y la conducta sexual se mantuvieron intactas. Se evaluaron zonas separadas del encéfalo, que incluían la amígdala, la corteza, el hipocampo y el tálamo, todas las cuales mostraron resultados similares.

- 55 EJEMPLO. Modelo residente-intruso en hámster. La colocación de un hámster macho no conocido en la jaula de otro hámster macho desencadena una secuencia bien definida de conductas agonísticas en el residente que incluyen una agresión ofensiva.

- Se aloja a hámsteres sirios dorados machos (*Mesocricetus auratus*) (140-150 g) obtenidos de Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianápolis, IN) individualmente en jaulas de plexiglás (24 cm x 24 cm x 20 cm), mantenidos en un ciclo inverso de luz/oscuridad (14L:10D; luces encendidas a las 19:00 h) y se les proporciona comida y agua a voluntad. Los animales se aclimatan al ciclo inverso de luz/oscuridad durante al menos dos semanas antes del ensayo. Todas las pruebas de conducta se realizan durante la fase de oscuridad del ciclo circadiano.

Medidas y análisis de conducta. Los hámsteres son nocturnos y por ello las pruebas de conducta se realizan durante las cuatro primeras horas de la fase de oscuridad con iluminación roja atenuada. En el residente se puntúa el estrés, por ejemplo, la latencia hasta morder al intruso, el tiempo de contacto total con el intruso, el número total de mordiscos y el marcado con los costados durante un periodo de prueba de 10 minutos (Ferris, C.F., Potegal, M. Physiology and Behavior, 44, 235-239 (1988)). El marcado con los costados ofrece una forma de comunicación olfativa en la que un hámster arquea el lomo y frota las glándulas de los costados que producen feromonas contra los objetos del entorno (Johnston, R.E. Communication, En: THE HAMSTER REPRODUCTION AND BEHAVIOR. Ed Siegel, H.I. Plenum Press, Nueva York, pág. 121-154 (1985)). La frecuencia de marcado con los costados mejora sustancialmente durante los encuentros agresivos y es especialmente intensa en animales dominantes que inician las peleas y resultan vencedores (Ferris, C.F., et al., Physiology and Behavior, 40, 661-664 (1987)).

Los compuestos descritos en la presente memoria se someten a ensayo usando cinco grupos de cinco animales cada uno en un cierto intervalo de dosis (100 ng/kg, 10 µg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg y soporte salino como control). Transcurridos 90 min después de la alimentación oral forzada se coloca un intruso en la jaula y se puntúa en el residente la agresión ofensiva. Después de la prueba de agresión, se realiza en los animales un cribado de la actividad motora en un paradigma de campo abierto y motivación sexual.

Los datos paramétricos, es decir, las latencias y el tiempo de contacto, se analizan con ANOVA unidireccional seguido por pruebas post hoc de Newman-Keuls. Los datos no paramétricos, es decir, el número de mordiscos y los marcados con los costados, se analizan con pruebas de Kruskal-Wallis seguidas por pruebas U de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre grupos.

La latencia hasta morder aumenta y el número de mordiscos disminuye con la administración de los compuestos descritos en la presente memoria, lo que indica un menor nivel de estrés en los animales tratados. También puede aumentar el tiempo de contacto.

EJEMPLO. Modelo de depresión de subordinación crónica en ratones. El estrés social es un factor en la etiología de varias psicopatologías, donde los individuos difieren en la vulnerabilidad. Se somete a ratones machos adultos a un modelo de estrés psicosocial crónico en el que diadas de residente/intruso viven crónicamente en contacto sensitivo e interaccionan físicamente todos los días. Los animales intrusos subordinados crónicamente por este procedimiento muestran conductas características de depresión y trastornos relacionados con la depresión.

EJEMPLO. Efecto antidepressivo en la prueba de interacción social. La subyugación social crónica es un procedimiento estándar para producir animales que muestran perfiles fisiológicos y conductuales de tipo depresión. Un paradigma de subyugación rápido en ratones condujo a una conducta de menor interacción social, donde las medidas dependientes son la distancia recorrida y el tiempo en la Zona de Interacción. Un régimen de tratamiento de 28 días con fluoxetina, un antidepressivo estándar, invirtió los déficits producidos por subordinación crónica mientras que el mismo régimen con clordiacepóxido (CDP), un ansiolítico estándar, no tuvo efecto. Estas observaciones son compatibles con el modelo de interacción de subordinación/social como un cribado conductual rápido para posibles antidepressivos. Se describen detalles adicionales en Berton et al. (2006).

Brevemente, los machos C57B1/6J fueron derrotados diariamente durante 10 días por los machos CF-1 residentes muy agresivos. Después de 5 minutos de exposición directa, se insertó una división de plástico perforada en la jaula que permitió un contacto olfativo y visual sin derrota física durante el periodo restante de 23 h 55 min cada día. Los machos C57 fueron expuestos a un macho residente diferente en una jaula distinta cada día para aumentar el estrés del procedimiento (se observó que todos los machos CF-1 atacaron al intruso todos los días). Al final del procedimiento de derrotas de 10 días, los machos C57 fueron sometidos a ensayo en un aparato de campo abierto durante la fase de oscuridad. Se enjauló a un macho dominante en una zona del aparato de campo abierto denominada "zona de interacción social". Se registraron el tiempo y la distancia recorridos en la zona. A continuación los machos C57 fueron distribuidos aleatoriamente entre los siguientes tratamientos: AVN246-HCl (2 mg/kg), soporte salino (0,45%) o clordiacepóxido (10 mg/kg). Los tratamientos se suministraron diariamente (i.p.) durante 28 días y los animales fueron sometidos de nuevo a ensayo. Los cambios conductuales se determinaron calculando las puntuaciones de diferencia (después-antes de la prueba) y se analizaron estas puntuaciones.

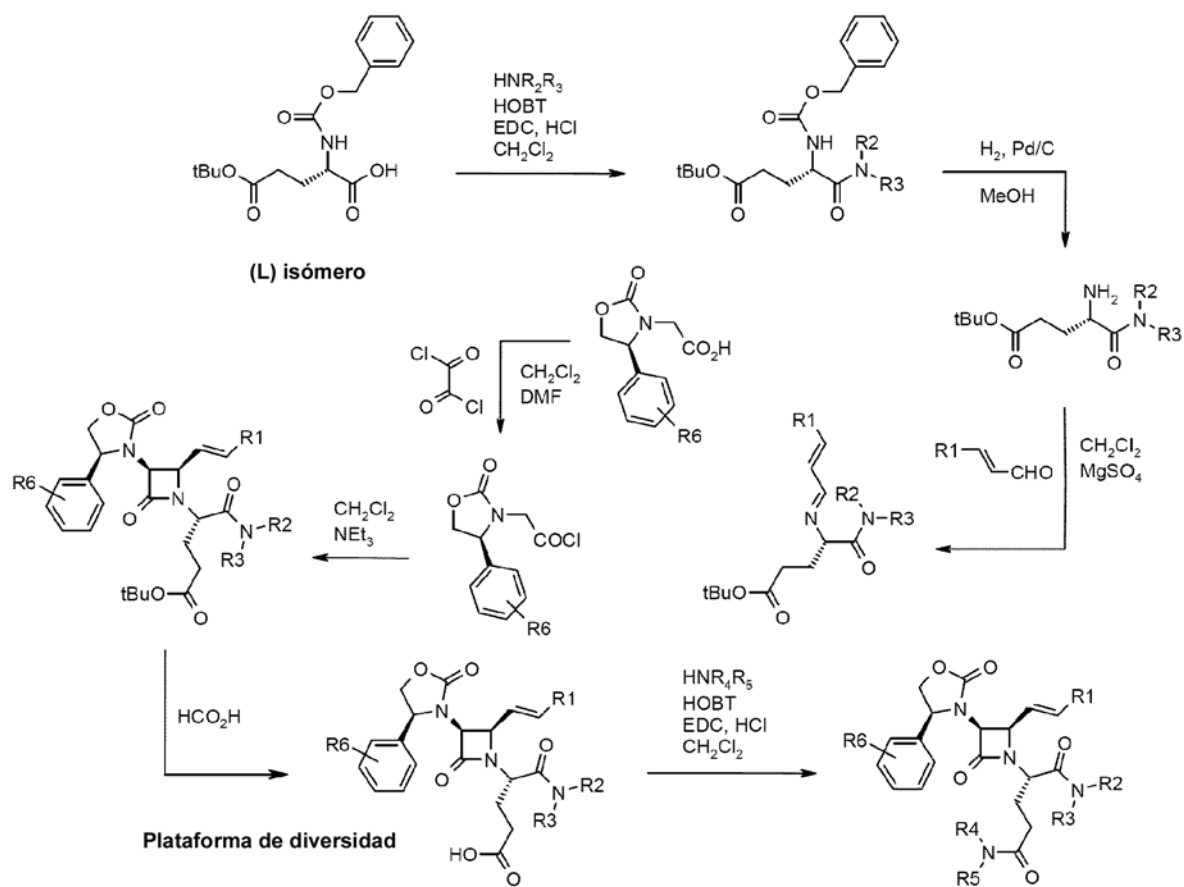
Tal como se muestra en la Tabla, el tratamiento con AVN246-HCl mejoró significativamente la distancia recorrida y el tiempo en la zona de interacción, lo que indica que los compuestos descritos en la presente memoria invierten los déficits en conductas de interacción social después de subyugación social.

Ejemplo	Tiempo	Distancia
AVN246-HCl	35 ± 10	22 ± 6
CDP	0,0 ± 5	1,0 ± 5
Solución salina	10 ± 10	-15 ± 8

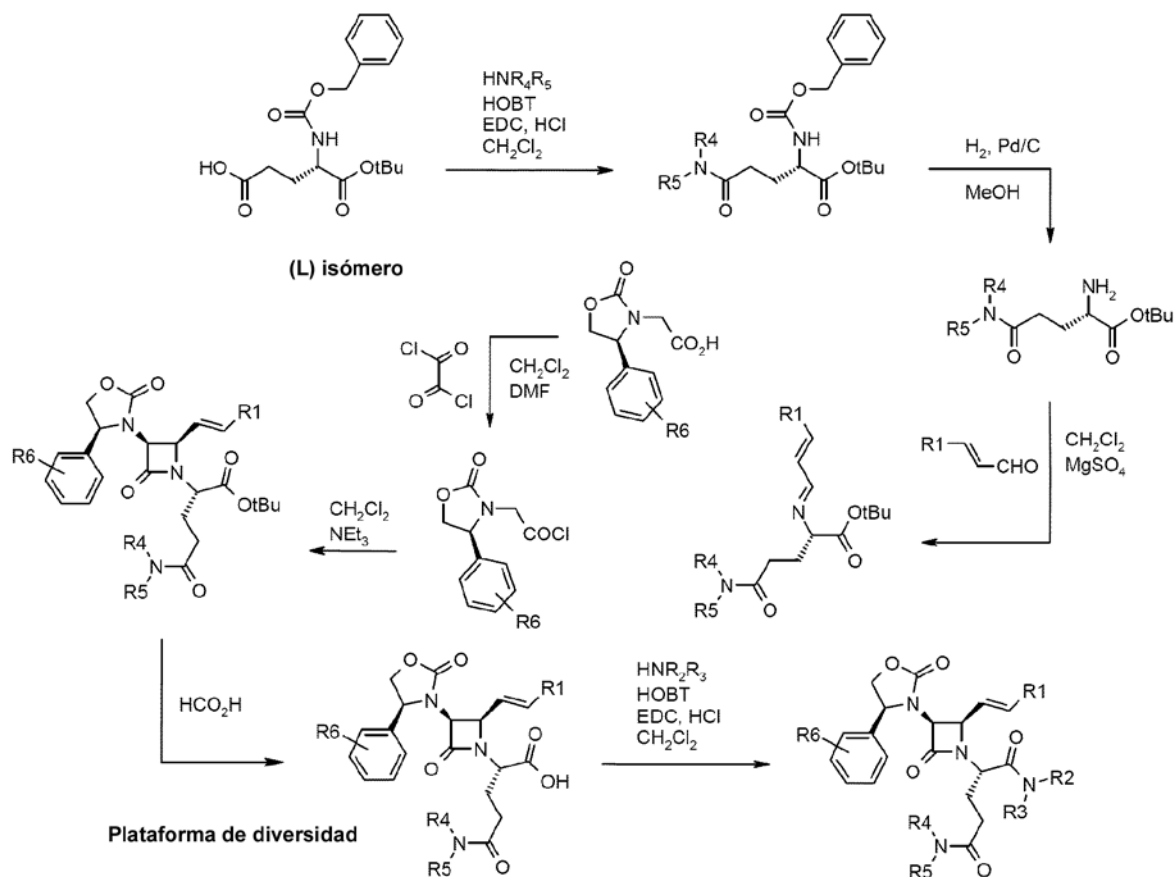
Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el compuesto de prueba y el control sin tratar (solución salina) y el control negativo (CDP). La fluoxetina, un antidepresivo, produjo mejorías comparables; el clordiazepóxido (CDP), un ansiolítico estándar, no tuvo efecto. Los resultados confirman que los déficits en la interacción social inducidos por subordinación crónica responden a los antidepresivos pero no a los ansiolíticos. Se observa que AVN246 proporciona resultados similares.

10 EJEMPLO. Efecto ansiolítico de la caja de doble compartimento de luz/oscuridad. La caja de dos compartimentos de luz/oscuridad es un ensayo estándar y bien caracterizado de los efectos ansiolíticos de un compuesto de prueba. Por su naturaleza las ratas evitan el lado iluminado de la caja porque les produce estrés. El aumento en el tiempo en el lado iluminado por el grupo de tratamiento en comparación con el control refleja un efecto ansiolítico (Bourin y Hascoet, 2003). Se administró a ratas macho adultas Long Evans AVN251 (0,1-2 mg/kg) por alimentación oral forzada 90 min antes de la prueba en una caja de dos compartimentos de luz/oscuridad. Se observó una disminución en la ansiedad dependiente de la dosis en respuesta a AVN251 con respecto al soporte. De un modo dependiente de la dosis, los animales de prueba pasan significativamente más tiempo en la luz (FIG. 2A), menos tiempo en la oscuridad (FIG. 2B), y se hacen más entradas luz-oscuridad (FIG. 2C) después del tratamiento con 1 ó 2 mg/kg de AVN251.

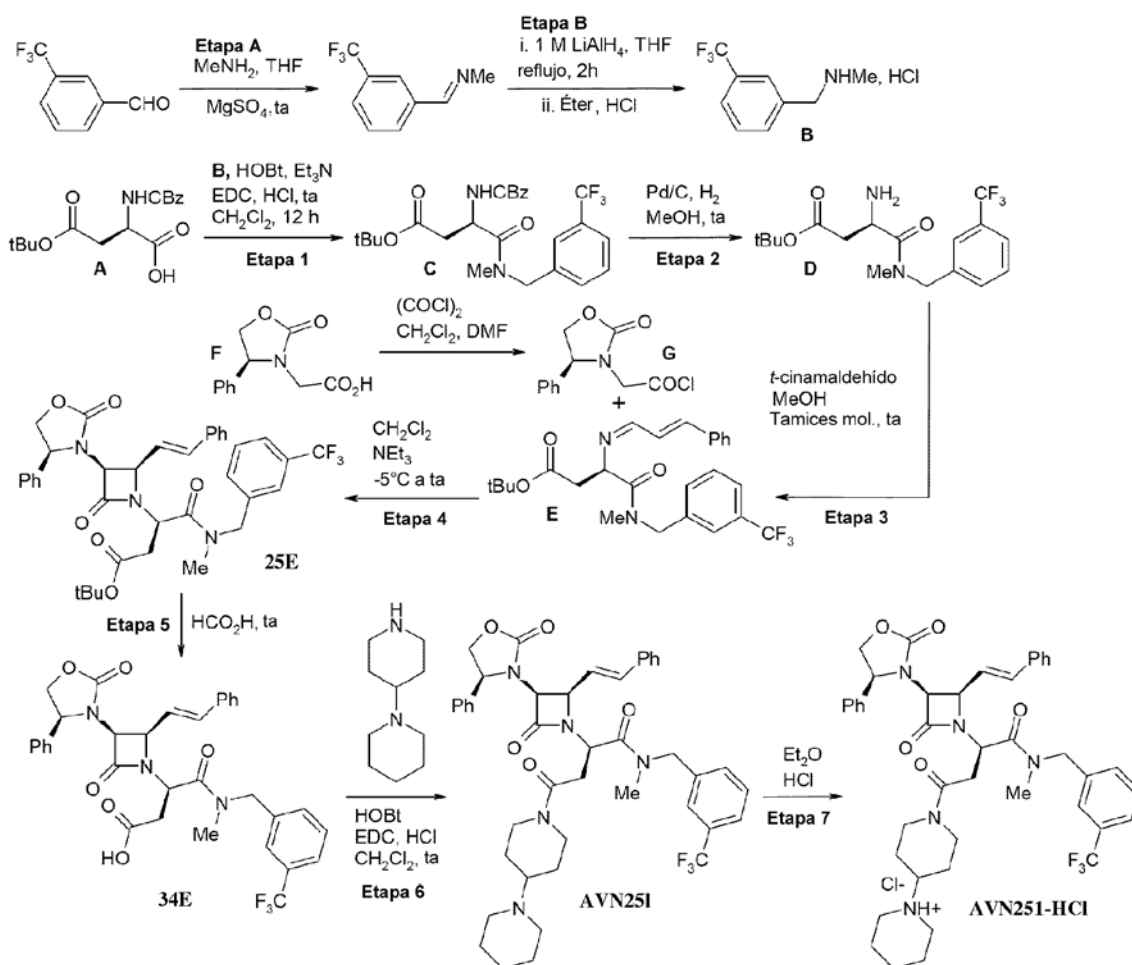
20 EJEMPLO. Vías de síntesis generales. Enfoque de amida proximal que permite la variación sintética del sitio de amida distal; primero se fija la amida proximal, seguido por la diversidad de amida distal mediante síntesis paralela.



Enfoque de amida distal que permite variaciones sintéticas en el sitio proximal; primero se fija la amida distal, seguido por la diversidad de amida proximal por síntesis paralela.



A continuación se muestra la síntesis de AVN251. Todos los demás compuestos se preparan de forma análoga con la selección apropiada de los materiales de partida.



Los detalles adicionales y las síntesis alternativas para la preparación de los compuestos descritos en la presente memoria se describen en la patente de EE.UU. n.º 7.119.083, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse y administrarse de acuerdo con los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. n.º 7.119.083. Los detalles adicionales se describen en Guillon, C.D., et al., Acetidinones as vasopressin V1a antagonists. *Bioorg Med Chem*, 15(5):2054-80 (2007).

10 EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Ejemplo 1. Cloruro de (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. Se trató una solución de 1,0 equivalentes de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (Evans, patente de EE.UU. n.º 4.665.171) y 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo en 200 mL de diclorometano con una cantidad catalítica de dimetilformamida anhidra (85 μL /miliequivalente de derivado de ácido acético) para producir una evolución gaseosa vigorosa. Después de 45 minutos toda la evolución gaseosa había cesado y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secado durante 2 h al vacío.

Ejemplo 1A. Cloruro de (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. El Ejemplo 1A se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, con la salvedad de que se usó ácido (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético en lugar de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (véase Evans & Sjogren, *Tetrahedron Lett.* 26:3783 (1985)).

Ejemplo 1B. (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetato de metilo. Se trató una solución de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (1 g, 4,52 mmol) (preparado de acuerdo con Evans en la patente de EE.UU. n.º 4.665.171) en 20 mL de metanol anhidro cada hora con 5 equivalentes de cloruro de acetilo, para un total de 20 equivalentes. La solución

resultante se agitó durante toda la noche. El residuo obtenido después de evaporación del MeOH se volvió a disolver en 30 mL de CH₂Cl₂ y se trató con 50 mL de Na₂CO₃ acuoso saturado. Se evaporó la capa orgánica y se secó (MgSO₄) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1,001 g, 94%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,37 (d, J=18,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,13 (t, J=8,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J=18,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 5,04 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H).

Ejemplo 1C. 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoato de metilo. Se trató una solución de (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetato de metilo (1 g, 4,25 mmol) en 10 mL de THF anhidro a -78°C con 4,68 mL (4,68 mmol) de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a aproximadamente -70°C antes de añadir Mel (1,59 mL, 25,51 mmol). Tras completar la conversión de la acetidinona, se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado y se distribuyó entre EtOAc y agua. Se lavó la capa orgánica en secuencia con bisulfito de sodio acuoso saturado y NaCl acuoso saturado. Se secó la capa orgánica resultante (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto del título (una mezcla de diastereómeros) como un sólido blanco (1,06 g, 93%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,07/1,53 (d/d, J=7,5 Hz, 3H), 3,59/3,74 (s/s, 3H), 3,85/4,48 (q/q, J=7,5 Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,60-4,64/4,65-4,69 (m/m, 1H), 4,88-4,92/4,98-5,02 (m/m, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H).

Ejemplo 1D. Ácido 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoico. A una solución de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoato de metilo (1 g, 4,01 mmol) en 35 mL de MeOH se añadieron, a 0°C, 14,3 mL (12,04 mmol) de una solución 0,84 M de LiOH en agua. A continuación se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Tras completar la hidrólisis de la acetidinona, se retiró el MeOH por evaporación, se disolvió el residuo en crudo en CH₂Cl₂ y se trató con NaCl acuoso saturado. Se secó la capa orgánica resultante (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto del título (mezcla racémica) como un sólido blanco (0,906 g, 96%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,13/1,57 (d/d, J=7,5 Hz, 3H), 3,75/4,50 (q/q, J=7,5 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,92-5,03 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H).

Ejemplo 1E. Cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoilo. Se trató una solución de 1 equivalente del Ejemplo 1D y 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo en 200 mL de CH₂Cl₂ (150 mL/g de derivado de ácido propanoico) con una cantidad catalítica de DMF anhidro (85 μL/mmol de derivado de ácido propanoico) para producir una evolución gaseosa vigorosa. Después de 45 min, toda la evolución gaseosa había cesado y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco después de secado durante 2 h al vacío.

Ejemplo 2. Procedimiento general para formación de amida a partir de un derivado de éster activado. α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico. Se trató una solución de éster de α-N-hidroxisuccinimida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico (1,95 g, 4,64 mmol, Advanced ChemTech) en 20 mL de tetrahidrofurano seco con 0,68 mL (4,74 mmol) de 3-(trifluorometil)bencilamina. Tras la terminación (TLC, 60:40 hexanos/acetato de etilo), se evaporó la mezcla, y el aceite resultante se distribuyó entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se evaporó la capa orgánica para proporcionar 2,23 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 2,61 (dd, J=6,5 Hz, J=17,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, J=3,7 Hz, J=17,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=5,9 Hz, J=15,3 Hz, 1H), 4,50-4,57 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,96-5,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H).

Los Ejemplos 2A-2C y 3-5 se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, con la salvedad de que el éster de α-N-hidroxisuccinimida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico se sustituyó por el derivado de aminoácido apropiado y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada.

Ejemplo 2A. α-[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico. El éster de α-N-hidroxisuccinimida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) y la 4-(feniletil)piperacina 2,27 mL (11,9 mmol) proporcionaron 5,89 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 2,45-2,80 (m, 10H), 3,50-3,80 (m, 4H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,62-5,66 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 10H).

Ejemplo 2B. α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico. El éster de α-N-hidroxisuccinimida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (4,83 g, 11,1 mmol, Advanced ChemTech) y la 3-(trifluorometil)bencilamina 1,63 mL (11,4 mmol) proporcionaron 5,41 g (98%) del compuesto del título como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 4,19-4,25 (s, 1H), 4,46-4,48 (m, 2H), 5,05-5,08 (m, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H).

60

Ejemplo 2C. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico. El éster de α -N-hidroxisuccinimida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) y la 4-(feniletil)piperacina 2,19 mL (11,5 mmol) proporcionaron 5,87 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H); 1,64-1,73 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 2,23-2,40 (m, 2H); 2,42-2,68 (m, 6H); 2,75-2,85 (m, 2H); 3,61-3,74 (m, 4H); 4,66-4,73 (m, 1H); 5,03-5,12 (m, 2H); 5,69-5,72 (m, 1H); 7,16-7,34 (m, 10H).

Ejemplo 3. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico. El éster de α -N-hidroxisuccinimida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) y la 4-(feniletil)piperacina 2,27 mL (11,9 mmol) proporcionaron 5,89 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 2,45-2,80 (m, 10H), 3,50-3,80 (m, 4H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,62-5,66 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 10H).

Ejemplo 4. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico. El éster de α -N-hidroxisuccinimida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (4,83 g, 11,1 mmol, Advanced ChemTech) y 3-(trifluorometil)bencilamina 1,63 mL (11,4 mmol) proporcionaron 5,41 g (98%) del compuesto del título como un sólido blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 4,19-4,25 (s, 1H), 4,46-4,48 (m, 2H), 5,05-5,08 (m, 2H), 5,67-5,72 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H).

Ejemplo 5. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico. El éster de α -N-hidroxisuccinimida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) y la 4-(feniletil)piperacina 2,19 mL (11,5 mmol) proporcionaron 5,87 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H); 1,64-1,73 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 2,23-2,40 (m, 2H); 2,42-2,68 (m, 6H); 2,75-2,85 (m, 2H); 3,61-3,74 (m, 4H); 4,66-4,73 (m, 1H); 5,03-5,12 (m, 2H); 5,69-5,72 (m, 1H); 7,16-7,34 (m, 10H).

Ejemplo 5A. Éster *t*-butílico de N-[(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(bencil)-D-serina. Se trató N-[(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(bencil)-D-serina (0,710 g, 1,70 mmol) en diclorometano (8 mL) con acetato de *t*-butilo (3 mL) y ácido sulfúrico concentrado (40 μL) en un matraz sellado a 0°C. Tras la terminación (TLC), se inactivó la reacción con diclorometano (10 mL) y bicarbonato de potasio acuoso saturado (15 mL). Se lavó la capa orgánica con agua destilada y se evaporó. Se purificó el residuo resultante por cromatografía de columna flash (98:2 diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,292 g, 77%); RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H); 3,68 (dd, J=2,9 Hz, J=9,3 Hz, 1H); 3,87 (dd, J=2,9 Hz, J=9,3 Hz, 1H); 4,22 (t, J=7,1 Hz, 1H); 4,30-4,60 (m, 5H); 5,64-5,67 (m, 1H); 7,25-7,39 (m, 9H); 7,58-7,61 (m, 2H); 7,73-7,76 (m, 2H).

Ejemplo 5B. Éster *t*-butílico de O-(bencil)-D-serina. El Ejemplo 5A (0,620 g, 1,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con tris(2-aminoetil)amina (2,75 mL) durante 5 h. Se lavó la mezcla resultante dos veces con un tampón de fosfato (pH=5,5), una vez con bicarbonato de potasio acuoso saturado, y se evaporó para proporcionar 0,329 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blancuzco; RMN ^1H (CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H); 3,48 (dd, J=J'=4,2 Hz, 1H); 3,61 (dd, J=4,0 Hz, J=9,2 Hz, 1H); 3,72 (dd, J=4,6 Hz, J=9,2 Hz, 1H); 4,47 (d, J=12,0 Hz, 1H); 4,55 (d, J=12,0 Hz, 1H); 7,26-7,33 (m, 5H).

Ejemplo 6. Procedimiento general para formación de amida a partir de un ácido carboxílico. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. Se trató una solución de 1 g (2,93 mmol) de éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) en 3-4 mL de diclorometano por adición en secuencia de 0,46 mL (3,21 mmol) de 3-(trifluorometil)bencilamina, 0,44 g (3,23 mmol) de 1-hidroxi-7-benzotriazol y 0,62 g (3,23 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida. Después de al menos 12 horas a temperatura ambiente o hasta terminación determinado por cromatografía de capa fina (eluyente de diclorometano/metanol 95:5), se lavó la mezcla de reacción en secuencia con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con agua destilada. Se evaporó la capa orgánica para proporcionar 1,41 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H); 2,61 (dd, J=6,5 Hz, J=17,2 Hz, 1H); 2,98 (dd, J=4,2 Hz, J=17,2 Hz, 1H); 4,41 (dd, J=5,9 Hz, J=15,3 Hz, 1H); 4,50-4,57 (m, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,96-6,01 (m, 1H); 6,91-7,00 (m, 1H); 7,30-7,36 (m, 5H); 7,39-7,43 (m, 2H); 7,48-7,52 (m, 2H).

Los Ejemplos 7-7H se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el derivado de aminoácido apropiado y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada.

Ejemplo 7. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico. El éster γ -*t*-

butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico (1,14 g, 3,37 mmol) y 0,53 mL (3,70 mmol, Novabiochem) de 3-(trifluorometil)bencilamina proporcionaron 1,67 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7 como un sólido blancuzco. El Ejemplo 7 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

5 Ejemplo 7A. γ -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster α -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico. El éster α -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (1,36 g, 4,03 mmol) y 0,746 g (4,43 mmol) de 1-ciclohexilpiperacina proporcionaron 1,93 g (98%) del Ejemplo 7A como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,02-1,12 (m, 5H); 1,43 (s, 9H); 1,60-1,64 (m, 1H); 1,80-1,93 (m, 5H); 2,18-2,52 (m, 8H); 3,38-3,60 (m, 4H); 4,20-4,24 (m, 1H); 5,03-5,13 (m, 2H); 5,53-5,57 (m, 1H); 7,28-7,34 (m, 5H).

10

Ejemplo 7B. α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) y 0,12 mL de (2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamina proporcionaron 0,365 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7B como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H); 2,59 (dd, J=6,5 Hz, J=17,0 Hz, 1H); 2,95 (dd, J=4,3 Hz, J=17,0 Hz, 1H); 4,46-4,56 (m, 3H); 5,11 (s, 2H); 5,94-5,96 (m, 1H); 7,15 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,30-7,36 (m, 5H); 7,47-7,52 (m, 2H).

Ejemplo 7C. α -[(S)- α -metilbencil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) y 0,094 mL de (S)- α -metilbencilamina proporcionaron 0,281 g (90%) del Ejemplo 7C como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H); 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); 2,61 (dd, J=7,0 Hz, J=17,0 Hz, 1H); 2,93 (dd, J=4,0 Hz, J=17,5 Hz, 1H); 4,50-4,54 (m, 1H); 5,04-5,14 (m, 3H); 5,94-5,96 (m, 1H); 6,76-6,80 (m, 1H); 7,21-7,37 (m, 10H).

Ejemplo 7D. α -[(R)- α -metilbencil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) y 0,094 mL de (R)- α -metilbencilamina proporcionaron 0,281 g (90%) del Ejemplo 7D como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H); 1,43 (d, J=6,9 Hz, 3H); 2,54 (dd, J=7,3 Hz, J=17,2 Hz, 1H); 2,87 (dd, J=4,1 Hz, J=17,3 Hz, 1H); 4,46-4,50 (m, 1H); 4,99-5,15 (m, 3H); 5,92-5,96 (m, 1H); 6,78-6,82 (m, 1H); 7,21-7,33 (m, 10H).

30 Ejemplo 7E. α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico (0,303 g, 0,89 mmol, Novabiochem) y 0,168 g (0,89 mmol,) de N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amina proporcionaron 0,287 g (65%) del Ejemplo 7E como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H); 2,55 (dd, J=5,8 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 2,81 (dd, J=7,8 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 3,10 (s, 3H); 4,25 (d, J=15,0 Hz, 1H); 4,80 (d, J=15,5 Hz, 1H); 5,01-5,13 (m, 3H); 5,52-5,55 (m, 1H); 7,25-7,52 (m, 10H).

Ejemplo 7F. α -[(S)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (84 mg, 0,25 mmol) y 47 mg de (S)-1-(3-trifluorometilofenil)etilamina proporcionaron 122 mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7F como un sólido blancuzco. El Ejemplo 7F mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 7G. α -[(R)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico. El éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (150 mg, 0,44 mmol) y 83 mg de (R)-1-(3-trifluorometilofenil)etilamina proporcionaron 217 mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7G como un sólido blancuzco. El Ejemplo 7G mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 7H. γ -(3-trifluorometil)bencilamida del éster α -metílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico. El éster α -metílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico (508 mg, 1,72 mmol) y 317 mg (1,81 mmol) de 3-(trifluorometil)bencilamina proporcionaron 662 mg (85%) del Ejemplo 7H como un sólido blancuzco. El Ejemplo 7H mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 8. Procedimiento general para hidrogenación de una benciloxicarbonilamina. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspártico. Una suspensión de 2,23 g (4,64 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico y paladio (5% en peso sobre carbono activado, 0,642 g) en 30 mL de metanol se mantuvo en una atmósfera de hidrógeno hasta el fin de la conversión determinado por cromatografía de capa fina (eluyente diclorometano/metanol 95:5). Se filtró la reacción para retirar el paladio sobre carbono y se evaporó el filtrado para proporcionar 1,52 g (96%) del compuesto del título como un aceite; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H); 2,26 (brs, 2H); 2,63-2,71 (m, 1H); 2,82-2,87 (m, 1H); 3,75-3,77 (m, 1H); 4,47-4,50 (m, 2H); 7,41-7,52 (m, 4H); 7,90 (brs, 1H).

60

Los Ejemplos 9-13P se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, con la salvedad de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico se sustituyó por el derivado de aminoácido apropiado.

- 5 Ejemplo 9. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspartico. La α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico (5,89 g, 11,9 mmol) proporcionó 4,24 g (98%) del Ejemplo 9 como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H); 2,61-2,95 (m, 10H); 3,60-3,90 (m, 4H); 4,35-4,45 (m, 1H); 7,17-7,29 (m, 5H).
- 10 Ejemplo 10. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (1,41 g, 2,93 mmol) proporcionó 0,973 g (96%) del Ejemplo 10 como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H); 2,21 (brs, 2H); 2,67 (dd, J=7,1 Hz, J=16,8 Hz, 1H); 2,84 (dd, J=3,6 Hz, J=16,7 Hz, 1H); 3,73-3,77 (m, 1H); 4,47-4,50 (m, 2H); 7,41-7,52 (m, 4H); 7,83-7,87 (m, 1H).
- 15 Ejemplo 11. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,41 g, 10,9 mmol) proporcionó 3,94 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 11 como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H); 1,73-1,89 (m, 3H); 2,05-2,16 (m, 1H); 2,32-2,38 (m, 2H); 3,47 (dd, J=5,0 Hz, J=7,5 Hz, 1H); 4,47-4,49 (m, 2H); 20 7,36-7,54 (m, 4H); 7,69-7,77 (m, 1H).
- Ejemplo 12. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,86 g, 11,50 mmol) proporcionó 4,28 g (99%) del Ejemplo 12 como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H); 2,00-2,08 (m, 25 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 2,55-2,90 (m, 9H); 3,61-3,82 (m, 4H); 4,48-4,56 (m, 1H); 7,17-7,26 (m, 5H).
- Ejemplo 13. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido D-glutámico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico (1,667 g, 3,37 mmol) proporcionó 1,15 g (94%) del Ejemplo 13 como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H); 1,80-2,20 (m, 30 4H); 2,31-2,40 (m, 2H); 3,51-3,59 (m, 1H); 4,47-4,49 (m, 2H); 7,39-7,52 (m, 4H); 7,71-7,79 (m, 1H).
- Ejemplo 13A. γ -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster α -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La γ -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster α -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (1,93 g, 3,96 mmol) proporcionó 1,30 g (93%) del Ejemplo 13A como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,02-1,25 (m, 5H); 1,41 (s, 35 9H); 1,45-1,50 (m, 1H); 1,56-1,60 (m, 1H); 1,69-1,80 (m, 6H); 3,30 (dd, J=4,8 Hz, J=8,5 Hz, 1H); 3,44 (t, J=9,9 Hz, 2H); 3,56 (t, J=9,9 Hz, 2H).
- Ejemplo 13B. α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,36 g, 0,72 mmol) 40 proporcionó 0,256 g (92%) del Ejemplo 13B como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H); 2,50 (brs, 2H); 2,74 (dd, J=7,0 Hz, J=16,5 Hz, 1H); 2,86 (dd, J=4,8 Hz, J=16,8 Hz, 1H); 3,89 (brs, 2H); 4,47-4,57 (m, 2H); 7,16 (t, J=7,8 Hz, 1H); 7,48 (t, J=7,3 Hz, 1H); 7,56 (t, J=7,3 Hz, 1H); 7,97-8,02 (m, 1H).
- Ejemplo 13C. α -[(S)- α -metil]bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[(S)- α -metil]bencilamida del 45 éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,275 g, 0,65 mmol) proporcionó 0,17 g (90%) del Ejemplo 13C como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H); 1,47 (d, J=6,9 Hz, 3H); 1,98 (brs, 2H); 2,49 (dd, J=7,9 Hz, J=17,7 Hz, 1H); 2,83 (dd, J=3,6 Hz, J=16,7 Hz, 1H); 3,69 (brs, 1H); 4,99-5,10 (m, 1H); 7,19-7,33 (m, 5H); 7,65-7,68 (m, 1H).
- 50 Ejemplo 13D. α -[(R)- α -metil]bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[(R)- α -metil]bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,273 g, 0,64 mmol) proporcionó 0,187 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 13D como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,38 (s, 9H); 1,46 (d, J=6,9 Hz, 3H); 1,79 (brs, 2H); 2,51 (dd, J=7,8 Hz, J=17,5 Hz, 1H); 2,87 (dd, J=3,6 Hz, J=16,9 Hz, 1H); 4,19 (brs, 1H); 4,99-5,11 (m, 1H); 7,18-7,34 (m, 5H); 7,86-7,90 (m, 1H).
- 55 Ejemplo 13E. α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,282 g, 0,57 mmol) proporcionó 0,195 g (95%) del Ejemplo 13E como un aceite blancuzco. El Ejemplo 13E mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

60

Ejemplo 13F. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspartico. La α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico (5,89 g, 11,9 mmol) proporcionó 4,24 g (98%) del Ejemplo 13F como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H); 2,61-2,95 (m, 10H); 3,60-3,90 (m, 4H); 4,35-4,45 (m, 1H); 7,17-7,29 (m, 5H).

5

Ejemplo 13G. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (1,41 g, 2,93 mmol) proporcionó 0,973 g (96%) del Ejemplo 13G como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,42 (s, 9H); 2,21 (brs, 2H); 2,67 (dd, $J=7,1$ Hz, $J=16,8$ Hz, 1H); 2,84 (dd, $J=3,6$ Hz, $J=16,7$ Hz, 1H); 3,73-3,77 (m, 1H); 4,47-4,50 (m, 2H);

10 7,41-7,52 (m, 4H); 7,83-7,87 (m, 1H).

Ejemplo 13H. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,41 g, 10,9 mmol) proporcionó 3,94 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 13H como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H); 1,73-1,89 (m, 3H); 2,05-2,16 (m, 1H); 2,32-2,38 (m, 2H); 3,47 (dd, $J=5,0$ Hz, $J=7,5$ Hz, 1H); 4,47-4,49 (m, 2H); 7,36-7,54 (m, 4H); 7,69-7,77 (m, 1H).

15

Ejemplo 13I. α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,86 g, 11,50 mmol) proporcionó 4,28 g (99%) del Ejemplo 13I como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H); 2,00-2,08 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 2,55-2,90 (m, 9H); 3,61-3,82 (m, 4H); 4,48-4,56 (m, 1H); 7,17-7,26 (m, 5H).

20

Ejemplo 13J. α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido D-glutámico. La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico (1,667 g, 3,37 mmol) proporcionó 1,15 g (94%) del Ejemplo 13J como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,41 (s, 9H); 1,80-2,20 (m, 4H); 2,31-2,40 (m, 2H); 3,51-3,59 (m, 1H); 4,47-4,49 (m, 2H); 7,39-7,52 (m, 4H); 7,71-7,79 (m, 1H).

25

Ejemplo 13K. γ -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster α -*t*-butílico del ácido L-glutámico. La γ -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster α -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (1,93 g, 3,96 mmol) proporcionó 1,30 g (93%) del Ejemplo 13K como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,02-1,25 (m, 5H); 1,41 (s, 9H); 1,45-1,50 (m, 1H); 1,56-1,60 (m, 1H); 1,69-1,80 (m, 6H); 3,30 (dd, $J=4,8$ Hz, $J=8,5$ Hz, 1H); 3,44 (t, $J=9,9$ Hz, 2H); 3,56 (t, $J=9,9$ Hz, 2H).

30

Ejemplo 13L. α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,36 g, 0,72 mmol) proporcionó 0,256 g (92%) del Ejemplo 13L como un aceite blancuzco; RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,39 (s, 9H); 2,50 (brs, 2H); 2,74 (dd, $J=7,0$ Hz, $J=16,5$ Hz, 1H); 2,86 (dd, $J=4,8$ Hz, $J=16,8$ Hz, 1H); 3,89 (brs, 2H); 4,47-4,57 (m, 2H); 7,16 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,48 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 7,56 (t, $J=7,3$ Hz, 1H); 7,97-8,02 (m, 1H).

35

Ejemplo 13M. α -[(S)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[(S)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (120 mg, 0,24 mmol) proporcionó 91 mg (91%) del Ejemplo 13M como un aceite blancuzco, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

40

Ejemplo 13N. α -[(R)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[(R)-1-(3-trifluorometilofenil)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (217 mg, 0,44 mmol) proporcionó 158 mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 13N como un aceite blancuzco, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

45

Ejemplo 13O. α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspartico. La α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico (0,282 g, 0,57 mmol) proporcionó 0,195 g (95%) del Ejemplo 13O como un aceite blancuzco, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

50

Ejemplo 13P. γ -(3-trifluorometil)bencilamida del éster α -metílico del ácido D-glutámico. La γ -(3-trifluorometil)bencilamida del éster α -metílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-glutámico (764 mg, 1,69 mmol) proporcionó g (516 mg, 96%) del Ejemplo 13P como un aceite blancuzco, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

55

60 Ejemplo 14. Procedimiento general para formación de una 2-acetidinona a partir de una imina y un cloruro de acetilo.

Etapa 1: Procedimiento general para formación de una imina a partir de un derivado de aminoácido. Se trata una solución de 1 equivalente de una amida o éster de α -aminoácido en diclorometano en secuencia con 1 equivalente de un aldehído apropiado, y un agente desecante, tal como sulfato de magnesio o gel de sílice, en la cantidad de aproximadamente 2 gramos de agente desecante por gramo de amina o éster de α -aminoácido de partida. Se agita la reacción a temperatura ambiente hasta que todos los reactivos se consumen medido por cromatografía de capa fina. Las reacciones se completan normalmente en una hora. A continuación se filtra la mezcla de reacción, se lava la torta de filtro con diclorometano y se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar la imina deseada que se usa tal cual en la etapa posterior. Etapa 2: Procedimiento general para la cicloadición 2+2 de una imina y un cloruro de acetilo. Se enfría una solución de diclorometano de la imina (10 mL de diclorometano/1 gramo de imina) a 0°C. A esta solución enfriada se le añaden 1,5 equivalentes de una amina apropiada, normalmente trietilamina, seguido por la adición gota a gota de una solución de diclorometano de 1,1 equivalentes de un cloruro de acetilo apropiado, tal como se describe en el Ejemplo 1 (10 mL de diclorometano/1 g de cloruro de acetilo apropiado). Se deja calentar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se inactiva mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se divide la mezcla resultante entre agua y diclorometano. Se separan las capas y se lava la capa orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo puede usarse directamente para reacciones adicionales, o purificarse mediante cromatografía o por cristalización a partir de un sistema de disolvente apropiado si se desea. En cada caso, después de la reacción 2+2, la estereoquímica de la β -lactama puede confirmarse mediante dicroísmo circular/dispersión rotatoria óptica (CD/ORD). De forma ilustrativa, los ejemplos de las configuraciones estereoquímicas de la plataforma de ($\alpha R, 3S, 4R$) y ($\alpha S, 3S, 4R$) β -lactama de las síntesis anteriores pueden usarse como patrones de CD/ORD.

25 Ejemplo 15. [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de *tert*-butilo. Usando el procedimiento del Ejemplo 14, se combinó la imina preparada a partir de 4,53 g (34,5 mmol) de éster *tert*-butílico de glicina y cinamaldehído con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 5,5 g (30%) del Ejemplo 15 como cristales incoloros (recristalizados, *n*-clorobutano); pf 194-195°C.

30 Ejemplo 16. Procedimiento general para acilación de un acetato de acetidin-2-on-1-ilo. Se enfría una solución de acetato de (acetidin-2-on-1-ilo) en tetrahidrofurano (0,22 M en acetidinona) a -78°C y se trata con bis(trimetilosilil)amida de litio (2,2 equivalentes). El anión resultante se trata con un haluro de acilo apropiado (1,1 equivalentes). Tras la conversión completa de la acetidinona, se inactiva la reacción con cloruro de amonio acuoso saturado y se divide entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica en secuencia con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado. Se seca la capa orgánica resultante (sulfato de magnesio) y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía con gel de sílice con un eluyente apropiado, tal como hexano/acetato de etilo 3:2.

40 Ejemplo 17. 2(RS)-(tert-butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de 2,2,2-tricloroetilo.

Usando el procedimiento del Ejemplo 16, se sometieron a acilación 9,0 g (20 mmol) del Ejemplo 15 con 4,2 g (20 mmol) de tricloroetilcloroformiato para proporcionar 7,0 g (56%) del Ejemplo 17; pf 176-178°C.

45 Ejemplo 18. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(RS)-(tert-butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. Se calentó a reflujo una solución de 0,20 g (0,32 mmol) del Ejemplo 17 y 52 μ L (0,36 mmol) de (3-trifluorometilbencil)amina en THF. Tras la conversión completa (TLC), se evaporó el disolvente y se recristalizó el residuo (cloroformo/hexano) para proporcionar 0,17 g (82%) del Ejemplo 18 como un sólido blanco; pf 182-184°C.

50 Ejemplo 18A. N-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(RS)-(tert-butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 18A se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18, usando 2-fluoro-3-(trifluorometil)bencilamina en lugar de (3-trifluorometilbencil)amina. El Ejemplo 18A se obtuvo como un sólido blanco (140 mg, 41%), y mostró un espectro RMN 1 H compatible con la estructura asignada.

Los Ejemplos 19-25AF se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, donde en la Etapa 1 se usaron el derivado de aminoácido apropiado y aldehído, y en la Etapa 2 se usó el cloruro de acetilo apropiado.

60 Ejemplo 19. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(tert-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-

- 3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. Se combinaron la imina preparada a partir de 1,52 g (4,39 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspártico y cinamaldehído con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 2,94 g de un aceite naranja-parduzco que proporcionó, después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30), 2,06 g (70%) del
- 5 Ejemplo 19 como un sólido blanco; RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H); 2,46 (dd, J=11,1 Hz, J=16,3 Hz, 1H); 3,18 (dd, J=3,8 Hz, J=16,4 Hz, 1H); 4,12-4,17 (m, 1H); 4,26 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,45 (dd, J=6,0 Hz, J=14,9 Hz, 1H); 4,54 (dd, J=5,3 Hz, J=9,8 Hz, 1H); 4,58-4,66 (m, 3H); 4,69-4,75 (m, 1H); 4,81 (dd, J=3,8 Hz, J=11,1 Hz, 1H); 6,25 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,14-7,17 (m, 2H); 7,28-7,46 (m, 11H); 7,62 (s, 1H); 8,27-8,32 (m, 1H).
- 10 Ejemplo 19A. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 19A se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 19 como un sólido blanco de que se usó cloruro de 2-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1A) en lugar de cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. El Ejemplo 19A se obtuvo como un sólido blanco (41 mg, 13%); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H); 3,11 (dd, J=3,7 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,20 (dd, J=10,6 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 4,02 (dd, J=3,7 Hz, J=10,6 Hz, 1H); 4,10-4,17 (m, 1H); 4,24 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,4652-4,574 (dd, J=5,9 Hz, J=15,1 Hz, 1H); 4,58-4,76 (m, 4H); 6,27 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,79 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,23-7,53 (m, 13H); 7,63 (s, 1H); 8,51-8,55 (m, 1H).
- Ejemplo 20. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 3,94 g (10,93 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 5,53 g (75%) del Ejemplo 20 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H); 1,85-1,96 (m, 1H); 2,18-2,49 (m, 3H); 4,14-4,19 (m, 1H); 4,30 (d, J=4,9 Hz, 2H); 4,44 (dd, J=6,1 Hz, J=14,9 Hz, 1H); 20 4,56-4,67 (m, 4H); 4,71-4,75 (m, 1H); 6,26 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,71 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,16-7,18 (m, 2H); 7,27-7,49 (m, 11H); 7,60 (s, 1H); 8,08-8,12 (m, 1H).
- Ejemplo 21. N-[4-(2-feniletil)]piperacinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 4,20 g (11,6 mmol) de α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 4,37 g (55%) del Ejemplo 21 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 50:50); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H); 2,26-2,32 (m, 1H); 2,46-2,63 (m, 4H); 2,75-2,89 (m, 4H); 3,24-3,32 (m, 1H); 3,49-3,76 (m, 3H); 4,07-4,13 (m, 1H); 4,30 (d, J=4,6 Hz, 1H); 4,22-4,48 (m, 1H); 4,55-4,61 (m, 1H); 4,69-4,75 (m, 1H); 5,04-5,09 (m, 1H); 6,15 (dd, J=9,3 35 Hz, J=15,9 Hz, 1H); 6,63 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,18-7,42 (m, 15H).
- Ejemplo 22. N-[4-(2-feniletil)]piperacinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 2,54 g (6,75 mmol) de la α -[4-(2-feniletil)]piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 3,55 g (76%) del Ejemplo 22 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 50:50); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H); 1,96-2,07 (m, 1H); 2,15-2,44 (m, 6H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,69-2,81 (m, 3H); 3,28-3,34 (m, 1H); 3,59-3,68 (m, 1H); 4,08-4,13 (m, 1H); 4,33-4,44 (m, 2H); 4,48-4,60 (m, 2H); 4,67-4,77 (m, 1H); 6,14 (dd, J=8,9 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,62 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,16-7,42 (m, 15 H).
- 45 Ejemplo 23. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,973 g (2,81 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 1,53 g (82%) del Ejemplo 23 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H); 3,10 (dd, J=3,7 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,20 (dd, J=10,7 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 4,02 (dd, J=3,6 Hz, J=10,6 Hz, 1H); 4,11-4,17 (m, 1H); 4,24 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,46 (dd, J=5,8 Hz, J=15,1 Hz, 1H); 4,58-4,67 (m, 3H); 4,70-4,76 (m, 1H); 6,27 (dd, J=9,5 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,79 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,25-7,50 (m, 13H); 7,63 (s, 1H); 8,50-8,54 (m, 1H).
- 50 Ejemplo 23A. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 23A se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 23 con la salvedad de que se usó cloruro de 2-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1A) en lugar de cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. El Ejemplo 23A se obtuvo como un sólido blanco (588 mg, 49%); RMN ^1H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H); 2,47 (dd, J=11,2 Hz, J=16,3 Hz, 1H); 3,18 (dd, J=3,8 Hz, J=16,3 Hz, 1H); 4,15 (t, J=8,25, Hz 1H); 4,26 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,45 (dd, J=6,0 Hz, J=15,0 Hz, 1H); 4,52-4,57 (m, 3H); 4,63 (t, J=9 Hz, 60

1H); 4,70 (t, J=8 Hz, 1H); 4,81 (dd, J=3,8 Hz, J=10,8 Hz, 1H); 6,25 (dd, J=9,8 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,15-7,17 (m, 2H); 7,27-7,51 (m, 11H); 7,62 (s, 1H); 8,27-8,32 (m, 1H).

Ejemplo 24. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 1,15 g (3,20 mmol) de la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido D-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 1,84 g (85%) del Ejemplo 24 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H); 2,23-2,39 (m, 4H); 3,71-3,75 (m, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H); 4,31 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,44-4,51 (m, 2H); 4,56-4,68 (m, 2H); 4,71-4,76 (m, 1H); 6,26 (dd, J=9,5 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,71 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,25-7,52 (m, 13H); 7,63 (s, 1H); 8,25-8,30 (m, 1H).

Ejemplo 25. N-(4-ciclohexil)piperacinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 2,58 g (5,94 mmol) de la α -(4-ciclohexil)piperacinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 3,27 g (94%) del Ejemplo 25 después de purificación por cromatografía de columna flash (diclorometano/metanol 95:5); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H); 1,10-1,18 (m, 1H); 1,20-1,31 (m, 2H); 1,38-1,45 (m, 2H); 1,61-1,66 (m, 1H); 1,84-1,89 (m, 2H); 1,95-2,01 (m, 1H); 2,04-2,14 (m, 3H); 2,20-2,24 (m, 1H); 2,29-2,35 (m, 1H); 2,85-2,92 (m, 1H); 3,24-3,32 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 2H); 3,80-3,86 (m, 1H); 4,08 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,27 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,31-4,55 (m, 4H); 4,71 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,83-4,90 (m, 1H); 6,18 (dd, J=9,1 Hz, J=15,9 Hz, 1H); 6,67 (d, J=15,9 Hz, 1H); 7,25-7,44 (m, 10H); 8,22 (brs, 1H).

Ejemplo 25A. N-(2-(4-ciclohexil)piperacilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de terc-butilo. La imina preparada a partir de 1,282 g (3,63 mmol) de γ -(4-ciclohexil)piperacilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de terc-butilo se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 1,946 g (80%) del Ejemplo 25A después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 50:50); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,15-1,26 (m, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,55-1,64 (m, 2H); 1,77-1,83 (m, 3H); 2,22-2,35 (m, 2H); 2,40-2,50 (m, 6H); 2,75-2,79 (m, 1H); 3,43-3,48 (m, 1H); 3,56-3,60 (m, 2H); 3,75-3,79 (m, 1H); 4,10 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,31-4,35 (m, 2H); 4,58 (t, J=8,8 Hz, 1H); 4,73 (t, J=8,4 Hz, 1H); 6,17 (dd, J=8,6 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,65 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,27-7,42 (m, 10H).

Ejemplo 25B. N-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,256 g (0,70 mmol) de α -(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,287 g (60%) del Ejemplo 25B después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H); 3,12 (dd, J=4,0 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,20 (dd, J=10,4 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 4,05 (dd, J=3,9 Hz, J=10,4 Hz, 1H); 4,14 (dd, J=J'=8,2 Hz, 1H); 4,25 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,59-4,67 (m, 4H); 4,74 (t, J=8,3 Hz, 1H); 6,36 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,83 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,02-7,07 (m, 1H); 7,28-7,55 (m, 12H); 8,44-8,48 (m, 1H).

Ejemplo 25C. N-[(S)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,167 g (0,57 mmol) de [(S)- α -metilbencil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,219 g (63%) del Ejemplo 25C después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H); 1,56 (d, J=7,0 Hz, 3H); 2,97 (dd, J=3,5 Hz, J=18,0 Hz, 1H); 3,15 (dd, J=11,0 Hz, J=17,5 Hz, 1H); 4,01 (dd, J=3,0 Hz, J=11,0 Hz, 1H); 4,14 (t, J=8,5 Hz, 1H); 4,24 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,57 (dd, J=5,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,64 (t, J=8,8 Hz, 1H); 5,07 (t, J=8,5 Hz, 1H); 5,03-5,09 (m, 1H); 6,43 (dd, J=9,5 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,83 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,16-7,20 (m, 1H); 7,27-7,49 (m, 14H); 8,07-8,10 (m, 1H).

Ejemplo 25D. N-[(R)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,187 g (0,46 mmol) de [(R)- α -metilbencil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,25 g (64%) del Ejemplo 25D después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H); 1,59 (d, J=7,1 Hz, 3H); 3,10 (dd, J=3,5 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,22 (dd, J=10,9 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,93 (dd, J=3,5 Hz, J=10,8 Hz, 1H); 4,14 (t, J=8,1 Hz, 1H); 4,24 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,58 (dd, J=5,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,65 (t, J=8,7 Hz, 1H); 4,74 (t, J=8,2 Hz, 1H); 5,06-5,14 (m, 1H); 6,32 (dd, J=9,5 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,74 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,19-7,43 (m, 15H); 8,15-8,18 (m, 1H).

60

- Ejemplo 25E. N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,195 g (0,41 mmol) de α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,253 g (69%) del Ejemplo 25E después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H); 2,53 (dd, J=4,0 Hz, J=17,0 Hz, 1H); 3,06 (dd, J=10,8 Hz, J=16,8 Hz, 1H); 3,13 (s, 3H); 4,12 (dd, J=8,0 Hz, J=9,0 Hz, 1H); 4,26 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,38 (d, J=15,0 Hz, 1H); 4,46 (dd, J=5,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,56 (t, J=6,8 Hz, 1H); 4,70-4,79 (m, 2H); 5,27 (dd, J=4,0 Hz, J=11,0 Hz, 1H); 6,22 (dd, J=9,3 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,73 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,33-7,45 (m, 14H).
- 10 Ejemplo 25F. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-cloroestir-2-il)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 1,62 g (4,44 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y α -clorocinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,708 g (22%) del Ejemplo 25F después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H); 1,68 (brs, 1H); 2,19-2,35 (m, 2H); 2,40-2,61 (m, 2H); 4,13 (dd, J=7,5 Hz, J=9,0 Hz, 1H); 4,22 (t, J=7,0 Hz, 1H); 4,34 (d, J=4,5 Hz, 1H); 4,45 (dd, J=5,5 Hz, J=15,0 Hz, 1H); 4,51-4,60 (m, 3H); 4,89 (dd, J=7,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,28-7,54 (m, 14H).
- 15 Ejemplo 25G. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-il)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,34 g (0,98 mmol) de α -(3-trifluorometilbencil)amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y 2'-metoxicinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,402 g (59%) del Ejemplo 25G después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H); 1,68 (brs, 1H); 2,19-2,35 (m, 2H); 2,40-2,61 (m, 2H); 4,13 (dd, J=7,5 Hz, J=9,0 Hz, 1H); 4,22 (t, J=7,0 Hz, 1H); 4,34 (d, J=4,5 Hz, 1H); 4,45 (dd, J=5,5 Hz, J=15,0 Hz, 1H); 4,51-4,60 (m, 3H); 4,89 (dd, J=7,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,28-7,54 (m, 14H).
- 20 Ejemplo 25H. (2R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de *terc*-butilo. La imina preparada a partir de 0,329 g (1,31 mmol) de éster *t*-butílico de O-(bencil)-D-serina (Ejemplo 5B) y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,543 g (73%) del Ejemplo 25H después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 90:10); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H); 3,56 (dd, J=2,7 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 3,82 (dd, J=4,8 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,11 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,21-4,29 (m, 2H); 4,50-4,58 (m, 3H); 4,71-4,78 (m, 2H); 6,19 (dd, J=9,1 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,49 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,07-7,11 (m, 1H); 7,19-7,40 (m, 14H).
- 25 Ejemplo 25I. 2(S)-(2-(4-ciclohexilpiperacil)carbonil)metil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de *terc*-butilo. La imina preparada a partir de 0,3 g (0,88 mmol) de γ -(4-ciclohexil)piperacilamida del éster α -*t*-butílico del ácido L-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 464 mg (80%) del Ejemplo 25I como un sólido blanco después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 50:50). El Ejemplo 25I mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.
- 30 Ejemplo 25J. 3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(estir-2-il)acetidin-2-on-1-il]-3-[(3-trifluorometil)fenilmetilaminocarbonil]propanoato de *terc*-butilo. La imina preparada a partir de 0,307 g (0,89 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico (Ejemplo 20) y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoilo (Ejemplo 1E) para proporcionar 120 mg (20%) después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos 70%/EtOAc 30%); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,25 (s, 3H), 1,38 (s, 9H); 3,09 (dd, J=3,0 Hz, J=18,0 Hz, 1H); 3,33 (dd, J=12,5 Hz, J=18,0 Hz, 1H); 4,01 (dd, J=3,0 Hz, J=11,5 Hz, 1H); 4,04 (dd, J=3,5 Hz, J=8,8 Hz, 1H); 4,42 (d, J=9,0 Hz, 1H); 4,45-4,51 (m, 3H); 4,61-4,66 (m, 1H); 4,75 (dd, J=3,5 Hz, J=8,5 Hz, 1H); 6,23 (dd, J=9,0 Hz, J=15,5 Hz, 1H); 6,78 (d, J=15,5 Hz, 1H); 7,23-7,53 (m, 13H); 7,64 (s, 1H).
- 35 Ejemplo 25K. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(prop-1-enil)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 0,289 g (0,83 mmol) de α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y crotonaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 381 mg (76%) del Ejemplo 25K después de purificación por cromatografía de columna flash (99:1 CH₂Cl₂/MeOH); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H), 1,69 (dd, J=2 Hz, J=6,5 Hz, 3H); 3,08 (dd, J=3,3 Hz, J=17,8 Hz, 1H); 3,18 (dd, J=11 Hz, J=17,5 Hz, 1H); 3,94 (dd, J=3,5 Hz, J=11 Hz, 1H); 4,12 (d, J=5 Hz, 1H); 4,15 (dd, J=7 Hz, J=8 Hz, 1H); 4,35 (dd, J=4,8 Hz, J=9,8 Hz, 1H); 4,44 (dd, J=6 Hz, J=15 Hz, 1H); 4,61 (dd, J=6 Hz, J=15 Hz, 1H); 4,67-4,75 (m, 2H); 5,52-5,58 (m, 1H); 5,92-6,00 (m, 1H); 7,33-7,60 (m,
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

9H); 8,47-8,50 (m, 1H).

Ejemplo 250. 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de metilo. La imina preparada a partir de 433 mg (1,99 mmol) de éster α -metílico éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 682 mg (64%) del Ejemplo 250 después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H); 2,10-2,26 (m, 1H); 2,30-2,41 (m, 3H); 3,66 (s, 3H); 3,95-3,99 (m, 1H); 4,16 (dd, J=7,5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4,38 (dd, J=5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4,55 (d, J=5 Hz, 1H); 4,61 (t, J=9 Hz, 1H); 4,86 (dd, J=7,5 Hz, J=9 Hz, 1H); 6,00 (dd, J=9 Hz, J=16 Hz, 1H); 6,60 (d, J=16 Hz, 1H); 7,26-7,43 (m, 10H).

Ejemplo 25M. 2(S)-(metoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de *terc*-butilo. La imina preparada a partir de 428 mg (1,97 mmol) de éster α -metílico éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 864 mg (82%) del Ejemplo 25M después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/acetato de etilo 70:30); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,40 (s, 9H); 2,12-2,27 (m, 1H); 2,32-2,55 (m, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,72 (dd, J=4,6 Hz, J=10,4 Hz, 1H); 4,12-4,17 (m, 1H); 4,34 (dd, J=5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4,50 (d, J=5 Hz, 1H); 4,60 (t, J=8,9 Hz, 1H); 4,81-4,86 (m, 1H); 6,06 (dd, J=9 Hz, J=16 Hz, 1H); 6,59 (d, J=16 Hz, 1H); 7,25-7,42 (m, 10H).

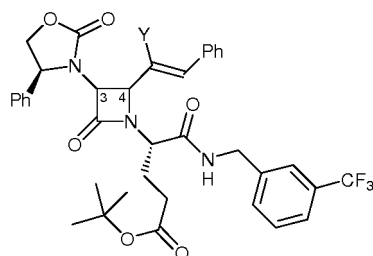
Ejemplo 25P. 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de metilo. La imina preparada a partir de 424 mg (2,09 mmol) de éster γ -*t*-butílico éster α -metílico del ácido L-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 923 mg (85%) del Ejemplo 25P después de recristalización a partir de CH₂Cl₂/hexanos; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H); 2,77 (dd, J=7,5 Hz, J=16,5 Hz, 1H); 3,00 (dd, J=7 Hz, J=16,5 Hz, 1H); 4,16 (dd, J=7,5 Hz, J=9 Hz, 1H); 4,41-4,48 (m, 2H); 4,55 (d, J=5 Hz, 1H); 4,60 (t, J=8,8 Hz, 1H); 4,86 (dd, J=7,5 Hz, J=9 Hz, 1H); 5,93 (dd, J=9,5 Hz, J=15,5 Hz, 1H); 6,61 (d, J=15,5 Hz, 1H); 7,25-7,43 (m, 10H).

Ejemplo 25L. N-[(R)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 160 mg (0,44 mmol) de α -[(R)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 166 mg (55%) del Ejemplo 25L después de purificación por cromatografía de columna flash (70:30 hexanos/EtOAc). El Ejemplo 25L mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

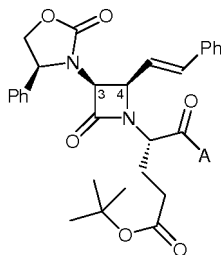
Ejemplo 25N. N-[(S)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 120 mg (0,22 mmol) de α -[(S)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 75 mg (50%) del Ejemplo 25N después de purificación por cromatografía de columna flash (70:30 hexanos/EtOAc). El Ejemplo 25N mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 25Q. 2(R)-(2-(3-trifluorometilbencil)aminocarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de metilo. La imina preparada a partir de 517 mg (1,62 mmol) de γ -(3-trifluorometil)bencilamida del éster α -metílico del ácido D-glutámico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 527 mg (51%) del Ejemplo 25Q después de purificación por cromatografía de columna flash (hexanos/EtOAc 50:50). El Ejemplo 25Q mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

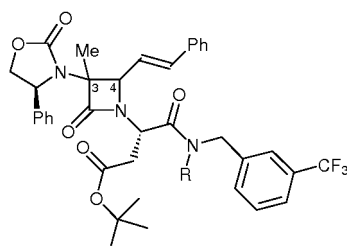
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria:



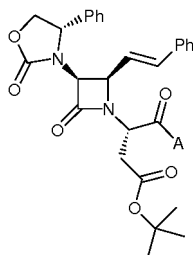
Ejemplo comparativo	Y	Estereoquímica C(3)-C(4)
25R	F	(3S,4R)
25S	F	no determinado
25T	Br	no determinado
25U	Br	no determinado



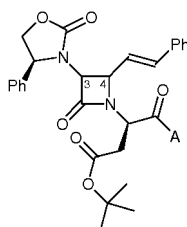
Ejemplo comparativo	A
25V	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamida
25W	1-fenil-ciclopentilamida



Ejemplo comparativo	Estereoquímica C(3)-C(4)	R
25X	(3S)-cis	Me
25Y	no determinado	H



Ejemplo comparativo	A
25Z	1-fenil-ciclopent-1-ilamino
25AA	(R)-1-fenileti-1-amino



5

Ejemplo comparativo	Estereoquímica C(3)-C(4)	A	A'
25AB	(3S,4R)	α,α -dimetilbencilamino	éster t-butílico
25AC	no determinado	N-metil-3-CF ₃ -bencilamino	éster t-butílico
25AD	no determinado	(R)- α -metilbencilamino	éster t-butílico
25AE	(3S,4R)	(R)- α ,N-dimetilbencilamino	éster t-butílico

Ejemplo 25AF. 2(S)-(2-(3-trifluorometilbencil)aminocarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acetato de t-butilo.

- 10 Ejemplo 26. Procedimiento general para hidrólisis de un éster *terc*-butílico. Se agita una solución de derivado de éster *terc*-butílico en ácido fórmico, normalmente 1 g en 10 mL, a temperatura ambiente hasta que no se detecta más éster por cromatografía de capa fina (diclorometano 95%/metanol 5%), siendo el tiempo de reacción típico de aproximadamente 3 horas. Se evapora el ácido fórmico a presión reducida; se divide el residuo sólido resultante entre diclorometano y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se evapora la capa orgánica para proporcionar un sólido blancuzco que puede usarse directamente para reacciones adicionales, o se recristaliza a partir de un sistema de disolvente apropiado si se desea.
- 15

Los Ejemplos 27-34AE se prepararon a partir del éster *terc*-butílico apropiado de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 26.

20

Ejemplo 27. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R,S)-(carboxi)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 18 (0,30 g, 0,46 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,27 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 27 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,17-5,28 (m, 9H); 6,21-6,29 (m, 1H), 6,68-6,82 (m, 1H); 7,05-7,75 (m, 13H); 9,12-9,18 (m, 1H).

25

Ejemplo 28. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 19 (1,72 g, 2,59 mmol) se hidrolizó para proporcionar 1,57 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 28 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,61 (dd, J=9,3 Hz, J=16,6 Hz, 1H); 3,09-3,14 (m, 1H); 4,10-4,13 (m, 1H); 4,30 (d, J=4,5 Hz, 1H); 4,39-4,85 (m, 6H); 6,20 (dd, J=9,6 Hz, J=15,7 Hz, 1H); 6,69 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,12-7,15 (m, 2H); 7,26-7,50 (m, 11H); 7,61 (s, 1H); 8,41-8,45 (m, 1H).

30

Ejemplo 28A. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboximetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-

(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 19A (41 mg, 0,06 mmol) se hidrolizó para proporcionar 38 mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 28A como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,26 (d, J=7 Hz, 1H); 4,03 (t, J=7 Hz, 1H); 4,16 (t, J=8 Hz, 1H); 4,26 (d, J=4,3 Hz, 1H); 4,46 (dd, J=5,7 Hz, J=15,1, 1H); 4,53-4,75 (m, 5H); 6,25 (dd, J=9,5 Hz, J=15,7 Hz, 1H); 6,77 (d, J=15,7 Hz, 1H); 7,28-7,53 (m, 13H); 7,64 (s, 1H); 8,65-8,69 (m, 1H).

5

Ejemplo 29. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 20 (4,97 g, 7,34 mmol) se hidrolizó para proporcionar 4,43 g (97%) del Ejemplo 29 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,92-2,03 (m, 1H); 2,37-2,51 (m, 3H); 4,13-4,19 (m, 1H); 3,32 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,35-4,39 (m, 1H); 4,44 (dd, J=5,9 Hz, J=14,9 Hz, 1H); 4,50-4,57 (m, 2H); 4,61-4,67 (m, 1H); 10 4,70-4,76 (m, 1H); 6,24 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,18-7,47 (m, 14H).

Ejemplo 30. N-[4-(2-feniletil)]piperacinamida del ácido 2(S)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 21 (1,88 g, 2,78 mmol) se hidrolizó para proporcionar 1,02 g (60%) del Ejemplo 30 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,63 (dd, J=6,0 Hz, J=16,5 Hz, 1H); 2,75-2,85 (m, 1H); 15 3,00 (dd, J=8,2 Hz, J=16,6 Hz, 1H); 3,13-3,26 (m, 4H); 3,37-3,56 (m, 4H); 3,86-4,00 (m, 1H); 4,05-4,11 (m, 1H); 4,24 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,46-4,66 (m, 1H); 4,65-4,70 (m, 1H); 5,10-5,15 (m, 1H); 6,14 (dd, J=9,3 Hz, J=15,9 Hz, 1H); 6,71 (d, J=15,9 Hz, 1H); 7,22-7,41 (m, 15H); 12,02 (s, 1H).

Ejemplo 31. N-[4-(2-feniletil)]piperacinamida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 22 (0,383 g, 0,55 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,352 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 31 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,93-2,01 (m, 1H); 2,07-2,36 (m, 6H); 2,82-2,90 (m, 1H); 3,00-3,20 (m, 4H); 3,36-3,54 (m, 4H); 3,74-3,82 (m, 1H); 4,06-4,11 (m, 1H); 4,29 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,33-4,46 (m, 2H); 4,50-4,58 (m, 2H); 4,67-4,72 (m, 1H); 4,95-5,00 (m, 1H); 6,18 (dd, J=9,2 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,67 (d, J=15,9 Hz, 1H); 7,19-7,42 (m, 15H); 8,80 (brs, 1H).

25

Ejemplo 32. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 23 (1,51 g, 2,27 mmol) se hidrolizó para proporcionar 1,38 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 32 como un sólido blancuzco.

30 Ejemplo 32A. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 23A (550 mg, 0,83 mmol) se hidrolizó para proporcionar 479 mg (95%) del Ejemplo 32A como un sólido blancuzco. El Ejemplo 32A mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

35 Ejemplo 33. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 24 (0,604 g, 0,89 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,554 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 33 como un sólido blancuzco.

Ejemplo 34. N-(4-ciclohexil)piperacinamida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25 (0,537 g, 0,80 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,492 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34 como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,09-1,17 (m, 1H); 1,22-1,33 (m, 2H); 1,40-1,47 (m, 2H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,85-1,90 (m, 2H); 1,95-2,00 (m, 1H); 2,05-2,15 (m, 3H); 2,20-2,24 (m, 1H); 2,30-2,36 (m, 1H); 2,85-2,93 (m, 1H); 3,25-3,33 (m, 1H); 3,36-3,46 (m, 2H); 3,81-3,87 (m, 1H); 4,08 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,28 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,33-4,56 (m, 4H); 4,70 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,83-4,91 (m, 1H); 6,17 (dd, J=9,1 Hz, J=15,9 Hz, 1H); 6,67 (d, J=15,9 Hz, 1H); 7,25-7,44 (m, 10H); 8,22 (brs, 1H).

45

Ejemplo 34A. Ácido 2(S)-(2-(4-ciclohexil)piperacilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25A (0,787 g, 1,28 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,665 g (92%) del Ejemplo 34A como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,05-1,13 (m, 1H); 1,20-1,40 (m, 5H); 1,60-1,64 (m, 1H); 1,79-1,83 (m, 2H); 2,00-2,05 (m, 2H); 2,22-2,44 (m, 3H); 2,67-2,71 (m, 1H); 2,93-3,01 (m, 4H); 3,14-3,18 (m, 1H); 3,38-3,42 (m, 1H); 3,48-3,52 (m, 1H); 3,64-3,69 (m, 1H); 4,06-4,14 (m, 2H); 4,34-4,43 (m, 2H); 4,56 (t, J=8,8 Hz, 1H); 4,73 (t, J=8,4 Hz, 1H); 6,15 (dd, J=9,1 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,65 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,25-7,42 (m, 10H).

50

Ejemplo 34B. N-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)carboxamida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25B (0,26 g, 0,38 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,238 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34B como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,27 (d, J=7,2 Hz, 1H); 4,06 (t, J=7,2 Hz, 1H); 4,15 (t, J=8,1 Hz, 1H); 4,27 (d, J=4,8 Hz, 1H); 4,56-4,76 (m, 5H); 6,34 (dd, J=9,5 Hz, J=15,7 Hz, 1H); 6,80 (d, J=15,7 Hz, 1H); 7,06 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,31-7,54 (m, 12H); 8,58 (t, J=5,9 Hz, 1H).

55

60 Ejemplo 34C. N-[(S)-α-metilbencil]amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-

estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25C (0,215 g, 0,35 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,195 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34C como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,56 (d, J=7,0 Hz, 1H); 3,10 (dd, J=4,5 Hz, J=17,9 Hz, 1H); 3,18 (dd, J=9,8 Hz, J=17,9 Hz, 1H); 4,00 (dd, J=4,5 Hz, J=9,7 Hz, 1H); 4,14 (t, J=8,2 Hz, 1H); 4,26 (d, J=4,7 Hz, 1H); 5,02-5,09 (m, 1H); 6,41 (dd, J=9,4 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,78 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,18 (t, J=7,3 Hz, 1H); 7,26-7,43 (m, 12H); 8,29 (d, J=8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 34D. N-[(R)-α-metilbencil]amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25D (0,22 g, 0,35 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,20 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34D como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,59 (d, J=7,0 Hz, 1H); 3,25 (d, J=7,0 Hz, 2H); 3,92 (t, J=7,3 Hz, 1H); 4,15 (t, J=8,3 Hz, 1H); 4,26 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,52 (dd, J=4,8 Hz, J=9,3 Hz, 1H); 4,65 (t, J=8,8 Hz, 1H); 4,72 (t, J=8,3 Hz, 1H); 5,07-5,28 (m, 1H); 6,29 (dd, J=9,5 Hz, J=15,6 Hz, 1H); 6,71 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,20-7,43 (m, 13H); 8,31 (d, J=8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 34E. N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25E (0,253 g, 0,37 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,232 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34E como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,07-3,15 (m, 4H); 4,13 (t, J=8,2 Hz, 1H); 4,30 (d, J=4,9 Hz, 1H); 4,46-4,78 (m, 5H); 5,23 (dd, J=4,6 Hz, J=9,7 Hz, 1H); 6,20 (dd, J=9,4 Hz, J=15,9 Hz, 1H); 6,73 (d, J=15,9 Hz, 1H); 7,25-7,43 (m, 15H).

Ejemplo 34F. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-cloroestir-2-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25F (0,707 g, 0,99 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,648 g (99%) del Ejemplo 34F como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,22-2,28 (m, 2H); 2,49-2,64 (m, 2H); 4,09 (t, J=8,0 Hz, 1H); 4,25-4,62 (m, 6H); 4,87 (t, J=8,0 Hz, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,25-7,66 (m, 15H).

Ejemplo 34G. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25G (0,268 g, 0,39 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,242 g (98%) del Ejemplo 34G como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,26 (d, J=7,1 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 4,14 (t, J=8,2 Hz, 1H); 4,25 (d, J=4,5 Hz, 1H); 4,51 (dd, J=5,9 Hz, J=15,5 Hz, 1H); 4,53-4,66 (m, 4H); 6,36 (dd, J=9,4 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 8,88 (t, J=8,2 Hz, 1H); 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,18 (d, J=6,5 Hz, 1H); 7,25-7,48 (m, 10H); 7,48 (s, 1H); 8,66-8,69 (m, 1H).

Ejemplo 34H. Ácido (2R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25H (0,16 g, 0,28 mmol) se hidrolizó para proporcionar 0,144 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34H como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,65 (dd, J=4,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 3,82 (dd, J=5,5 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,11 (dd, J=7,8 Hz, J=8,8 Hz, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,50 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,57 (t, J=9,0 Hz, 1H); 4,67 (dd, J=4,0 Hz, J=5,0 Hz, 1H); 4,69 (dd, J=5,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,75 (t, J=8,0 Hz, 1H); 6,17 (dd, J=9,3 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,55 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,09-7,12 (m, 2H); 7,19-7,42 (m, 13H).

Ejemplo 34I. Ácido 2(S)-(2-(4-ciclohexilpiperacilnilarbonil)metil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25I (737 mg, 1,12 mmol) se hidrolizó para proporcionar 640 mg (95%) del Ejemplo 34I como un sólido blancuzco. El Ejemplo 34I mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 34J. Ácido 3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(estir-2-il)acetidin-2-on-1-il]-3-[(3-trifluorometil)fenilmetilaminocarbonil]propanoico. Usando el procedimiento general del Ejemplo 26, se hidrolizaron 120 mg (0,18 mmol) del Ejemplo 25J para proporcionar 108 mg (98%) del Ejemplo 34J como un sólido blancuzco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,22 (s, 3H); 3,25 (dd, J=3,5 Hz, J=18,0 Hz, 1H); 3,36 (dd, J=10,8 Hz, J=18,2 Hz, 1H); 4,01 (dd, J=4,0 Hz, J=10,5 Hz, 1H); 4,05 (dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz, 1H); 4,33 (d, J=9,0 Hz, 1H); 4,44-4,51 (m, 3H); 4,61-4,66 (m, 1H); 4,73 (dd, J=3,8 Hz, J=8,8 Hz, 1H); 6,19 (dd, J=9,0 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,74 (d, J=16,0 Hz, 1H); 7,22-7,54 (m, 13H); 7,65 (s, 1H).

Ejemplo 34K. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(propen-1-il)acetidin-2-on-1-il]acético. Usando el procedimiento general del Ejemplo 26, se hidrolizaron 160 mg (0,27 mmol) del Ejemplo 25K para proporcionar 131 mg (90%) del Ejemplo 34K como un sólido blancuzco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,69 (dd, J=1 Hz, J=6,5 Hz, 3H); 3,23 (d, J=7 Hz, 1H); 3,93 (t, J=7,3 Hz, 1H); 4,14-4,20 (m, 3H); 4,29 (dd, J=5 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,43 (dd, J=6 Hz, J=15 Hz, 1H); 4,61 (dd, J=6,5 Hz, J=15 Hz, 1H); 4,66-4,74 (m, 2H); 5,50-5,55 (m, 1H); 5,90-5,98 (m, 1H); 7,32-7,60 (m, 9H); 8,60-8,64 (m, 1H).

Ejemplo 34L. N-[(R)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25L (166 mg, 0,24 mmol) se hidrolizó para proporcionar 152

mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34L como un sólido blancuzco; y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

5 Ejemplo 34M. Ácido 2(S)-(metoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25M (875 mg, 1,64 mmol) se hidrolizó para proporcionar 757 mg (97%) del Ejemplo 34M como un sólido blancuzco, y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

10 Ejemplo 34N. N-[(S)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-(carboxilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25N (38,5 mg, 0,057 mmol) se hidrolizó para proporcionar 35 mg (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34N como un sólido blancuzco, y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

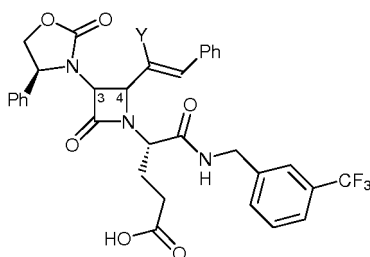
15 Ejemplo 34O. Ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25O (97 mg, 0,18 mmol) se disolvió en metanol/tetrahidrofurano (2,5 mL/2 mL) y se hizo reaccionar con hidróxido de litio (0,85 mL de una solución 0,85 M en agua; 0,72 mmol) durante 6 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con 15 mL de diclorometano y se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M) hasta que el pH de la capa acuosa llegó a 5 (medido con papel de pH estándar). a continuación se separó la capa orgánica y se evaporó hasta sequedad para proporcionar 84 mg (89%) del Ejemplo 34O como un sólido blancuzco, y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

20 Ejemplo 34P. Ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25P (200 mg, 0,39 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento usado por ejemplo 34O para proporcionar 155 mg (88%) del Ejemplo 34P como un sólido blancuzco; y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

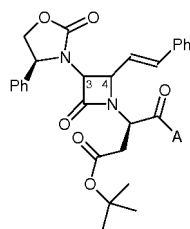
25 Ejemplo 34Q. Ácido 2(R)-(2-(3-trifluorometilbencil)amino-1-ilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 25Q (150 mg, 0,24 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento usado por ejemplo 34O para proporcionar 143 mg (97%) del Ejemplo 34Q como un sólido blancuzco, y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

30 Ejemplo 34R. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(RS)-2-tienilmetil)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de 290 mg (0,84 mmol) de α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido D-aspártico y cinamaldehído se combinó con cloruro de 2-tiofen-acetilo para proporcionar 42 mg (8%) del Ejemplo 34R después de purificación por cromatografía de columna flash
35 (hexanos/acetato de etilo 70:30), y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

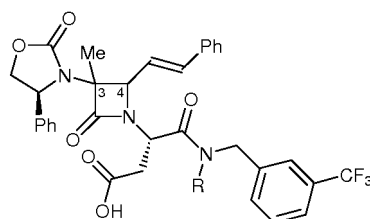
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria:



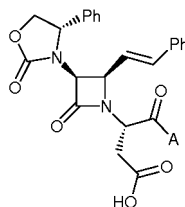
Ejemplo comparativo	Y	Estereoquímica C(3)-C(4)
34S	F	(3S,4R)
34T	F	no determinado
34U	Br	no determinado



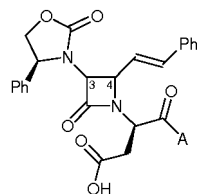
Ejemplo comparativo	A
34V	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamida
34W	1-fenil-ciclopentilamida



Ejemplo comparativo	Estereoquímica C(3)-C(4)	R
34X	(3S,4R)	Me
34Y	no determinado	H



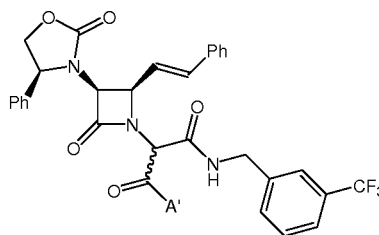
Ejemplo comparativo	A
34Z	1-fenil-ciclopent-1-ilamino
34AA	(R)-1-fenileti-1-amino



Ejemplo comparativo	Estereoquímica C(3)-C(4)	A
34AB	(3S,4R)	α,α -dimetilbencilamino
34AC	no determinado	N-metil-3-CF ₃ -bencilamino
34AD	no determinado	(R)- α -metilbencilamino

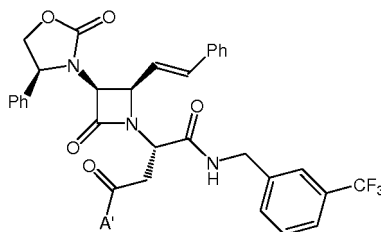
34AE	(3S,4R)	(R)- α ,N-dimetilbencilamino
------	---------	-------------------------------------

Los Ejemplos 36-42A, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 27 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados 5 mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.



Ejemplo	A'
36	2-(piperidinil)etilamino
37	4-(piperidinil)piperidinilo
38	4-(2-feniletíl)piperacinilo
39	1-bencilpiperidin-4-ilamino
40	4-butíl piperacinilo
41	4-isopropilpiperacinilo
42	4-ciclohexilpiperacinilo
42A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinilo

10 Los Ejemplos 43-86A, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 28 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

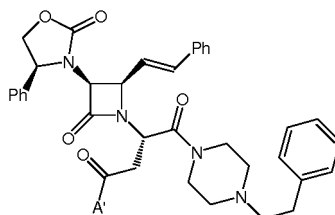


Ejemplo	A'
43	2-(piperidinil)etilamino
44	4-(piperidinil)piperidinilo
45	4-(feniletíl)piperacinilo
46	fur-2-ilmetilamino
47	4-(pirrolidinil)piperacinilo
48	4-(3-trifluorometilofenil)piperacinilo
49	4-(benciloxycarbonil)piperacinilo
50	4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperacinilo
51	4-bencilpiperacinilo
52	4-(3,4-metilendioxi bencil)piperacinilo
53	4-fenilpiperacinilo

54	4-(3-fenilprop-2-enil)piperacínilo
55	4-etilpiperacínilo
56	2-(dimetilamino)etilamino
57	4-(pirrolidinilcarbonilmetil)piperacínilo
58	4-(1-metilopiperidin-4-il)piperacínilo
59	4-butilpiperacínilo
60	4-isopropilpiperacínilo
61	4-piridilmetilamino
62	3-(dimetilamino)propilamino
63	1-bencilpiperidin-4-ilamino
64	N-bencil-2-(dimetilamino)etilamino
65	3-piridilmetilamino
66	4-(ciclohexil)piperacínilo
67	4-(2-ciclohexiletíl)piperacínilo
68	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperacínilo
69	4-(4-terc-butilbencil)piperacínilo
70	4-[2-(piperidinil)etil]piperacínilo
71	4-[3-(piperidinil)propil]piperacínilo
72	4-[2-(N,N-dipropilamino)etil]piperacínilo
73	4-[3-(N,N-dietilamino)propil]piperacínilo
74	4-[2-(dimetilamino)etil]piperacínilo
75	4-[3-(pirrolidinil)propil]piperacínilo
76	4-(ciclohexilmetil)piperacínilo
77	4-ciclopentilpiperacínilo
78	4-[2-(pirrolidinil)etil]piperacínilo
79	4-[2-(tien-2-il)etil]piperacínilo
80	4-(3-fenilpropil)piperacínilo
81	4-[2-(N,N-dietilamino)etil]piperacínilo
82	4-bencilhomopiperacínilo
83	4-(bisfenilmetil)piperacínilo
84	3-(4-metilopiperacínil)propilamino
85	(+)-3(S)-1-bencilpirrolidin-3-ilamino
86	2-piridilmetilamino
86A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinilo
86B	1-bencilpiperidin-4-ilamino N-óxido

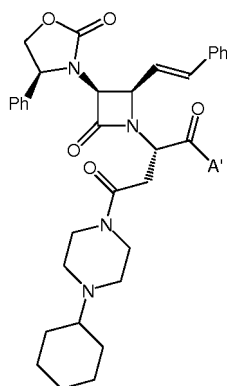
Ejemplo 86B. El Ejemplo 63 (44 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 4 mL de diclorometano y se hizo reaccionar con ácido 3-cloroperoxibenzoico (12 mg, 0,07 mmol) hasta que se completó la reacción evaluado por TLC (diclorometano 94%/metanol 6%, detección UV). Se inactivó la reacción con sulfito de sodio acuoso, se lavó la capa de 5 diclorometano con bicarbonato de sodio acuoso al 5% y agua destilada. La evaporación de la capa de diclorometano produjo el Ejemplo 86B como un sólido blancuzco (35 mg, 78%), y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Los Ejemplos 121-132, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la 10 salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 30 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.



Ejemplo	A'
121	3-trifluorometilbencilamino
122	morfolin-4-ilamino
123	2-(dimetilamino)etilamino
124	3-(dimetilamino)propilamino
125	ciclohexilamino
126	piperidinilo
127	2-metoxietilamino
128	isopropilamino
129	isobutilamino
130	etilamino
131	dimetilamino
132	metilamino

Los Ejemplos 132A-132B, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34I y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.



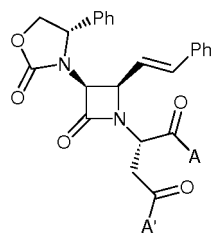
Ejemplo	A'
132A	(2,3-diclorobencil)amino
132B	1-fenilciclohexilamino

10

Ejemplo 132C. N-(4-ciclohexil)piperacina del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 132C se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34P y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 1-ciclohexil-piperacina. El Ejemplo 132C mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

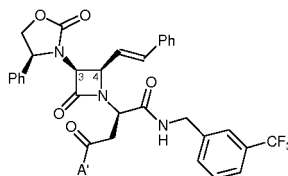
15

Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.



Ejemplo	A	A'
132D	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	4-(piperidinil)piperidinilo
132E	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	1-bencilpiperidin-4-ilamino
132F	(R)-1-fenileti-1-amino	4-(piperidinil)piperidinilo

5 Los Ejemplos 133-134G, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 32 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.



10

Ejemplo	A'
133	4-(piperidinil)piperidinilo
134	4-(2-feniletil)piperacinilo
134A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinilo
134B	4-(pirrolidinil)piperacinilo
134C	1-bencilpiperidin-4-ilamino
134D	(piridin-3-ilmetil)amino
134E	3-(dimetilamino)propilamino
134F	3-(S)-(1-bencilpirrolidin-3-il)amino
134G	4-[(piperidinil)metil]piperidinilo
134H	4-(piperidinil)piperidinilo N-óxido

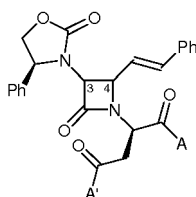
Ejemplo 134H. El Ejemplo 134H se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 86B, con la salvedad de que el Ejemplo 133 se sustituyó por el Ejemplo 110. El Ejemplo 134H se obtuvo como un sólido blancuzco (48 mg, 94%), y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

15

Ejemplo 134I. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carboximetil]-2-[3(S)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 134I se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 32A y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina, y mostró un

20

Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.



Ejemplo	Estereoquímica C(3)-C(4)	A	A'
134J	(3S,4R)	α,α -dimetilbencilamino	4-(piperidinil)piperidinilo
134K	(3S,4R)	α,α -dimetilbencilamino	1-bencilpiperidin-4-ilamino
134L	no determinado	N-metil-3-CF ₃ -bencilamino	4-(piperidinil)piperidinilo
134M	(3S,4R)	N-metil-3-CF ₃ -bencilamino	3-(pirrolidinil)piperidinilo
134N	no determinado	(R)- α -metilbencilamino	4-(piperidinil)piperidinilo
134O	(3S,4R)	(R)- α ,N-dimetilbencilamino	4-(piperidinil)piperidinilo

Ejemplo 222. N-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)carboxamida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 222 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34B y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-(piperidinil)piperidina; el Ejemplo 222 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

10 Ejemplo 223. N-[(S)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 223 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34C y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-(piperidinil)piperidina; el Ejemplo 223 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

15 Ejemplo 224. N-[(R)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 224 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34D y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-(piperidinil)piperidina; el Ejemplo 20 224 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

Ejemplo 225. N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 225 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34E y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-(piperidinil)piperidina; el Ejemplo 225 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada; calculado para C₄₃H₄₈F₃N₅O₅: C, 66,91; H, 6,27; N, 9,07; encontrado. C, 66,68; H, 6,25; N, 9,01.

Ejemplo 225, sal clorhidrato. El Ejemplo 225 (212,5 mg) se disolvió en 30 mL de Et₂O en seco. Se hizo burbujear gas HCl en seco a través de esta solución y dio como resultado la rápida formación de un precipitado blancuzco. Se interrumpió la adición de HCl cuando no se observó formación de más precipitado (aproximadamente 5 minutos). Se aisló el sólido por filtrado con aspiración, se lavó dos veces con 15 mL de Et₂O en seco y se secó para producir 213,5 mg (rendimiento del 96%) de un sólido blancuzco; calculado para C₄₃H₄₉ClF₃N₅O₅: C, 63,89; H, 6,11; N, 8,66; Cl, 4,39; encontrado. C, 63,41; H, 5,85; N, 8,60; Cl, 4,86.

35 Ejemplo 225A. N-[(S)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 225A se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34C y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-[2-(piperidinil)etil]piperidina. El Ejemplo 225A mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

40 Ejemplo 225B. N-[(R)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 225B se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico

monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34D y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-[2-(piperidinil)etil]piperidina. El Ejemplo 225B mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

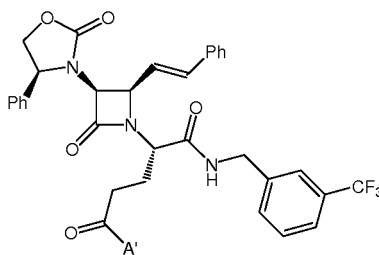
5 Ejemplo 225C. N-[(R)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il]-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 225C se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34L y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina. El Ejemplo 225C mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

10 Ejemplo 225D. N-[(S)-1-(3-trifluorometilofeni)etil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il]-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 225D se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34N y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina. El Ejemplo 225D mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

15

Los Ejemplos 87-120E, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 29 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

20



Ejemplo	A'
87	2-(piperidinil)etilamino
88	4-(piperidinil)piperidinilo
89	2-(pirid-2-il)etilamino
90	morfolin-4-ilamino
91	4-(pirrolidinil)piperacinilo
92	4-(3-trifluorofenil)piperacinilo
93	4-(benciloxycarbonil)piperacinilo
94	4-[2-(2-hidroxiletoksi)etil]piperacinilo
95	4-bencilpiperacinilo
96	4-(3,4-metilendioxi-bencil)piperacinilo
97	4-fenilpiperacinilo
98	4-(3-fenilprop-2-enil)piperacinilo
99	4-etilpiperacinilo
100	2-(dimetilamino)etilamino
101	4-(pirrolidinilcarbonilmetil)piperacinilo
102	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperacinilo
103	4-butilpiperacinilo
104	4-isopropilpiperacinilo
105	4-piridilmetilamino
106	3-(dimetilamino)propilamino
107	1-bencilpiperidin-4-ilamino
108	N-bencil-2-(dimetilamino)etilamino
109	3-piridilmetilamino
110	4-ciclohexilpiperacinilo
111	4-(2-ciclohexiletíl)piperacinilo

112	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperacinilo
113	4-(4- <i>terc</i> -butilbencil)piperacinilo
114	4-[2-(piperidinil)etil]piperacinilo
115	4-[3-(piperidinil)propil]piperacinilo
116	4-[2-(diisopropilamino)etil]piperacinilo
117	4-[3-(diethylamino)propil]piperacinilo
118	4-(2-dimetilaminoetil)piperacinilo
119	4-[3-(pirrolidinil)propil]piperacinilo
120	4-(ciclohexilmetil)piperacinilo
120A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinilo
120B	4-propil-piperacinilo
120C	4-[N-(isopropil)acetamid-2-il]piperacinilo
120D	3-bencil-hexahidro-(1H)-1,3-diacepino
120E	4-(piperidinilmetil)piperidinilo
120F	4-ciclohexilpiperacinilo N-óxido
120G	metoxi
120H	4-ciclohexilpiperacinilo

Ejemplo 120F. El Ejemplo 120F se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 86B, con la salvedad de que el Ejemplo 63 se sustituyó por el Ejemplo 110 para proporcionar un sólido blancuzco (54,5 mg, 98%). El Ejemplo 120F mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

5

Ejemplo 120G. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(metoxicarboniletíl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 120G se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34M, y mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

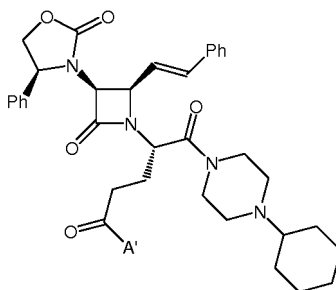
10

Ejemplo 35. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-[4-(2-feniletíl)piperacinil-carboniletíl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. Usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el ácido carboxílico del Ejemplo 29 y 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(2-feniletíl)piperacina, se preparó el compuesto del título; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,21-2,23 (m, 1H); 2,25-2,45 (m, 6H); 2,52-2,63 (m, 3H); 2,72-2,82 (m, 2H); 3,42-3,48 (m, 2H); 3,52-3,58 (m, 1H); 4,13-4,18 (m, 1H); 4,26 (dd, J=5,1 Hz, J=8,3 Hz, 1H); 4,29 (d, J=5,0 Hz, 1H); 4,44 (dd, J=6,0 Hz, J=15,0 Hz, 1H); 4,54 (dd, J=6,2 Hz, J=14,9 Hz, 1H); 4,61-4,68 (m, 2H); 4,70-4,75 (m, 1H); 6,27 (dd, J=9,6 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,73 (d, J=15,8 Hz, 1H); 7,16-7,60 (m, 19H); 8,07-8,12 (m, 1H); FAB⁺ (M+H)⁺/z 794; análisis elemental calculado para C₄₅H₄₆F₃N₅O₅: C, 68,08; H, 5,84; N, 8,82; encontrado: C, 67,94; H, 5,90; N, 8,64.

20

Los Ejemplos 141-171, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

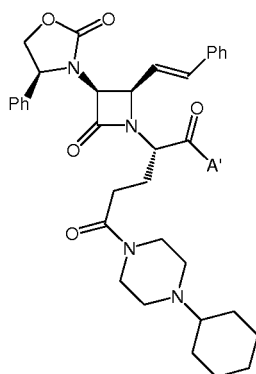
25



Ejemplo	A'
141	bencilamino
142	(2-metilbencil)amino

143	(3-metilbencil)amino
144	(4-metilbencil)amino
145	(α -metilbencil)amino
146	N-bencil-N-metilamino
147	N-bencil-N-(<i>t</i> -butil)amino
148	N-bencil-N-butilamino
149	(3,5-dimetilbencil)amino
150	(2-feniletil)amino
151	dimetilamino
152	(3-trifluorometoxibencil)amino
153	(3,4-diclorobencil)amino
154	(3,5-diclorobencil)amino
155	(2,5-diclorobencil)amino
156	(2,3-diclorobencil)amino
157	(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)amino
158	(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)amino
159	(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)amino
160	(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)amino
161	(4-cloro-3-trifluorometilbencil)amino
162	indan-1-ilamino
163	4-(2-hidroxibencimidazol-1-il)-piperidinilo
164	3(<i>S</i>)-(terc-butilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo
165	(3,3-dimetilobutil)amino
166	4-hidroxi-4-fenilpiperidinilo
167	(ciclohexilmetil)amino
168	(2-fenoxietil)amino
169	3,4-metilendioxibencilamino
170	4-bencilpiperidinilo
171	(3-trifluorometilofenil)amino

Los Ejemplos 172-221R, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34A y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados 5 mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

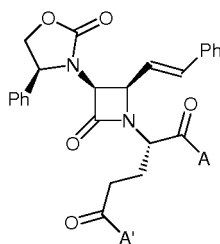


Ejemplo	A'
172	(3-trifluorometoxibencil)amino
173	(3,4-diclorobencil)amino
174	(3,5-diclorobencil)amino
175	(2,5-diclorobencil)amino
176	(2,3-diclorobencil)amino

177	(2-fluoro-5-trifluorometilbencil)amino
178	(4-fluoro-3-trifluorometilbencil)amino
179	(3-fluoro-5-trifluorometilbencil)amino
180	(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)amino
181	(4-cloro-3-trifluorometilbencil)amino
182	(2-trifluorometilbencil)amino
183	(3-metoxibencil)amino
184	(3-fluorobencil)amino
185	(3,5-difluorobencil)amino
186	(3-cloro-4-fluorobencil)amino
187	(3-clorobencil)amino
188	[3,5-bis(trifluorometil)bencil]amino
189	(3-nitrobencil)amino
190	(3-bromobencil)amino
191	bencilamino
192	(2-metilbencil)amino
193	(3-metilbencil)amino
194	(4-metilbencil)amino
195	(α -metilbencil)amino
196	(N-metilbencil)amino
197	(N- <i>terc</i> -butilbencil)amino
198	(N-butilbencil)amino
199	(3,5-dimetilbencil)amino
200	(2-feniletil)amino
201	(3,5-dimetoxibencil)amino
202	(1R)-(3-metoxifenil)etilamino
203	(1S)-(3-metoxifenil)etilamino
204	(α,α -dimetilbencil)amino
205	N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amino
206	[(S)- α -metilbencil]amino
207	(1-fenilcicloprop-1-il)amino
208	(piridin-2-ilmetil)amino
209	(piridin-3-ilmetil)amino
210	(piridin-4-ilmetil)amino
211	(fur-2-ilmetil)amino
212	[(5-metilofur-2-il)metil]amino
213	(tien-2-ilmetil)amino
214	[(S)-1,2,3,4-tetraidro-1-naft-1-il]amino
215	[(R)-1,2,3,4-tetraidro-1-naft-1-il]amino
216	(indan-1-il)amino
217	(1-fenilciclopent-1-il)amino
218	(α,α -dimetil-3,5-dimetoxibencil)amino
219	(2,5-dimetoxibencil)amino
220	(2-metoxibencil)amino
221	($\alpha,\alpha,2$ -trimetilbencil)amino
221A	N-metil-3-Me-bencilamida
221B	N-metil-2,3-Cl-bencilamida
221C	N-metil-3-Cl-bencilamida
221D	N-metil-3-Br-bencilamida
221E	N-metil-3,5-Cl-bencilamida
221F	(R)-1-(3-trifluorofenil)etilamida
221G	1-fenil-ciclohexilamida
221H	1-(2-fluorofenil)-ciclopentilamida
221I	1-(4-fluorofenil)-ciclopentilamida
221J	4-CF ₃ -bencilamida
221K	α -fenil-bencilamida
221L	3-fenil-bencilamida

221M	dibencilamida
221N	1-naftalen-metilamida
221O	1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinamida
221P	indan-2-ilamino
221Q	α -(2-OH-etil)bencilamida
221R	(S)-indan-1-ilamino

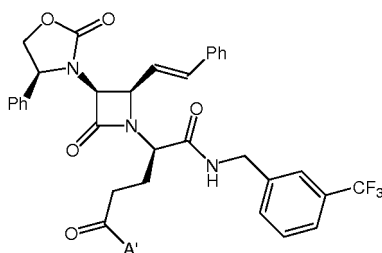
Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.



Ejemplo	A	A'
221S	(R)-1-indanilamino	4-ciclohexilpiperacino
221T	(α R)- α -(t-butoxicarbonilmetil)bencilamino	4-ciclohexilpiperacino
221U	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(2-morfolinoetil)-piperacino
221V	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	2-dimetilaminoetilamino
221W	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(2-feniletil)-homopiperacino
221X	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	2-(1-piperidil)etilamino
221Y	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidino
221Z	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	2-(1-pirrolidinil)etilamino
221AA	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(1-piperidil)piperidino
221AB	3-CF ₃ -bencilamino	4-n-butilpiperacino
221AC	3-CF ₃ -bencilamino	4-etilpiperacino
221AD	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	(R)-1-bencilpirrolidin-3-ilamino
221AE	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	quinclidin-3-ilamino
221AF	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-metilohomopiperacino
221AG	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	2-pirrolilfenilamino
221AH	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	morfolin-4-iletamino
221AI	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	(S)-1-etilpirrolidin-2-ilaminometilo
221AJ	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	(R)-1-etilpirrolidin-2-ilaminometilo
221AK	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	(S)-1-butoxicarbonilpirrolidin-3-ilamino
221AL	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	quinolin-3-ilamino
221AM	1-(3-fluorofenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AN	1-(4-clorofenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AO	1-(4-metoxifenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AP	1-(4-metilofenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AQ	1-(4-clorofenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AS	1-(4-metilofenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AT	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	3-(4-clorofenil)isoxazolin-5-ilamino
221AU	1-fenilciclopentilamino	4-(1-pirrolidil)piperidino
221AV	indolinilo	4-ciclohexilpiperacino
221AW	5-indanilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AX	1-fenilciclopentilamino	4-[3-((R)-Boc-amino)-1-pirrolidil]piperidino
221AY	4-indanilamino	4-ciclohexilpiperacino
221AZ	1-fenilciclopentilamino	(3R)-4-(3-cloroamoniopirrolidinil)piperidino
221BA	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(2-fluorofenil)piperacino
221BB	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(3-clorofenil)piperacino

221BC	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(4-fluorofenil)piperacinilo
221BD	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-etilpiperacinilo
221BE	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-fenilpiperacinilo
221BF	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-bencilpiperacinilo
221BG	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-metilpiperacinilo
221BH	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(2-metoxifenil)piperacinilo
221BI	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(3-OH-n-propil)piperacinilo
221BJ	(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamino	4-(4-hidroxifenil)piperacinilo

Los Ejemplos 135-140, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 33 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados 5 mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.



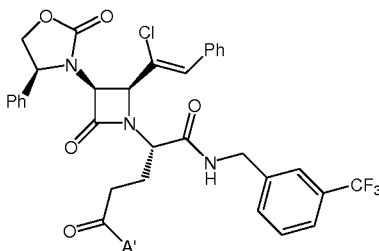
Ejemplo	A'
135	4-(piperidinil)piperidinilo
136	4-(2-feniletil)piperacinilo
137	4-butilpiperacinilo
138	4-isopropilpiperacinilo
139	4-ciclohexilpiperacinilo
140	4-(ciclohexilmetil)piperacinilo

10 Ejemplo 140A. N-(4-ciclohexil)piperacinamida del ácido 2(R)-(2-(3-trifluorometilbencil)amino-l-ilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 140A se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34Q y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 1-ciclohexilpiperacina, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

15

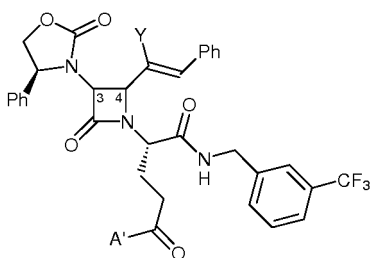
Los Ejemplos 226-230C, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34F y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

20



Ejemplo	A'
226	4-ciclohexilpiperacínilo
227	4-(pirrolidinil)piperacínilo
227A	4-[2-(2-hidroxi-etil)oxi]etil]piperacínilo
227B	4-bencilpiperacínilo
227C	4-(3,4-metilendioxi-bencil)piperacínilo
228	4-etilpiperacínilo
229	4-n-butilpiperacínilo
230	4-isopropilpiperacínilo
230A	1-bencilpiperidin-4-ilamino
230B	4-(2-ciclohexiletil)piperacínilo
230C	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperacínilo

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria:



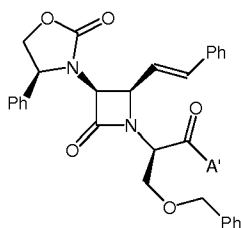
5

Ejemplo	Y	Estereoquímica C(3)-C(4)	A'
230D	F	no determinado	4-n-butilpiperacínilo
230E	F	no determinado	(R)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230F	F	no determinado	quinuclidin-3-ilamino
230G	F	(3S,4R)	(S)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230H	Cl	no determinado	(R)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230I	Cl	(3S,4R)	(R)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230J	Cl	(3S,4R)	(S)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230K	Cl	no determinado	(S)-1-bencilpirrolidin-3-amino
230L	Br	no determinado	4-n-butilpiperacínilo
230M	Br	no determinado	4-etilpiperacínilo

10 Ejemplo 86C. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonometil]-2-[3(S)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 86C se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 28A y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

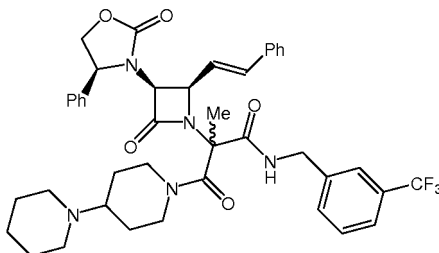
15 Ejemplo 231. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 231 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34G y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina, y mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

20 Los Ejemplos 232-233A, mostrados en la tabla siguiente, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34H y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos enumerados mostraron un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.



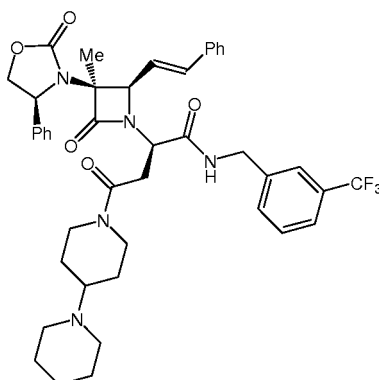
Ejemplo	A'	α
232	4-(piperidinil)piperidinilo	D
232A	(3-trifluorobencil)amino	D
232B	4-(3-trifluorometilofenil)piperacinilo	D o L
232C	4-(3-trifluorometilofenil)piperacinilo	D o L
232D	4-ciclohexilpiperacinilo	DL
232E	4-(piperidinilmetil)piperidinilo	D
233	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinilo	D
233A	4-[(1-piperidil)metil]piperidinamida	D

Ejemplo 234. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido (2RS)-[4-(piperidinil)piperidinilcarbonyl]-2-metil-2-[3(S)-(4(S)-5-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético.



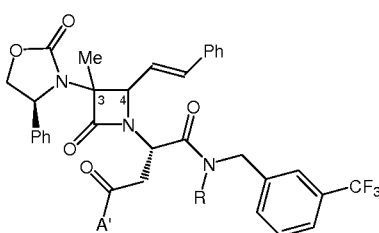
El Ejemplo 37 (50 mg, 0,067 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) se trató en secuencia con hidruro de sodio (4 mg, 10 0,168 mmol) y yoduro de metilo (6 μ L, 0,094 mmol) a -78°C . La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente, y se evaporó. El residuo resultante se distribuyó entre diclorometano y agua, y se evaporó la capa orgánica. Se purificó el residuo resultante por cromatografía con gel de sílice (cloroformo/metanol 95:5) para proporcionar 28 mg (55%) del compuesto del título como un sólido blancuzco; MS (ES^+): $m/z=757$ (M^+).

15 Ejemplo comparativo 234A. Ácido 4-(piperidinil)-piperidinil-3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(estir-2-il)acetidin-2-on-1-il]-3-[(3-trifluorometil)fenilmetilaminocarbonyl]propanoico.



Usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el ácido carboxílico del Ejemplo 34J y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidinil)piperidina, el compuesto del título se preparó en rendimiento cuantitativo; MS (m+H)⁺ 772.

Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente memoria.



10

Estereoquímica C(3)-C(4)	R	A'
(3S,4R)	H	4-(piperidil)piperidinilo
(3S,4R)	Me	4-(piperidil)piperidinilo
no determinado	H	4-(piperidil)piperidinilo

15 Ejemplo comparativo 235. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-[[1-bencilpiperidin-4-il]amino]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenilet-1-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 235 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8, con la salvedad de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico se sustituyó por el Ejemplo 63 (50 mg, 0,064 mmol) para proporcionar 40 mg (80%) del Ejemplo 235 como un sólido blancuzco; el Ejemplo 235 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

20 Ejemplo 236. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido (2S)-[[4-ciclohexilpiperacín]carbonilet]il]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenilet-1-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 236 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8, con la salvedad de que la α - β -trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico se sustituyó por el Ejemplo 110 (50 mg, 0,065 mmol) para proporcionar 42 mg (84%) del Ejemplo 236 como un sólido blancuzco; el Ejemplo 236 mostró un espectro RMN ¹H compatible con la estructura asignada.

25 Ejemplo 236A. N-[(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il]amida del ácido (2S)-[[4-ciclohexilpiperacín]carbonilet]il]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenilet-1-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 236A se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8, con la salvedad de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-L-aspartico se sustituyó por el Ejemplo 215 (76 mg, 0,10 mmol) para proporcionar 69 mg (90%) del Ejemplo 236A como un sólido blancuzco. El Ejemplo 236A mostró un espectro RMN ¹H compatible con la

estructura asignada.

Ejemplo 237. N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(propen-1-il)acetidin-2-on-1-il]acético. El Ejemplo 237 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el Ejemplo 34K y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-(piperidinil)piperidina. El Ejemplo 237 mostró un espectro RMN ^1H compatible con la estructura asignada.

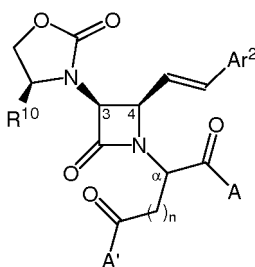
Ejemplo 238. N-[4-[2-(piperid-1-il)etil]piperidin-1-il]amida del ácido (2S)-(benciltiometil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)acetidin-2-on-1-il]acético. Este Ejemplo se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la salvedad de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspártico monohidratado se substituyó por el análogo de cisteína protegido con bencilo correspondiente y la 3-(trifluorometil)bencilamina se substituyó por 4-[2-(piperid-1-il)etil]piperidina.

15 Etapa 1. N-*t*-butiloxycarbonil-(S)-(bencil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida. N-*t*-butiloxycarbonil-(S)-bencil-N-(*t*-butiloxycarbonil)-D-cisteína (0,289 g, 0,93 mmol) y 4-[2-(1-piperidil)etil]piperidina (0,192 g, 0,98 mmol) en diclorometano (20 mL) proporcionaron 0,454 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo X como un sólido blancuzco. RMN ^1H (CDCl₃) δ 0,89-1,15 (m, 2H); 1,39-1,44 (m, 16H); 1,54-1,61 (m, 4H); 1,62-1,71 (m, 1H); 2,21-2,35 (m, 5H); 2,49-2,58 (m, 2H); 2,66-2,74 (m, 1H); 2,79-2,97 (m, 1H); 3,67-3,76 (m, 3H); 4,48-4,51 (m, 1H); 4,72-4,75 (m, 1H); 20 5,41-5,44 (m, 1H); 7,19-7,34 (m, 5H).

Etapa 2. (S)-(bencil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida, diclorhidrato. Se hizo reaccionar N-*t*-butiloxycarbonil-(S)-(bencil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida (0,453 g, 0,93 mmol) durante toda la noche con cloruro de acetilo (0,78 mL, 13,80 mmol) en metanol anhidro (15 mL). El compuesto del título se obtuvo 25 como un sólido blancuzco por evaporación de la mezcla de reacción hasta sequedad (0,417 g, 97%). RMN ^1H (CD₃OD) δ 0,94-1,29 (m, 2H); 1,49-1,57 (m, 1H); 1,62-1,95 (m, 10H); 2,65-2,80 (m, 2H); 2,81-2,97 (m, 4H); 3,01-3,14 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 3H); 3,81-3,92 (m, 2H); 4,41-4,47 (m, 2H); 7,25-7,44 (m, 5H).

Etapa 3. Usando los procedimientos generales descritos en la presente memoria, la imina preparada a partir de (S)- 30 (bencil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida, diclorhidrato (0,417 g, 0,90 mmol) y cinamaldehído, en presencia de trietilamina (0,26 mL, 1,87 mmol), se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para proporcionar 0,484 g (76%) del Ejemplo 238 como un sólido blancuzco después de recristalización a partir de diclorometano/hexanos. RMN ^1H (CDCl₃) δ 0,89-1,06 (m, 2H); 1,40-1,44 (m, 5H); 1,57-1,67 (m, 6H); 2,25-2,43 (m, 6H); 2,45-2,59 (m, 2H); 2,71-2,88 (m, 2H); 3,55-3,70 (m, 3H); 4,11-4,17 (m, 1H); 4,37-4,47 (m, 2H); 4,54-35 4,61 (m, 1H); 4,64-4,69 (m, 1H); 4,76-4,84 (m, 2H); 6,05-6,19 (m, 1H); 6,66-6,71 (m, 1H); 7,12-7,40 (m, 15H).

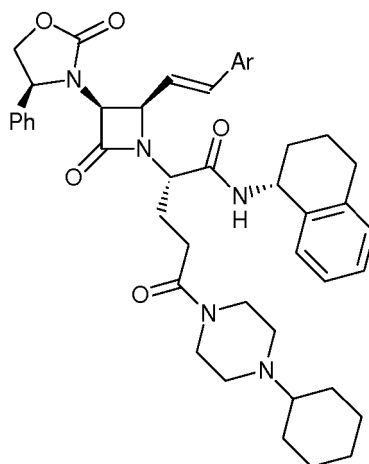
Se describen los siguientes compuestos



Ejemplo	R ¹⁰	Ar ²	n	α	A	A'
239	Ph	Ph	2	L	1-Ph-ciclopentilamino	4-etilpiperacin-1-ilo
240	Ph	Ph	2	L	1-Ph-ciclopentilamino	4-bencilpiperacin-1-ilo
241	Ph	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclopentilpiperacin-1-ilo
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo

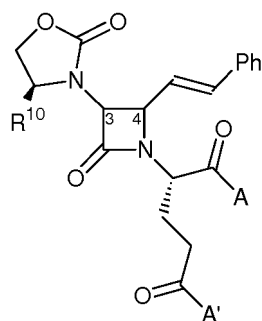
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
246	Ph	3-CF ₃ -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
247	Ph	3-Cl-Ph	1	D	N-metil-3-CF ₃ -bencilamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo
248	Ph	3-CN-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
249	Ph	3-NO ₂ -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
250	Ph	2-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
251	3-Cl-Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
252	Ph	3,5-Cl ₂ -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
253	Ph	Ph	1	L	(S)-1-Ph-etilamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo
256	3-Cl-Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-etilamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo
266	Ph	3-I-Ph	1	D	(R)-1-Ph-etilamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo

Se describen los siguientes compuestos



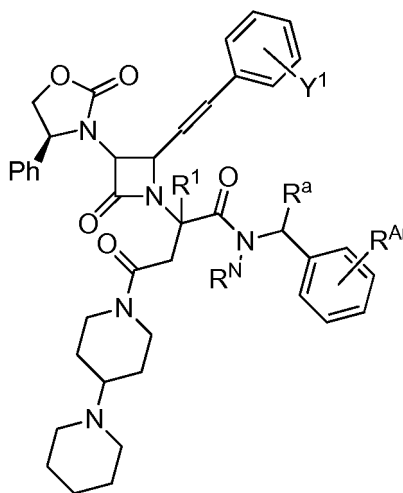
Ejemplo	Ar
257	benzotiofen-7-ilo
254	fur-2-ilo
255	tien-2-ilo

Se describen los siguientes compuestos



Ejemplo	R ¹⁰	Estereoquímica	A	A'
258	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-cicloheptilpiperacin-1-ilo
259	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino	4-(tetrahidrotiopiran-4-il)piperacin-1-ilo
260	Ph	(3R,4S)	3-CF ₃ -bencilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo
261	Ph	(3S,4R)	4-fenilpiperacin-1-ilo	3-F-5-CF ₃ -bencilamino
262	Ph	(3S,4R)	4-(2-ciclohexiletil)piperacin-1-ilo	3-F-5-CF ₃ -bencilamino
263	Ph	(3S,4R)	4-(pirid-2-il)piperacin-1-ilo	3-F-5-CF ₃ -bencilamino
264	Ph	(3S,4R)	4-(2-tien-2-iletil)piperacin-1-ilo	3-F-5-CF ₃ -bencilamino
265	3-Cl-Ph	(3S,4R)	(R)-α-metilbencilamino	4-ciclohexilpiperacin-1-ilo

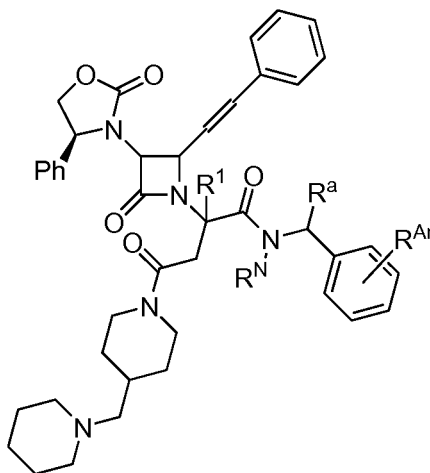
Se describen los siguientes compuestos



Ejemplo	Y ¹	R ^N	R ^a	R ^{Ar}
559	3-Cl	H	(R)-Me	H
594	4-OH	H	(R)-Me	H
597	3-NO ₂	H	(R)-Me	H
600	3-NH ₂	H	(R)-Me	H
606	3-Br	H	(R)-Me	H
633	3-F	H	(R)-Me	H
778	3-Me	H	(R)-Me	H
623	H	H	(R)-CF ₃	H
626	H	H	(S)-CF ₃	H

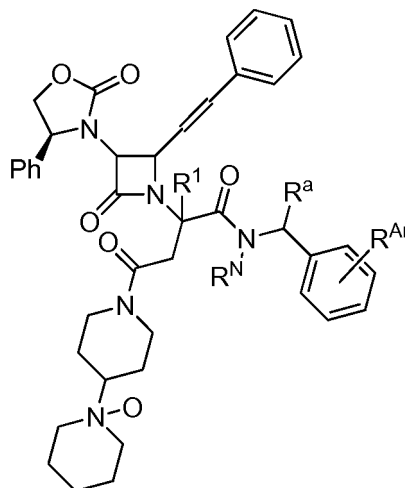
682	H	H	H	2-Br
677	H	H	H	2-F
617	3-Br	Me	H	3-CF ₃

Se describen los siguientes compuestos



Ejemplo	R ^N	R ^a	R ^{Ar}
599	Me	H	3-CF ₃
601	H	(R)-Me	H

Se describen los siguientes compuestos



Ejemplo	R ^N	R ^a	R ^{Ar}
670	Me	H	3-CF ₃
672	H	(R)-Me	H

La tabla siguiente ilustra compuestos seleccionados caracterizados además por análisis de espectroscopia de masas usando FAB⁺ para observar el ion de origen (M+H)⁺ correspondiente.

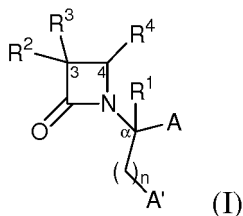
ES 2 662 350 T3

Ejemplo	(m+H) ⁺ /z
37	744
38	766
39	766
40	718
41	704
42	744
42A	772
44	758
63	780
85	766
86A	786
86C	758
88	772
91	759
95	780
96	824
104	732
110	772
111	800
112	803
120	786
120A	800
120B	732
120E	788
132B	758
133	758
134A	786
134C	780
134H	772
136	794
137	746
138	732
139	772
174	772
175	772
176	772
177	790
179	790
180	790
182	772
183	734
184	722
185	740
186	756

Ejemplo	(m+H) ⁺ /z
187	738
188	840
189	749
190	782
191	704
192	718
193	718
199	732
200	718
201	764
202	748
203	748
205	786
206	718
207	730
208	705
209	705
210	705
211	694
212	708
213	710
214	744
215	744
216	7530
217	758
218	792
219	764
220	734
221	746
222	776
224	704
225	772
226	806
227	792
228	752
229	780
230	766
231	788
232	663
233	691
234	758
235	782
236	774

REIVINDICACIONES

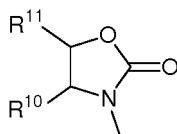
1. Una o más compuestos de la fórmula (I)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- A y A' son cada uno independientemente un heterociclamido que contiene hidrógeno opcionalmente sustituido; o C(O)NHX-, donde X es un arilalquilo opcionalmente sustituido; o C(O)NR¹⁴X-, donde R¹⁴ se selecciona de entre hidroxilo, alquilo, alcoxicarbonilo y bencilo; y X es arilalquilo opcionalmente sustituido;
- n es un número entero seleccionado de entre 0 y 3;
- R¹ es hidrógeno;
- R² es hidrógeno;
- 15 R³ es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno de la fórmula



- donde R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo
- 20 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; y
- R⁴ es arilalquilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquenilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquenilo opcionalmente sustituido o arilalquinilo opcionalmente sustituido; para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene trastorno por estrés posttraumático.
- 25

2. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 donde el paciente tiene también uno o más trastornos de control de los impulsos o de la ira, uno o más trastornos de ansiedad o relacionados con la ansiedad, uno o más trastornos de depresión o trastorno explosivo intermitente, o una combinación de los mismos.

30

3. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, donde n es 1 ó 2, preferentemente 1.

4. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde A' es un heterociclamido que contiene hidrógeno opcionalmente sustituido; preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo u homopiperacinilo.

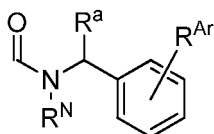
35

5. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo o arilalquilo.

40

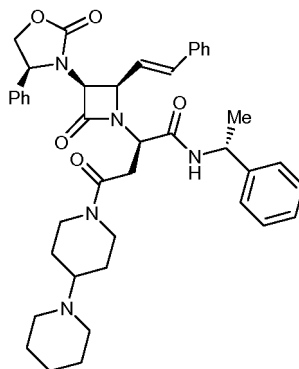
6. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde A' es una amida de piperidin-1-ilpiperidina o piperidin-1-ilalquilpiperidina.

7. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde A es una amida de un bencilo opcionalmente sustituido; preferentemente A es una amida de la fórmula

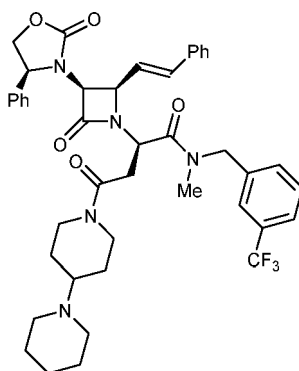


donde R^N es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; R^a es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y R^{Ar} es hidrógeno o uno o más de entre grupos halo, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido y nitro.

8. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde A es una amida de 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamina, que está opcionalmente sustituida.
- 10 9. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde R^4 es cinamilo opcionalmente sustituido, preferentemente cinamilo no sustituido.
10. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el compuesto es selectivo para el receptor V1a.
- 15 11. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende un compuesto de la fórmula

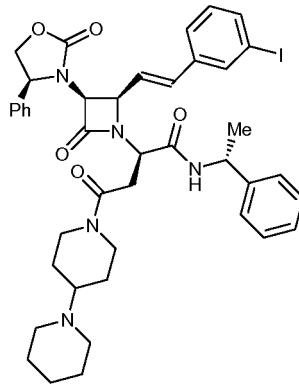


- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma de sal de clorhidrato.
12. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende un
25 compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma de sal de clorhidrato.

13. El uno o más compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que comprende un 5 compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente en forma de sal, más preferentemente en forma 10 de sal de clorhidrato.

14. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un paciente que tiene trastorno por 15 estrés posttraumático, comprendiendo la composición el uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y uno o más vehículos, diluyentes, o excipientes, o una combinación de los mismos.

15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el paciente tiene también uno o más trastornos de control de los impulsos o de la ira, uno o más trastornos de ansiedad o relacionados con la ansiedad, uno o más trastornos de depresión o trastorno explosivo intermitente, o una combinación de los mismos.

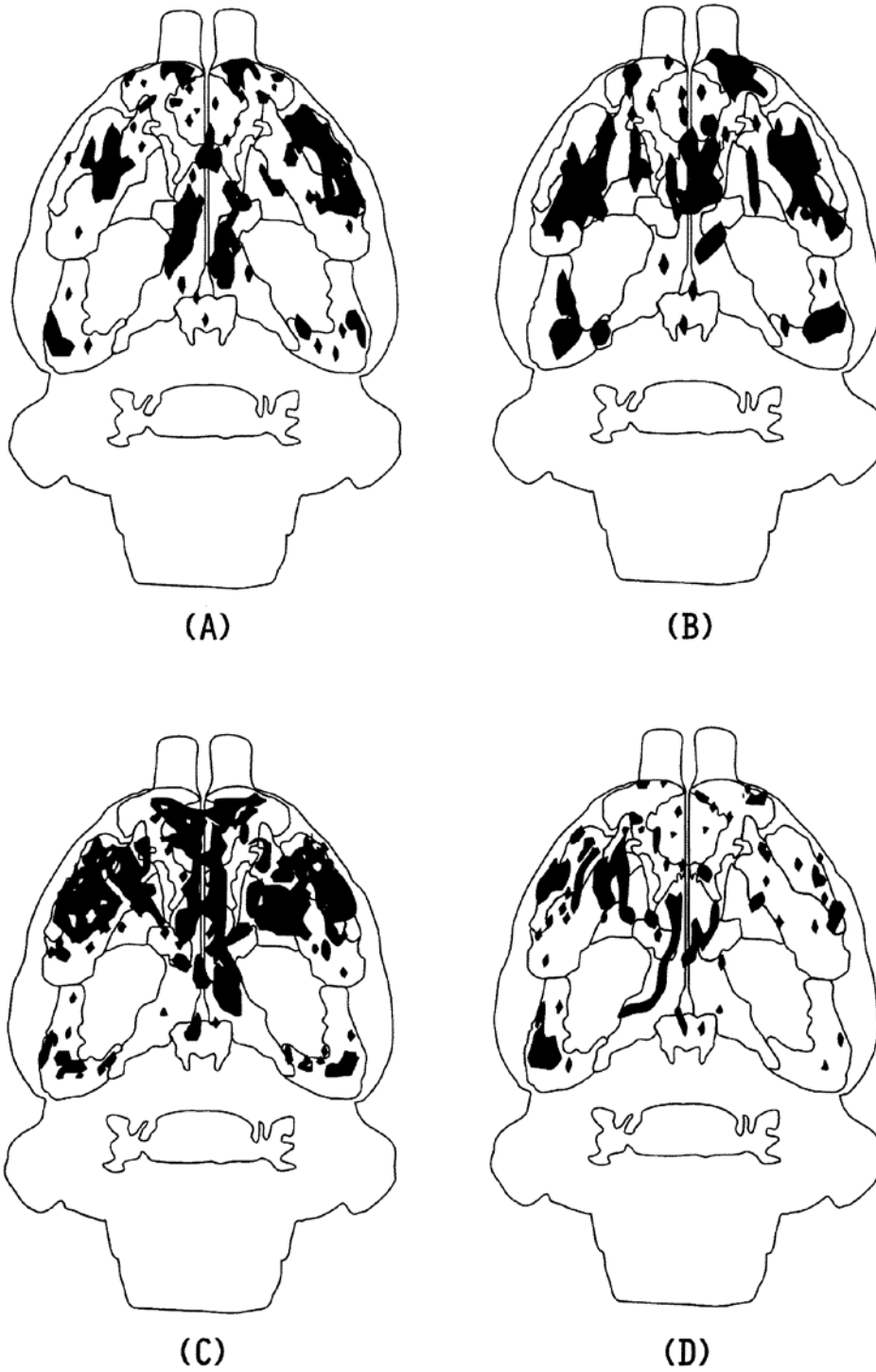


FIG. 1

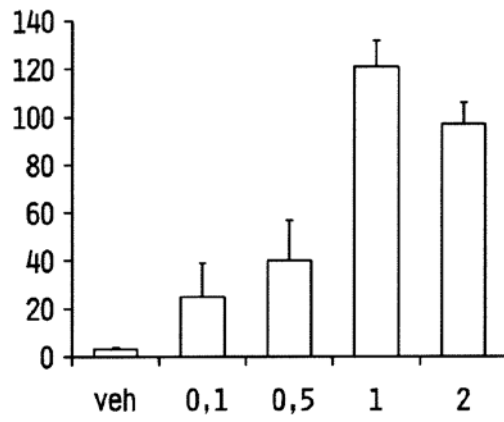


FIG. 2A

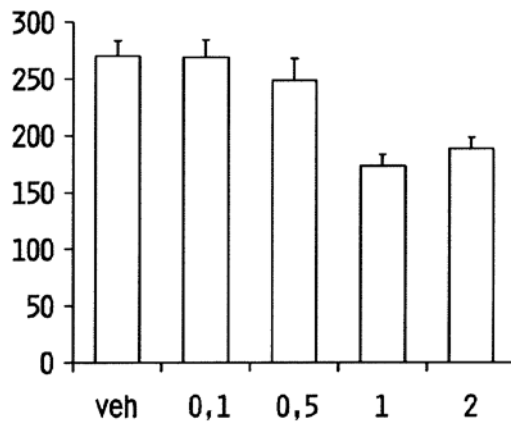


FIG. 2B

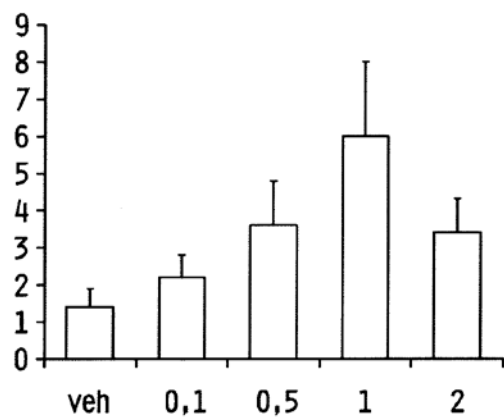


FIG. 2C