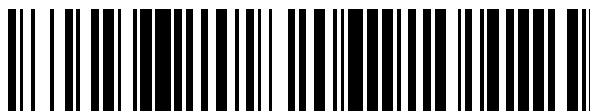


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 188**

51 Int. Cl.:

C07D 205/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2002 PCT/US2002/32433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2003 WO03031407**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 02776210 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 1434763**

54 Título: **Antagonistas del v_{1a} de vasopresina beta-lactámicos**

30 Prioridad:

12.10.2001 US 329054 P

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

03.05.2018

73 Titular/es:

**AZEVAN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
115 RESEARCH DRIVE
BETHLEHEM, PA 18015, US**

72 Inventor/es:

**BRUNS, ROBERT, F., JR.;
GUILLON, CHRISTOPHE D., G.;
HEINDEL, NED, D.;
KOPPEL, GARY, A.;
LU, SHIFANG y
MILLER, MARVIN, J.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 666 188 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del v_{1a} de vasopresina beta-lactámicos

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanodioico novedosos como antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina. La presente invención también se refiere al uso de los derivados para el tratamiento de mamíferos con necesidad de alivio de estados patológicos asociados a, y sensibles a, el antagonismo del receptor V_{1a} de vasopresina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La vasopresina, un neuropéptido neurohipofisiario producido en el hipotálamo, está implicada en la homeostasis del metabolismo del agua, la función renal, la mediación de la función cardiovascular, la mediación no opioide de la tolerancia al dolor y la regulación de la temperatura en mamíferos. Además de ser liberada a la circulación a través de la pituitaria posterior, la vasopresina actúa como neurotransmisor en el cerebro. Se han identificado tres subtipos de receptores de vasopresina, denominados V_{1a} , V_{1b} , y V_2 . El receptor V_{1a} humano se ha clonado (Thibonnier et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 269(5), 3304-3310 (1994)) y, mediante técnicas de unión a radioligandos, se ha demostrado que está presente en las células del músculo liso vascular, los hepatocitos, las plaquetas sanguíneas, los linfocitos y los monocitos, los neumocitos tipo II, la corteza adrenal, el cerebro, los órganos reproductores, el epitelio retiniano, las células mesangiales renales y las líneas celulares A10, A7r5, 3T3 y WRK-1 (Thibonnier, *Neuroendocrinology of the Concepts in Neurosurgery Series 5*, (Selman, W., ed), 19-30, Williams and Wilkins, Baltimore, (1993)).

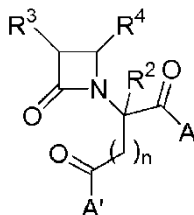
La modificación estructural de la vasopresina ha proporcionado varios agonistas de vasopresina (Sawyer, *Pharmacol. Reviews*, 13, 255 (1961)). Además, se han diseñado diversos antagonistas peptídicos de vasopresina potentes y selectivos (Lazslo et al., *Pharmacological Reviews*, 43, 73-108 (1991); Mah and Hofbauer, *Drugs of the Future*, 12, 1055-1070 (1987); Manning and Sawyer, *Trends in Neuroscience*, 7, 8-9 (1984)). Sin embargo, su falta de biodisponibilidad oral y su corta semivida han limitado el potencial terapéutico de estos análogos. A pesar de que se han descubierto clases estructurales novedosas de antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina no peptídicos (Yamamura et al., *Science*, 275, 572-574 (1991); Serradiel-Le Gal et al., *Journal of Clinical Investigation*, 92, 224-231 (1993); Serradiel-Le Gal et al., *Biochemical Pharmacology*, 47(4), 633-641 (1994)), todavía se debe identificar un candidato clínico.

Se sabe que la clase estructural general de ésteres y amidas del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)acético sustituidos son productos intermedios sintéticos para la preparación de antibióticos betalactámicos (véase, p. ej., la Patente de Estados Unidos N.º 4.751.299). Ojima et al. (1990; *J. Am. Chem. Soc.* 112: 770-774) describen alquilaciones asimétricas de un equivalente del fenilalanilglicinato y, en particular, una vía novedosa para dipéptidos que llevan residuos de α -alquil- α -aminoácido. Hirai et al. (1985; *Ann. Rep. Sankyo Res. Lab.* 37: 133-139) describen un ejemplo de formación de anillo β -lactámico y una novedosa construcción de anillo pirrolinoazetidínona.

RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha encontrado que ciertos compuestos pertenecientes a la clase general de derivados del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanodioico provocan actividad en el receptor V_{1a} de vasopresina. La presente invención describe ésteres y amidas del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanodioico novedosos útiles para el tratamiento de estados patológicos que están asociados y son sensibles al antagonismo de un receptor V_{1a} de vasopresina en un mamífero.

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula



donde:

n es un número entero de 0 a 2;

A es XNH- o R⁵XN-, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y bencilo y donde X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

A' es R⁵X'N-, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxilo(alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄), fenilo, fenil(alquilo C₁-C₄), fenil(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, furil(alquilo C₁-C₄), piridinil(alquilo C₁-C₄), tienil(alquilo C₁-C₄) o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄);

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³ es oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido;

R⁴ es arileten-1-ilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₄, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido e

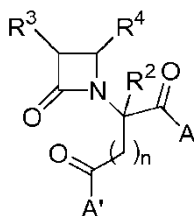
hidratos, solvatos y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la invención, también se proporciona un compuesto de la invención o una formulación farmacéutica de la invención para uso en un método de tratamiento de un estado patológico sensible al antagonismo de un receptor V1a de vasopresina en un mamífero con necesidad de tal tratamiento.

Los aspectos y las formas de realización adicionales de la invención se describen con detalle a continuación y en las reivindicaciones adjuntas.

La presente solicitud describe compuestos que tienen la fórmula I:



I

donde:

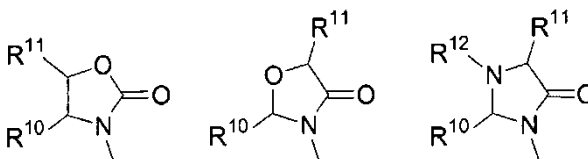
n es un número entero de 0 a 2;

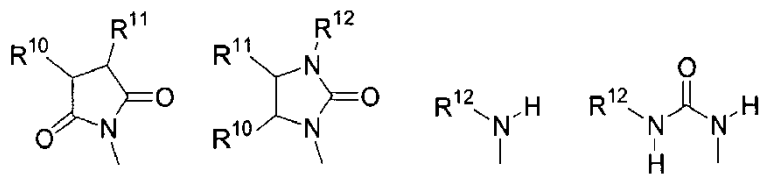
A es R⁶O-, amino monosustituido o amino disustituido;

A' es R⁶O-, amino monosustituido o amino disustituido;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³ es una estructura seleccionada del grupo que consiste en





R⁴ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₉, limonenilo, pinenilo, alcanilo C₁-C₃, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, aril(alquenilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido o aril(alquinilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido;

R⁶ y R^{6'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, un primer heterociclo Y-, Y-(alquilo C₁-C₄), un segundo heterociclo Y'-, Y'-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄) y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄);

donde el primer heterociclo Y y el segundo heterociclo Y' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido por alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alcanilo C₁-C₅, benciloxi, benzoiloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, arilo opcionalmente sustituido y aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

donde el alquilo C₁-C₆ o el cicloalquilo C₃-C₈ están opcionalmente monosustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi protegido, carbamoilo, tiobencilo y tioalquilo C₁-C₄ y donde el bencilo de dicho benciloxi o dicho benzoiloxi está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, carbamoilo, amino, mono(alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₄ y nitro;

R¹² y R^{12'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcóxicarbonilo C₁-C₄, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido e

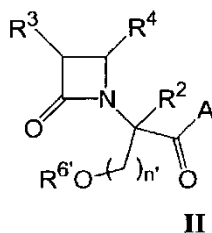
hidratos, solvatos y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos y, siempre y cuando:

a) si A es R⁶O-, entonces A' no es bencilamino o bencilamino sustituido;

b) si A es R⁶O- y el número entero n es 0, entonces A' no es R⁶O- y

c) si A es amino monosustituido y el número entero n es 0, entonces A' no es anilino, anilino sustituido, bencilamino o bencilamino sustituido.

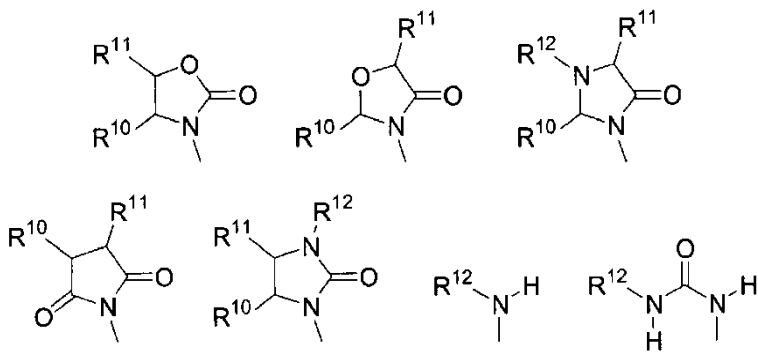
Además, la presente invención describe compuestos que tienen la fórmula II:



II

donde:

n¹ es un número entero de 1 a 3;
 A es R⁶O-, amino monosustituido o amino disustituido;
 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R³ es una estructura seleccionada del grupo que consiste en



R⁴ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₉, limonenilo, pinenilo, alcanilo C₁-C₃, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, aril(haloalquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, aril(alcoxilquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, aril(alqueno C₂-C₄) opcionalmente sustituido, aril(haloalqueno C₂-C₄) opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, un primer heterociclo Y-, Y-(alquilo C₁-C₄) y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄);

donde el primer heterociclo Y se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido por alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, Y'-(alquilo C₁-C₄), donde Y' es un segundo heterociclo, y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄);

donde el segundo heterociclo Y' se selecciona del grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido por alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alcanilo C₁-C₅, benciloxi, benzoiloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, arilo opcionalmente sustituido y aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

donde el alquilo C₁-C₆ o el cicloalquilo C₃-C₈ están opcionalmente monosustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi protegido, carbamoilo, tiobencilo y tioalquilo C₁-C₄;

y donde el bencilo de dicho benciloxi o dicho benzoiloxi está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, carbamoilo, amino, mono(alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino,

alquilsulfonilamino C₁-C₄ y nitro;

R¹² y R^{12'} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxicarbonilo C₁-C₄, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido e

5 hidratos, solvatos y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino acíclico disustituido.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino cíclico disustituido.

10

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino monosustituido que tiene la fórmula XNH-, donde X se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el primer heterociclo Y, Y-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N- y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).

15

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵XN-; donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y bencilo y donde X se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el primer heterociclo Y, Y-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N- y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).

20

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵XN-, donde R⁵ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo;

25 donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por R¹⁰, R¹², R⁷R⁸N- o R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄) tal y como se ha definido anteriormente.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R⁵ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxilo(alquilo C₂-C₄)(alquilo C₂-C₄), R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o piperidin-1-il-(alquilo C₁-C₄).

30

Se describen compuestos de fórmula I y II, donde R⁵ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, α-metilbencilo, N-(alquil C₁-C₅)acetamid-2-ilo, N-(cicloalquil C₃-C₈)acetamid-2-ilo, R⁷R⁸N- o (alcoxi C₁-C₄)carbonilo.

35

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R⁵ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar homopiperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₄, arilo o aril(alquilo C₁-C₄).

40

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵XN-, donde R⁵ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinonilo, piperidinonilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo.

45

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino acíclico disustituido.

50 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino cíclico disustituido.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino monosustituido que tiene la fórmula XNH-, donde X' se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el segundo heterociclo Y', Y'-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N- y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).

55

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵X'N-; donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₄ y bencilo y X' se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el segundo heterociclo Y', Y'-(alquilo C₁-C₄),

60

R^7R^8N- y $R^7R^8N-(\text{alquilo } C_2-C_4)$.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino disustituido que tiene la fórmula $R^5X'N-$, donde R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde el heterociclo está opcionalmente sustituido por R^{10} , R^{12} , R^7R^8N- o $R^7R^8N-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ tal y como se ha definido anteriormente.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , alcoxi C_1-C_4 , (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, hidroxilo(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), R^7R^8N- , $R^7R^8N-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, difenilmétilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido o piperidin-1-il(alquilo C_1-C_4).

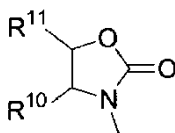
Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido, α -metilbencilo, N-(alquilo C_1-C_5)acetamid-2-ilo, N-(cicloalquilo C_3-C_8)acetamid-2-ilo, R^7R^8N- o (alcoxi C_1-C_4)carbonilo.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar homopiperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C_1-C_4 , arilo o aril(alquilo C_1-C_4).

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino disustituido que tiene la fórmula $R^5X'N-$, donde R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinonilo, piperidinonilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^4 es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido, aril(alqueno C_2-C_4) opcionalmente sustituido o aril(alquino C_2-C_4) opcionalmente sustituido.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^3 es la estructura



35

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^2 es hidrógeno.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R^5XN- , donde R^5 y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo; donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , R^7R^8N- , $R^7R^8N-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

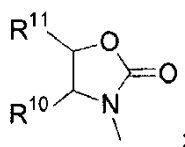
Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde A es un amino monosustituido que tiene la fórmula $XNH-$, donde X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde:

R^4 es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido, aril(alqueno C_2-C_4) opcionalmente sustituido o aril(alquino C_2-C_4) opcionalmente sustituido;

50

R^3 es la estructura



^y
R² es hidrógeno.

- 5 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es R^{6'}O-, donde R^{6'} es alquilo C₁-C₆.
- Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino monosustituido que tiene la fórmula XNH-, donde X' es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el segundo heterociclo Y', Y'-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N- o R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).
- 10 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde X' es R⁷R⁸N- o R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).
- Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde X' es el segundo heterociclo Y' o Y'-(alquilo C₁-C₄), donde el segundo heterociclo Y' se selecciona del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, donde dicho segundo heterociclo está opcionalmente N-sustituido por aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido.
- 15 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^{8'} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y aril(alquilo C₁-C₄).
- 20 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R⁷ and R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 por (alquilo C₁-C₄), (cicloalquilo C₃-C₈) o aril(alquilo C₁-C₄).
- 25 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde A' es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵X'N-.
- Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R⁵ es aril(alquilo C₁-C₄) y X' se selecciona del grupo que consiste en aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el segundo heterociclo Y', Y'-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N- y R⁷R⁸N-(alquilo C₂-C₄).
- 30 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R^{8'} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y aril(alquilo C₁-C₄).
- 35 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R⁷ and R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 por (alquilo C₁-C₄), (cicloalquilo C₃-C₈) o aril(alquilo C₁-C₄).
- 40 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo; donde dicho heterociclo está sustituido por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, el segundo heterociclo Y', Y'-(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄) o R⁷R⁸N-C(O)-(alquilo C₁-C₄).
- 45 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en piperidin-1-ilo y piperazin-1-ilo, donde el heterociclo está sustituido por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, R⁷R⁸N- o R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄).
- 50 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I y II, donde R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 por (alquilo C₁-C₄), (cicloalquilo C₃-C₈) o aril(alquilo C₁-C₄).
- 55 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperazin-1-ilo, donde dicho piperazin-1-ilo está sustituido por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o aril(alquilo C₁-C₄).
- 60 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde el número entero n es 1.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula I, donde el número entero n es 2.

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula II, donde el número entero n' es 1.

5

Se describen compuestos ilustrativos de fórmula II, donde el número entero n' es 2.

Los términos químicos generales usados en las fórmulas anteriores tiene sus significados habituales. Por ejemplo, el término "alquilo" incluye grupos tales como metilo, etilo, η -propilo, isopropilo, η -butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

10

El término "cicloalquilo" incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

15 El término "alqueno" incluye grupos tales como etenilo, propenilo, 2-butenilo y similares.

El término "alquino" incluye grupos tales como etinilo, propinilo, 1-butinilo y similares.

20 El término "arilo" se refiere a un anillo aromático o un anillo heteroaromático e incluye grupos tales como furilo, pirrolilo, tienilo, piridinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, fenilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, naftilo, indanilo, fluorenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzotienilo y similares.

25 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos de hidrógeno por uno o más sustituyentes. Tales sustituyentes incluyen grupos tales como alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, hidroxilo, nitro, halo, carboxi, ciano, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, carboxamido, amino, mono(alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₄ y similares.

30 El término "heterociclo" se refiere a una estructura cíclica saturada que posee uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, azufre y similares, e incluye grupos tales como tetrahidrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y similares.

El término "alcoxi" incluye grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares.

35 Los términos "acilo" y "alcanoilo" incluyen grupos tales como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, pentanoilo y similares.

El término "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 El término "alcanoiloxi" incluye grupos tales como formiloxi, acetoxi, n-propionoxi, n-butiroxi, pivaloiloxi y grupos alcanoiloxi inferiores similares.

45 Los términos "alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido" y "alqueno C₂-C₄ opcionalmente sustituido" se toman para indicar una cadena alquilo o alqueno que está opcionalmente sustituida por hasta dos grupos metilo o por un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄.

50 El término "(alquilo C₁-C₄)" tal y como se usa en, por ejemplo, "aril(alquilo C₁-C₄)", "(alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄)" y similares, se refiere a una cadena alquilo divalente saturada lineal o ramificada de uno a cuatro carbonos que lleva, por ejemplo, arilo, alcoxi C₁-C₄ y similares como sustituyentes e incluye grupos tales como, por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo, α -metilbencilo, metoximetilo, etoxietilo y similares.

55 El término "fenilo opcionalmente sustituido" se toma para indicar un radical fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, halo, nitro, trifluorometilo, sulfonamido, ciano, carbamoilo, amino, mono(alquil C₁-C₄)amino, di(alquil C₁-C₄)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₄ e indol-2-ilo.

60 El término "amino protegido" se refiere a grupos protectores de amina usados para proteger el nitrógeno del anillo β -lactámico durante la preparación o las reacciones posteriores. Ejemplos de tales grupos son: bencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilo o trialkilsililo, por ejemplo, trimetilsililo.

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

El término "antagonista", tal y como se usa en la descripción de esta invención, se toma para indicar un antagonista total o parcial. Un compuesto que es un antagonista parcial en el receptor V_{1a} de vasopresina debe exhibir suficiente actividad antagonista como para inhibir los efectos de la vasopresina o un agonista de vasopresina a una dosis aceptable. Aunque puede ser útil un antagonista parcial de cualquier actividad intrínseca, se prefieren antagonistas parciales con un efecto antagonista de al menos aproximadamente el 50 % y se prefieren aún más antagonistas parciales con un efecto antagonista de al menos aproximadamente el 80 %. Los antagonistas totales del receptor V_{1a} de vasopresina son los más preferidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se prefieren ciertas clases de compuestos de la presente solicitud que tienen la fórmula I o la fórmula II. Las clases ilustrativas de tales compuestos se describen en los párrafos siguientes.

Una clase de compuestos que tienen fórmula I, donde:

(aa) A es R^6O^- ;

(ab) R^6 es alquilo C_1-C_6 ;

(ac) R^6 es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

(ad) A es un amino monosustituido de fórmula XNH^- ;

(ae) A es un amino disustituido que tiene la fórmula R^5XN^- ;

(af) A' es un amino monosustituido que tiene la fórmula $X'NH^-$;

(ag) A' es un amino disustituido que tiene la fórmula $R^5X'N^-$;

(ah) A' es R^6O^- ;

(ai) R^6 es alquilo C_1-C_6 ;

(aj) R^6 es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

(ak) X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

(al) X es $R^7R^8N^-$ (alquilo C_1-C_4);

(am) R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo;

(an) R^5 y X se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo;

(ao) el heterociclo está opcionalmente sustituido por un aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido, el primer heterociclo Y o cicloalquilo C_3-C_8 ;

(ap) R^2 es hidrógeno;

(aq) R^2 es alquilo C_1-C_6 ;

(ar) R^2 es alquilo C_1-C_2 ;

(as) R^3 es oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido;

(at) R^3 es oxazolidin-2-on-3-ilo 4,5-disustituido;

(au) R^3 es oxazolidin-4-on-3-ilo 2-sustituido;

(av) R^3 es imidazolidin-4-on-3-ilo 2-sustituido;

(aw) R^3 es imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2-disustituido;

(ax) R^3 es imidazolidin-2-on-1-ilo 5-sustituido;

(ay) R^3 es imidazolidin-4-on-1-ilo 4,5-disustituido;

(az) R^4 es 2-arilet-1-ilo opcionalmente sustituido;

(ba) R^4 es 2-arilet-1-ilo opcionalmente sustituido;

(bb) R^5 es bencilo;

(bc) X' es el heterociclo Y;

(bd) X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

(be) arilo es fenilo opcionalmente sustituido;

(bf) X' es $R^7R^8N^-$ (alquilo C_1-C_4);

(bg) X' es $R^7R^8N^-$;

(bh) R^7 es alquilo C_1-C_6 ;

(bi) R^8 es alquilo C_1-C_6 ;

(bj) R^7 y R^8 se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo;

(bk) R^7 y R^8 son iguales y son alquilo C_1-C_6 ;

(bl) R^5 y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar pirrolidinilo,

piperidinilo, piperazinilo; donde dicho pirrolidinilo, piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido por el segundo heterociclo Y' o por R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄);

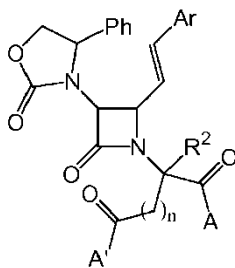
(bm) R⁵ y X' se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxil(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄), fenilo, fenil(alquilo C₁-C₄), fenil(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, furil(alquilo C₁-C₄), piridinil(alquilo C₁-C₄), tienil(alquilo C₁-C₄) o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄);

(bn) R⁵ y X' se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar piperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo opcionalmente sustituido, fenil(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, N-(alquilo C₁-C₅)acetamid-2-ilo, N-(cicloalquil C₃-C₈)acetamid-2-ilo, R⁷R⁸N-o (alcoxi C₁-C₄)carbonilo y

(bo) R⁵ y X' se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar homopiperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₄, fenilo o fenil(alquilo C₁-C₄).

15 Se entiende que las clases de compuestos descritas anteriormente se pueden combinar para formar clases ilustrativas adicionales. Un ejemplo de tal combinación de clases puede ser una clase de compuestos donde A es un amino monosustituido que tiene la fórmula XNH-, donde X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y A' es un amino disustituido que tiene la fórmula R⁵X'N-, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo, tal como piperidina, peperazina y similares. En la presente solicitud se contemplan combinaciones adicionales de las clases de compuestos descritas anteriormente.

Las clases ilustrativas de compuestos adicionales se describen mediante compuestos que tienen la fórmula III:



III

25 donde:

Ar es fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido;

R² es hidrógeno;

30 A es XNH-;

A' es XNH-;

A' es R⁵X'N-;

n es 0, 1 o 2;

X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y arilo es fenilo sustituido;

35 A' es R⁶O-;

R⁶ es alquilo C₁-C₆;

X' es R⁷R⁸N-;

X' es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

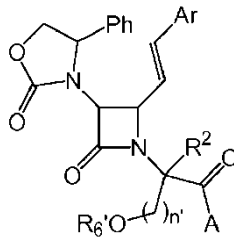
X' es el segundo heterociclo Y';

40 R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo; donde dicho piperidinilo, piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, el segundo heterociclo Y', aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄) o R⁷R⁸N-C(O)-(alquilo C₁-C₄);

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y

45 R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; donde dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₄.

50 Las clases ilustrativas de compuestos adicionales se describen mediante compuestos que tienen la fórmula IV:



IV

donde:

- 5 Ar es fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido;
 R² es hidrógeno;
 A es XNH-;
 n' es 1, 2 o 3;
- 10 X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y arilo es fenilo sustituido;
 R^{6'} es
 R^{8'} es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y
- 15 R^{7'} y R^{8'} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo; donde dicho piperazinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 por alquilo C₁-C₄.

Las Tablas 1-5 siguientes son ilustrativas de compuestos de referencia o compuestos que se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

20

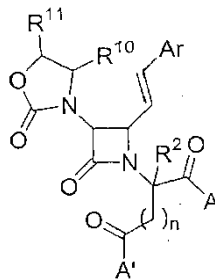
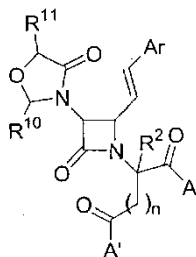


Tabla 1. Derivados del ácido 2-[3-(oxazolidin-2-on-3-il)azetidion-1-il]alcanodioico.

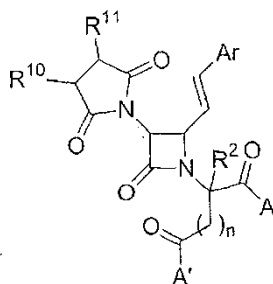
n	R ²	R ¹⁰	R ¹¹	A	A'	Ar
0	H	benzofur-2-ilo	3-yodofenilo	2-(piperidin-1-il)etilamino	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo,	fur-3-ilo
0	metilo	benzofur-7-ilo	4-fluorofenilo	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	4-(3-trifluorofenil)piperazin-1-ilo	pirrol-2-ilo
0	etilo	benzotien-5-ilo	4-cianofenilo	4-(fenietil)piperazin-1-ilo	4-(bencioxicarbonil)piperazin-1-ilo	pirrol-3-ilo
1	metilo	benzotien-3-ilo	fenilo	fur-2-ilmetilamino	4-[2-(2-hidroxiatoxi)etil]piperazin-1-ilo	piridin-2-ilo
1	H	tien-2-ilo	metoxicarbonilo	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	4-(3,4-metilenodioxi)etilpiperazin-1-ilo	piridin-4-ilo
1	H	naft-2-ilo	4-etilaminofenilo	4-(bencioxicarbonil)piperazin-1-ilo	4-fenilpiperazin-1-ilo	tiazol-2-ilo
2	metilo	3-feniprop-1-ilo	2-isobutoxicarbonilo	4-[2-(2-hidroxiatoxi)etil]piperazin-1-ilo	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazin-1-ilo	tiazol-4-ilo
2	etilo	2-fenet-1-ilo	2-metanosulfonilaminofenilo	4-bencilpiperazin-1-ilo	4-etilpiperazin-1-ilo	tiazol-5-ilo
2	metilo	3-isopropilbencilo	ciclohexilo	4-(3,4-metilenodioxi)etilpiperazin-1-ilo	2-(dimetilamino)etilamino	oxazol-2-ilo



donde R¹¹ es hidrógeno

5 Tabla 2. Derivados del ácido 2-[3-(oxazolidin-4-on-3-il)azetidion-1-il]alcanodioico.

n	R ²	R ¹⁰	A	A'	Ar
0	etilo	4-fluorobencilo	4-fenilpiperazin-1-ilo	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo	oxazol-4-ilo
0	H	bencilo	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazin-1-ilo	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo	oxazol-5-ilo
0	metilo	4-metoxifenilo	4-etilpiperazin-1-ilo	4-butilpiperazin-1-ilo	isoxazol-3-ilo
1	H	3-clorofenilo	2-(dimetilamino)etilamino	4-isopropilpiperazin-1-ilo	isoxazol-4-ilo
1	metilo	2-etilfenilo	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo	2-(piperidin-1-il)etilamino	isoxazol-5-ilo
1	etilo	fenilo	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo	4-(2-feniletil)piperazin-1-ilo	imidazol-2-ilo
1	metilo	ciclopropilo	4-butilpiperazin-1-ilo	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	imidazol-4-ilo
2	H	ciclobutilo	4-isopropilpiperazin-1-ilo	2-(piridin-2-il)etilamino	imidazol-5-ilo
2	H	ciclopentilo	4-piridilmetilamino	morfolin-4-ilamino	pirazol-3-ilo
2	H	ciclohexilo	3-(dimetilamino)propilamino	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo	pirazol-4-ilo



10 donde R¹⁰ es hidrógeno

Tabla 3. Derivados del ácido 2-[3-(succinimid-1-il)azetidion-1-il]alcanodioico.

n	R ²	R ¹¹	A	A'	Ar
0	H	naft-2-ilo	1-bencilpiperidin-4-ilamino	4-(3-trifluorofenil)piperazin-1-ilo	pirazol-5-ilo
0	etilo	propilo	N-bencil-2-(dimetilamino)etilamino	4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-ilo	pirimidin-2-

n	R ²	R ¹¹	A	A'	Ar
					ilo
0	metilo	3-cloronaft-1-ilo	3-piridilmetilamino	4-[2-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-ilo	pirimidin-4-ilo
1	etilo	etilo	4-(ciclohexil)piperazin-1-ilo	4-bencilpiperazin-1-ilo	pirimidin-5-ilo
1	H	6-metoxinaft-2-ilo	4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo	4-(3,4-metilenodioxibencil)piperazin-1-ilo	tiadiazol-3-ilo
1	metilo	metilo	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-ilo	4-fenilpiperazin-1-ilo	oxadiazol-3-ilo
1	H	5-aminonaft-1-ilo	4-(4- <i>terc</i> -butilbencil)piperazin-1-ilo	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazin-1-ilo	quinolin-2-ilo
2	metilo	etoxicarbonilo	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo	4-etilpiperazin-1-ilo	quinolin-3-ilo
2	etilo	isopropilo	4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo	2-(dimetilamino)etilamino	quinolin-4-ilo
2	metilo	<i>terc</i> -butoxicarbonilo	4-[2-(<i>N,N</i> -dipropilamino)etil]piperazin-1-ilo	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo	isoquinolin-1-ilo

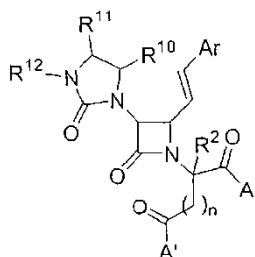
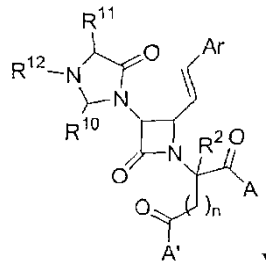


Tabla 4. Derivados del ácido 2-[3-(imidazol-2-on-1-il)azetidion-1-il]cancanodioico.

n	R ²	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	A	A'	Ar
0	H	3-nitrofenilo	propilo	terc-butoxicarbonilo	4-[3-(N,N-dietilamino)propil]piperazin-1-ilo	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo	naft-1-ilo
0	etilo	3-(tiobencil)prop-1-ilo	naft-1-ilo	benciloxicarbonilo	4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-ilo	4-butilpiperazin-1-ilo	naft-2-ilo
0	metilo	fenoxicarbonilo	etilo	H	4-[3-(pirrolidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo	4-isopropilpiperazin-1-ilo	2-fluorofenilo
1	metilo	met 2-metoxicarboniletilo	naft-2-ilo	4-isopropilbenciloxicarbonilo	4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo	4-piridilmetilamino	3-clorofenilo
1	etilo	4-metanosulfonilfenilo	metilo	3-metoxibenciloxicarbonilo	4-ciclopentilpiperazin-1-ilo	3-(dimetilamino)propilamino	4-bromofenilo
1	H	isopropilo	2-cloronaft-1-ilo	2-butoxibenciloxicarbonilo	4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo	1-bencilpiperidin-4-ilamino	2-metilfeni 1
1	etilo	3-aminofenilo	6-metoxinaft-2-ilo	3-clorobenciloxicarbonilo	4-[2-(ten-2-il)etil]piperazin-1-ilo	N-bencil-2-(dimetilamino)etilamino	3-isopropilfenilo
2	H	2-cianofenilo	isobutilo	3-fluoro-5-metoxibenciloxicarbonilo	4-(3-fenilpropil)piperazin-1-ilo	3-piridilmetilamino	2-propoxifenilo
2	metilo	3-metilbutilo	5-aminonaft-1-ilo	3-cianobenciloxicarbonilo	4-[2-(N,N-dietilamino)etil]piperazin-1-ilo	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo	3-metoxifenilo
2	H	4-hidroxifenilo	butilo	metilo	4-bencilhomopiperazin-1-ilo	4-(2-ciclohexil)etil]piperazin-1-ilo	2-etiltiofenilo

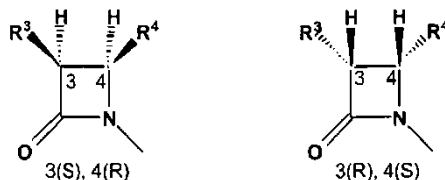


donde R¹¹ es hidrógeno.

Tabla 5. Derivados del ácido 2-[3-(imidazol-5-on-1-il)azetidion-1-il]alanodioico.

n	R ²	R ¹⁰	R ¹²	A	A'	Ar
0	metilo	2-fluoro-4-metoxifenilo	3-aminobenciloxicarbonilo	4-(bisfenilmetil)piperazin-1-ilo	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-ilo	4-metiltofenilo
0	etilo	3-etoxifenilo	2-hidroxibenciloxicarbonilo	3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino	4-(4- <i>tert</i> -butilbencil)piperazin-1-ilo	2-nitrofenilo
0	metilo	2-metilfenilo	3-etilaminobenciloxicarbonilo	(+)-3(S)-1-bencilpirrolidin-3-ilamino	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo	2-carboxifenilo
1	H	2-metoxifenilo	4-dimetilaminobenciloxicarbonilo	2-piridilmetilamino	4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo	3-carboxamidofenilo
1	H	3-etoxifenilo	metilo	4-etilpiperazin-1-ilo	4-[2-(diisopropilamino)etil]piperazin-1-ilo	2,3-difluorofenilo
1	H	3-isopropilfenilo	bencilo	2-(dimetilamino)etilamino	4-[3-(dietilamino)propil]piperazin-1-ilo	3,5-diclorofenilo
1	H	4-clorofenilo	isopropoxicarbonilo	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo	4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ilo	3-cloro-4-bromofenilo
2	etilo	2-cloro-4-bromofenilo	propoxicarbonilo	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo	4-[3-(pirrolidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo	5,6-dicloro-3-yodofenilo
2	H	2-etil-3-bromofenilo	etoxicarbonilo	4-butilpiperazin-1-ilo	4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo	2,4-dimetilfenilo
2	etilo	2-cloro-4-bromofenilo	metoxicarbonilo	4-isopropilpiperazin-1-ilo	4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ilo	3-metil-4-isopropoxifenilo

Los compuestos de la presente invención comprenden un núcleo azetidiona, núcleo que lleva carbonos asimétricos en las posiciones 3 y 4 tal y como se ilustra mediante las estructuras siguientes:



5

Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, existir en forma de diastereómeros únicos, mezclas de diastereómeros o en forma de una mezcla racémica; todas ellas son útiles y parte de la invención. Se prefiere que el núcleo de azetidiona de los compuestos de la invención exista en una forma diastereomérica única. Se prefiere aún más que el núcleo de azetidiona exista en forma del (3S,4R)-diastereómero.

10

Se entiende que, excepto cuando $A=A'$ y $n=0$, el carbono que lleva R^2 también es asimétrico. Asimismo, cuando R^3 es oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido, la posición 4 de ese anillo es asimétrica. Además, cuando R^3 es oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituido o imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituido, los carbonos 2 y 5 de esos anillos son asimétricos. Por último, cuando R^3 es succinimido y R^{14} o R^{15} son hidrógeno, el carbono que lleva el sustituyente que no es hidrógeno también es asimétrico. Aunque la presente invención contempla compuestos que poseen todas las combinaciones de pureza estereoquímica, se entiende que, en muchos casos, al menos uno de estos centros quirales descritos anteriormente puede estar presente en una configuración absoluta única.

15

Los compuestos de esta invención son útiles en métodos para antagonismo del receptor V_{1a} de vasopresina. Tal antagonismo es útil en el tratamiento de diversos trastornos que se han vinculado a este receptor en mamíferos. Se prefiere que el mamífero que se va a tratar mediante la administración de compuestos de esta invención sea humano.

20

Puesto que ciertos compuestos de esta invención son aminas, son básicos por naturaleza y, por consiguiente, reaccionan con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Como algunas de las aminas libres de los compuestos de esta invención son habitualmente aceites a temperatura ambiente, es preferible convertir las aminas libres en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables para una mayor facilidad de manipulación y administración, ya que estas últimas son habitualmente sólidas a temperatura ambiente. Los ácidos habitualmente empleados para formar tales sales son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Por tanto, ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido maleico o ácido fumárico.

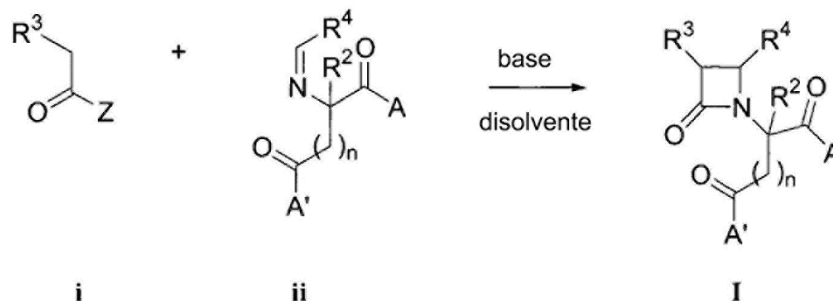
30

35

40

Los ésteres y las amidas del ácido 2-(azetidion-1-il)alcanodioico de fórmulas I y II se preparan mediante síntesis bien conocidas en la técnica. Tal y como se ha ilustrado para los compuestos de fórmula I, los ésteres del ácido 2-(azetidion-1-il)alcanodioico se pueden obtener mediante la cicloadición 2+2 de un derivado del ácido acético apropiadamente sustituido (i) y un éster de imina (ii) tal y como se describe en el Esquema sintético I, donde Z es un grupo saliente y el número entero n y los restos A, A', R^2 , R^3 y R^4 son tal y como se ha descrito previamente. El término "grupo saliente", tal y como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente, tal como halo, alcoxi, bezoiloxi y similares, presente en un átomo de carbono activado que puede ser sustituido por un nucleófilo. La química descrita en el Esquema sintético I es aplicable a iminas (ii) que llevan restos éster, tioéster o amida.

45

Esquema sintético I

La preparación de las iminas apropiadas (**ii**) y de la mayoría de los haluros o anhídridos de acetilo requeridos (**i**), así como el procedimiento de cicloadición, se describen de forma general en las Patentes de Estados Unidos N.º 4.665.171 y 4.751.299. La síntesis análoga de compuestos de fórmula **II** se puede conseguir mediante este procedimiento usando las iminas de aminoácidos alcoxi-sustituídos apropiadas.

Los compuestos de fórmulas **I** y **II** de la solicitud que requieren que R^3 sea oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituído o imidazolidin-2-on-3-ilo 1,4,5-trisustituído se preparan a partir del haluro o anhídrido de (oxazolidin-2-on-3-il 4-sustituído)- o (imidazolidin-2-on-3-il 1,4,5-trisustituído)acetilo correspondientes. El haluro o anhídrido de ácido está disponible a partir de una glicina apropiadamente sustituida. La glicina se convierte primero en el carbamato y después se reduce para proporcionar el alcohol correspondiente. A continuación, se cicla el alcohol a la oxazolidin-2-ona 4-sustituída, que posteriormente se N-alquila con un éster de ácido haloacético. El éster se hidroliza y el ácido resultante se convierte en el haluro o anhídrido de acetilo (**i**).

Los compuestos de la solicitud que requieren que R^3 sea oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituído o imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituído se preparan a partir de los cloruros o anhídridos de (oxazolidin-4-on-3-il 2,5-disustituído)- o (imidazolidin-4-on-3-il 1,2,5-trisustituído)acetilo correspondientes, respectivamente. La química para preparar estos reactivos se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 4.772.694. En resumen, la oxazolidinona o imidazolidinona requerida se obtiene a partir de un α -hidroxiácido o un α -aminoácido, respectivamente. Las imidazolonas se preparan convirtiendo el α -aminoácido, $(R^{11})\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, en una amida amino-prottegida y, a continuación, condensando la amida con un aldehído, $(R^{10})\text{-CHO}$, en presencia de un ácido para formar la imidazolidin-4-ona 3-prottegida, donde R^{10} y R^{11} son tal y como se han definido anteriormente. La posición 1 se puede funcionalizar con un reactivo apropiado para introducir R^{12} y la posición 3 desprottegida, donde R^{12} es tal y como se ha definido anteriormente. A continuación, el anillo de imidazolidin-4-ona se alquila con un éster de ácido haloacético, el éster desesterificado, y el ácido acético resultante se convierte en el haluro o anhídrido de ácido deseado (**i**). Las oxazolidinonas requeridas se preparan de una forma análoga a partir del α -hidroxiácido correspondiente, $(R^{11})\text{-CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$.

Los compuestos de la solicitud que requieren que R^3 sea succinimido se preparan a partir del haluro o anhídrido de 2-(succinimido)acetilo correspondiente. La química para preparar estos reactivos se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 4.734.498.

En resumen, estos reactivos se obtienen a partir de ácido tartárico o, cuando R^{10} o R^{11} son hidrógeno, a partir de ácido málico. El ácido tartárico se acila u O-alquila, el correspondiente ácido tartárico diacilado o di-O-alquilado se trata con un anhídrido de ácido para formar el anhídrido succínico y la reacción de este anhídrido succínico con un éster de glicina forma primero el éster de semiamida no cíclico que, continuación, se cicla al éster del ácido succinimidoacético 3,4-sustituído. El grupo éster se desesterifica y el ácido resultante se convierte en el haluro o anhídrido de ácido correspondiente (**i**). El haluro o anhídrido de succinimidoacetilo monosustituído se obtiene con ácido málico mediante formación de anhídrido succínico seguida de formación de succinimida tal y como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la solicitud que requieren que R^3 sea una amina N-sustituída o una urea N'-sustituída se pueden preparar a partir de los correspondientes análogos 3-amino protegidos por ftalimido. El grupo protector ftalimida se puede eliminar usando procedimientos convencionales, tales como mediante tratamiento con hidracina y similares.

Una vez liberada, la amina se puede alquilar con cualquiera de una variedad de haluros y sulfatos de alquilo y cicloalquilo, tales como yoduro de metilo, bromuro de isopropilo, sulfato de dietilo, bromuro de ciclopropilmetilo, yoduro de ciclopentilo y similares. Tales aminas también se pueden acilar con haluros de ácidos, anhídridos de

ácidos, isocianatos, isotiocianatos, tales como cloruro de acetilo, anhídrido propiónico, isocianato de metilo, isotiocianato de 3-trifluorometilfenilo y similares.

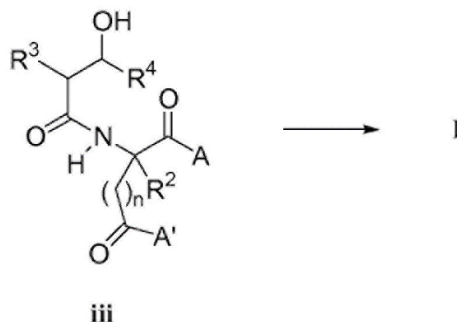
Las bases a usar en el Esquema sintético I incluyen, entre otras, aminas terciarias alifáticas, tales como trimetilamina y trietilamina, aminas terciarias cíclicas, tales como N-metilpiperidina y N-metilmorfolina, aminas aromáticas, tales como piridina y lutidina, y otras bases orgánicas tales como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

Los disolventes útiles para las reacciones descritas en el Esquema sintético I incluyen, entre otros, dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y N,N-dimetilformamida.

Como alternativa, los compuestos de fórmulas I y II se pueden preparar mediante ciclación N-C(4), tal y como se ilustra para los compuestos de fórmula I en el Esquema sintético II, mediante ciclación de β -hidroxiamidas **iii**, donde R^2 , R^3 , R^4 , A y A' son tal y como se han definido previamente, de acuerdo con el procedimiento de Townsend and Nguyen in J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 4582 y Miller and Mattingly in Tetra. 1983, 39, 2563.

La síntesis análoga de compuestos de fórmula II se puede conseguir mediante ciclación de β -hidroxiamidas de aminoácidos alcoxi-sustituídos.

Esquema sintético II

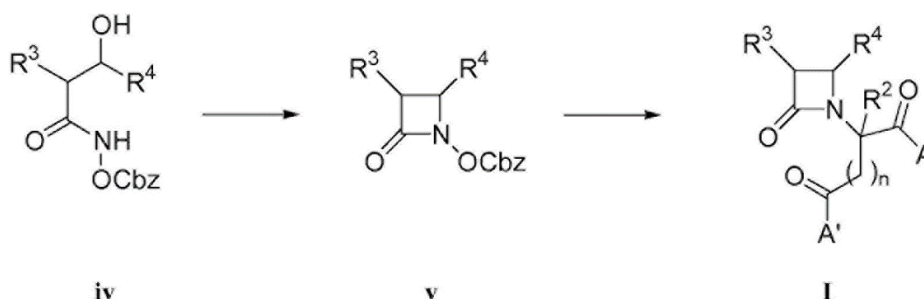


20

El anillo de azetidinona también se puede preparar en ausencia de los sustituyentes R^3 , R^4 o el resto de ácido N-alcanodioico o ácido alcoxialcanoico R^2 -sustituído, pero siempre que posea sustituyentes capaces de ser elaborados a través de la transformación química posterior a tales grupos descrita para los compuestos de fórmulas I y II. En general, las azetidinonas se pueden preparar mediante ciclación N-C(4), tal como la ciclación de acilhidroxamatos **iv** a productos intermedios de azetidinona **v**, tal y como se describe en el Esquema III, donde R^2 , R^3 , R^4 , A y A' son tal y como se han definido anteriormente, de acuerdo con el procedimiento de Mattingly et al. in J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3983 y Accts. Chem. Res. 1986, 19, 49. Se entiende que otros hidroxamatos, tales como alquilhidroxamatos, arilhidroxamatos y similares, son adecuados para llevar a cabo la ciclación.

25

Esquema sintético III



30

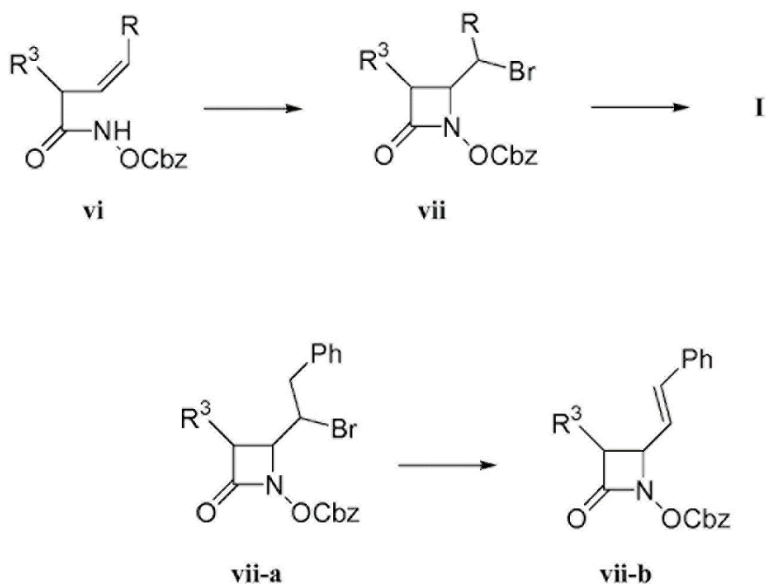
La transformación química posterior de la aciloxiazetidinona **v** para introducir, por ejemplo, un resto ácido alcanodioico R^2 -sustituído usando procedimientos convencionales proporcionará ilustrativamente compuestos de

fórmula I. La síntesis análoga de compuestos de fórmula II se puede conseguir mediante este procedimiento usando un ácido alcoxialcanoico R²-sustituido apropiado.

Se puede producir una ciclación alternativa para formar azetidionas como producto intermedio, que se pueden procesar adicionalmente a compuestos de fórmulas I y II, mediante ciclación oxidativa de acilhidroxamatos **vi** a azetidionas como producto intermedio **vii**, tal y como se ilustra en el Esquema sintético IV, donde R³ es tal y como se ha definido anteriormente, de acuerdo con el procedimiento de Rajendra and Miller en J. Org. Chem. 1987, 52, 4471 y Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5385. El grupo R del Esquema IV representa un resto alquilo o arilo seleccionado para proporcionar R⁴, tal y como se ha definido anteriormente, tras su transformación posterior. Por ejemplo, R puede ser el grupo PhCH₂-, como en **vii-a**, de tal forma que la eliminación oxidativa de HBr proporcionará el R⁴ deseado, un grupo estirilo, como en **vii-b**. Se entiende que el procesamiento de R a R⁴ no se realiza necesariamente inmediatamente después de la ciclación y se puede realizar oportunamente tras otras etapas de la síntesis de compuestos de fórmulas I y II. Además, se entiende las alternativas a los acilhidroxamatos mostradas, tales como alquilhidroxamatos, arilhidroxamatos y similares, son adecuadas para llevar a cabo la ciclación.

15

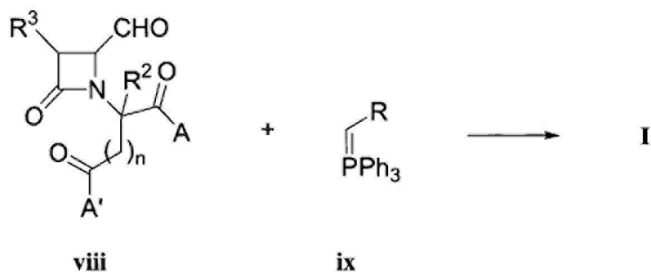
Esquema sintético IV



Otros productos intermedios útiles, tales como el azetidiona-4-carboxaldehído **viii** ilustrado en el Esquema sintético V para preparar, por ejemplo, compuestos de fórmula I, se pueden procesar adicionalmente a azetidionas 4-(R⁴)-sustituidas mediante una reacción de olefinación. El grupo R del Esquema V se selecciona de forma tal que, tras la olefinación con éxito del carboxaldehído, el grupo R-CHCH- resultante corresponda al resto alquilo o arilo R⁴ deseado, tal y como se ha definido anteriormente. Tales reacciones de olefinación se pueden conseguir mediante cualquiera de diversos procedimientos conocidos, tales como mediante olefinación de Wittig, olefinación de Peterson y similares. El Esquema sintético V ilustra la correspondiente olefinación de Wittig con fosforano **ix**. La síntesis análoga de compuestos de fórmula II se puede conseguir mediante este procedimiento usando un derivado de azetidiona-4-carboxaldehído alcoxi-sustituido.

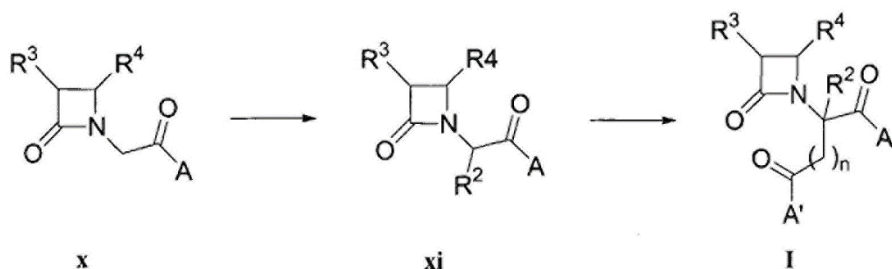
25

Esquema sintético V



También se pueden convertir otros productos intermedios útiles, tales como derivados de ácido azetidionilacético **x**, en compuestos de fórmulas **I** y **II**, tal y como se ilustra para la síntesis de compuestos de fórmula **I** en el Esquema sintético VI. La introducción de un resto R^2 y un derivado de ácido carboxílico $A'-C(O)-(CH_2)_n-$ para compuestos de fórmula **I**, o un derivado de ácido alcoxialcanoico $R^6O-(CH_2)_n-$ para compuestos de fórmula **II**, se puede conseguir mediante alquilación del anión de **x**, donde los números enteros n y n' , y los grupos R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , A y A' son tal y como se han definido anteriormente.

Esquema sintético VI



10

El derivado del ácido acético **x** se desprotona y posteriormente se alquila con un haluro de alquilo correspondiente a R^2-Z , donde Z es un grupo saliente, para proporcionar el producto intermedio **xi**. Ilustrativamente, el anión de **xi** se puede alquilar con un compuesto $Z'-(CH_2)_nCOA'$, donde Z' es un grupo saliente, para proporcionar compuestos de fórmula **I**. Se entiende que el orden de introducción del sustituyente R^2 , el derivado de ácido $-(CH_2)_nCOA'$ o el derivado de ácido alcoxialcanoico $-(CH_2)_nOR^6$ lo selecciona oportunamente el experto en la materia y tal orden de introducción puede ser diferente para cada compuesto de fórmula **I** o fórmula **II**.

Se trata una solución del ácido 2-(azetidin-2-on-1-il 3,4-sustituido)acético **x** o **xi** en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, dioxano o dietil éter, con una base no nucleofílica para generar el anión **x** o **xi**, respectivamente. Las bases adecuadas para esta transformación incluyen diisopropilamida de litio, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio. A continuación, el anión se somete a enfriamiento rápido por inmersión con un electrófilo apropiado para proporcionar los compuestos deseados. Los electrófilos ilustrativos representados por las fórmulas R^2-Z , $R^5X'N-C(O)-(CH_2)_n-Z$ o $R^6O-C(O)-(CH_2)_n-Z$ proporcionan los correspondientes compuestos **xi** o **I**, respectivamente. La síntesis análoga de compuestos de fórmula **II** se puede conseguir mediante este procedimiento usando un electrófilo representado por la fórmula $R^6O-(CH_2)_n-Z$.

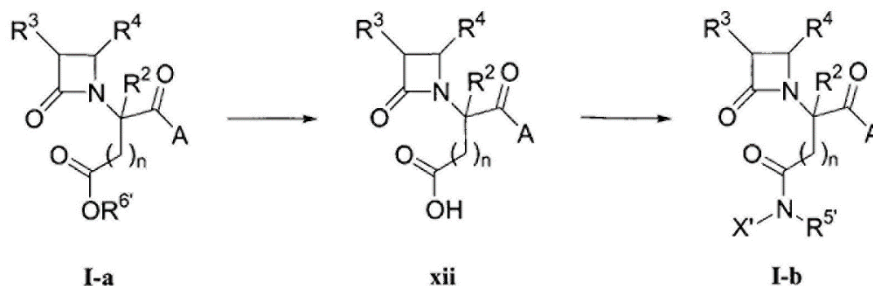
Tal y como se ha comentado anteriormente, los compuestos preparados tal y como se describe en los Esquemas sintéticos **I**, **II**, **III**, **IV**, **V** y **VI** pueden ser diastereómeros puros, mezclas de diastereómeros o racematos. La composición estereoquímica real del compuesto la dictarán las condiciones de reacción específicas, la combinación de sustituyentes y la estereoquímica de los reactivos empleados. Se entiende que las mezclas diastereoméricas se pueden preparar mediante cromatografía o cristalización fraccional para proporcionar diastereómeros sencillos, si se desea. Concretamente, las reacciones descritas en los Esquemas sintéticos **II**, **IV** y **VI** crean un nuevo centro quiral en el carbono que lleva R^2 , excepto cuando $n = 0$ y $A = A'$.

35

Los compuestos de fórmula **I** que son semiésteres del ácido 2-(azetidin-2-on-1-il 3,4-disustituido)alcanodioico, tales

- como compuestos **I-a** donde A' es R^{6'}O-, a la vez que son agentes útiles para el receptor V_{1a} de vasopresina por derecho propio, también se pueden convertir en los correspondientes ácidos semicarboxílicos **xii**, donde el número entero n y los grupos R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A y X' son tal y como se han definido previamente, tal y como se ilustra en el Esquema sintético VII. Estos productos intermedios son útiles para la preparación de otros compuestos de la invención, tales como **I-b** donde A' es R⁵X'N-. Se entiende que la transformación ilustrada en el Esquema sintético VII es igualmente aplicable para la preparación de compuestos **I** donde A' es X'NH- o donde se desea un R^{6'}O- diferente.

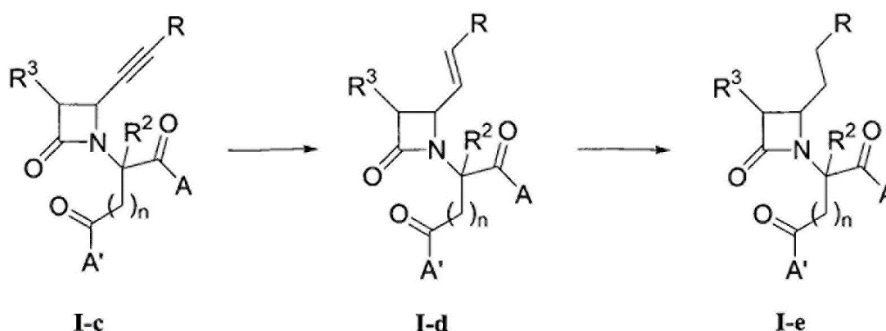
Esquema sintético VII



- 10 El ácido carboxílico requerido **xii** se puede preparar a partir del éster correspondiente a través de saponificación en condiciones estándar mediante tratamiento con hidróxido seguido de protonación del anión carboxilato resultante. Cuando R^{6'} es terc-butilo, el éster **I-a** se puede desalquilar mediante tratamiento con ácido trifluoroacético. Cuando R^{6'} es bencilo, el éster **I-a** se puede desalquilar mediante sometimiento a condiciones de hidrogenólisis suaves o mediante reacción con sodio o litio elementales en amoníaco líquido. Por último, cuando R^{6'} es 2-(trimetilsilil)etilo, el éster **I-a** se puede desproteger y convertir en el ácido **xii** correspondiente mediante tratamiento con una fuente de ion fluoruro, tal como fluoruro de tetrabutilamonio. La elección de las condiciones depende de la naturaleza del resto R^{6'} y la compatibilidad de otra funcionalidad de la molécula con las condiciones de reacción.
- 20 El ácido carboxílico **xii** se convierte en la amida **I-b** correspondiente en condiciones estándar bien reconocidas en la técnica. El ácido se puede convertir primero en el haluro de ácido correspondiente, preferiblemente el cloruro o fluoruro, seguido de tratamiento con una amina primaria o secundaria apropiada para proporcionar la amida correspondiente. Como alternativa, el ácido se puede convertir en un anhídrido mixto en condiciones estándar. Habitualmente, esto se consigue tratando primero el ácido carboxílico con una amina, tal como trietilamina, para proporcionar el anión carboxilato correspondiente. A continuación, se hace reaccionar este carboxilato con un haloformiato adecuado, por ejemplo cloroformiato de bencilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, para proporcionar el anhídrido mixto correspondiente. A continuación, este anhídrido se puede tratar con una amina primaria o secundaria apropiada para proporcionar la amida deseada. Por último, el ácido carboxílico se puede tratar con un reactivo de acoplamiento peptídico habitual, tal como N,N'-carbonyldiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), seguido de la amina apropiada de fórmula R⁵XNH. Una forma de EDC compatible con polímeros se ha descrito en Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993), y es muy útil para la preparación de los compuestos de la presente invención. Se entiende que la sustitución de una amina apropiada por un alcohol apropiado en el esquema sintético presentado anteriormente proporcionará los ésteres de la solicitud, p. ej., análogos de **I-a** con un éster R^{6'}O- diferente.
- 35 Como alternativa, el ácido carboxílico se puede convertir en el éster terc-butílico correspondiente mediante tratamiento del ácido con un catalizador ácido, tal como ácido sulfúrico concentrado y similares, y con isobutileno en un disolvente adecuado, tal como dioxano y similares. La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo presión en un recipiente apropiado, tal como una botella a presión y similares. Son habituales tiempos de reacción de aproximadamente 18 horas. El éster deseado se puede aislar de la capa orgánica tras dividir la mezcla de reacción entre un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo y similares, y una capa acuosa básica, tal como hidróxido de sodio 1 N y similares.
- 45 Se entiende que la transformación ilustrada en el Esquema sintético VII también se puede usar para convertir, de forma similar, el semiéster **I** donde A es R^{6'}O- en el ácido correspondiente y, posteriormente, en derivados **I** donde A es XNH-, R⁵XN- o un R^{6'}O- diferente. Por último, se entiende que la transformación del Esquema sintético VII también se puede usar para convertir de forma análoga los ésteres de fórmula **II**, donde A es R^{6'}O-, en los ácidos correspondientes y, posteriormente, en derivados de fórmula **II** donde A es XNH-, R⁵XN- o un R^{6'}O- diferente.

Los compuestos de fórmulas I y II en los que R⁴ incluye un espaciador etenilo o etinilo, tales como, por ejemplo, compuestos I-c e I-d, respectivamente, se pueden convertir en los derivados de ariletilo correspondientes, compuestos I-e, mediante reducción, tal y como se ilustra para los compuestos de fórmula I en el Esquema sintético VIII. La conversión se consigue mediante hidrogenación catalítica y otras reducciones similares, donde el número entero n y los grupos R², R³, A y A' son tal y como se han definido previamente. Los compuestos de fórmula II correspondientes también se pueden convertir a partir de precursores de etino y eteno de forma análoga. El resto R representado en el Esquema VIII se elige de tal forma que el sustituyente R-CC-, R-CHCH- o R-CH₂CH₂- corresponde al R⁴ deseado de fórmulas I o II tal y como se ha definido anteriormente.

Esquema sintético VIII

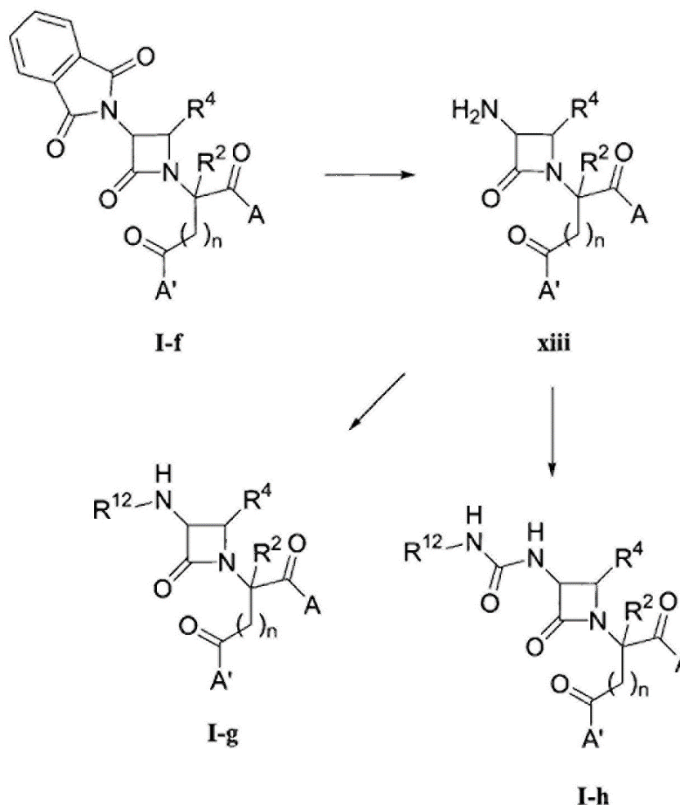


La hidrogenación del triple o doble enlace avanza fácilmente sobre un catalizador de metal precioso, tal como paladio sobre carbón. El disolvente de hidrogenación puede consistir en un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, tetrahidrofurano o un sistema mixto de disolventes de tetrahidrofurano y acetato de etilo. La hidrogenación se puede realizar a una presión inicial de hidrógeno de aproximadamente 20-80 p.s.i., preferiblemente de aproximadamente 50-60 p.s.i., a una temperatura de aproximadamente 0-60 °C, preferentemente comprendida en el intervalo de temperatura ambiente a aproximadamente 40 °C, durante de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 días.

Como alternativa, el espaciador etinilo del compuesto I-c se puede reducir selectivamente al espaciador etenilo del compuesto I-d usando catalizadores envenenados, tales como Pd sobre BaSO₄, catalizador de Lindlar y similares. Se entiende que la geometría del doble enlace Z o E del compuesto I-d se puede obtener, ventajosamente, mediante la elección apropiada de las condiciones de reacción. La síntesis análoga de compuestos de fórmula II se puede conseguir mediante este procedimiento.

Los compuestos de fórmula I y II en los que R³ es ftalimido se tratan oportunamente con hidrazina o un derivado de hidrazina, por ejemplo, metilhidrazina, para preparar los derivados de ácido 2-(azetidin-2-on-1-il 3-amino-4-sustituido)alcanodioico **xiii** correspondientes, tal y como se ilustra en el Esquema sintético IX para compuestos de fórmula I, donde el número entero n y los grupos R², R⁴, R¹², A y A' son tal y como se han definido previamente. A continuación, este compuesto se puede tratar con un agente alquilante o acilante apropiado para preparar las aminas o amidas I-g correspondientes o, de forma alternativa, los productos intermedios **xiii** se pueden tratar con un isocianato apropiado para preparar las ureas I-h correspondientes.

Esquema sintético IX



Las ureas **I-h** se preparan tratando una solución de la amina **xiii** apropiada en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o diclorometano, con un isocianato apropiado, R^{12}NCO . Si es necesario, se emplea un exceso del isocianato para garantizar la reacción completa de la amina de partida. Las reacciones se realizan de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45 °C, durante de aproximadamente tres horas a aproximadamente tres días. Habitualmente, el producto se puede aislar lavando la reacción con agua y concentrando los componentes orgánicos restantes a presión reducida. Sin embargo, cuando se ha usado un exceso de isocianato, se puede añadir oportunamente una amina primaria o secundaria unida a polímero, tal como un poliestireno aminometilado, para facilitar la eliminación del reactivo en exceso. El aislamiento de productos procedentes de reacciones en las que se ha usado un reactivo unido a polímero se simplifica enormemente, solo es necesaria la filtración de la mezcla de reacción y, a continuación, la concentración del filtrado a presión reducida.

Las aminas y amidas sustituidas **I-g** se preparan tratando una solución de la amina **xiii** apropiada en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o diclorometano, con un agente acilante o alquilante apropiado, $\text{R}^{12}\text{-C(O)Z}$ o $\text{R}^{12}\text{-Z}$, respectivamente. Si es necesario, se emplea un exceso del agente acilante o alquilante para garantizar la reacción completa de la amina de partida. Las reacciones se realizan de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 45 °C, durante de aproximadamente tres horas a aproximadamente tres días. Habitualmente, el producto se puede aislar lavando la reacción con agua y concentrando los componentes orgánicos restantes a presión reducida. Sin embargo, cuando se ha usado un exceso del agente acilante o alquilante, se puede añadir oportunamente una amina primaria o secundaria unida a polímero, tal como un poliestireno aminometilado, para facilitar la eliminación del reactivo en exceso. El aislamiento de productos procedentes de reacciones en las que se ha usado un reactivo unido a polímero se simplifica enormemente, solo es necesaria la filtración de la mezcla de reacción y, a continuación, la concentración del filtrado a presión reducida. La síntesis análoga de compuestos de fórmula **II** se puede conseguir mediante este procedimiento.

Las siguientes preparaciones, ejemplos y ejemplos de referencia ilustran adicionalmente la síntesis de los compuestos de esta invención y no pretenden limitar el alcance de la invención en forma alguna. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan a temperatura ambiente y todas las evaporaciones se realizan

bajo vacío. Todos los compuestos descritos a continuación se caracterizaron mediante técnicas analíticas estándar, que incluyen espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN ¹H) y análisis por espectrometría de masas (EM).

5 **Ejemplo 1. (Referencia) Cloruro de (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo.**

Se trató una solución de 1,0 equivalente de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (Evans, Patente de Estados Unidos 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 del ácido acético) dando como resultado
10 una enérgica liberación de gas. Tras 45 minutos, la liberación de gas había cesado por completo y se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino tras secado durante 2 h bajo vacío.

15 **Ejemplo 2. Procedimiento general para la formación de amida a partir de un derivado de éster activado.**

15 **α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico.**

Se trató una solución de ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico β-*t*-butil éster α-N-hidroxisuccinimida éster (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. Una vez que se completó la reacción (TLC, 60:40 hexanos/acetato de etilo), se evaporó la
20 mezcla y el aceite resultante se dividió entre diclorometano y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se evaporó para dar 2,23 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de 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-
25 7,34 (m, 5H); 7,39-7,43 (m, 2H); 7,48-7,52 (m, 2H).

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

30 **Ejemplo 3. (Referencia) α-[4-(2-feniletal)]piperazinamida del éster β-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico.**

El ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico β-*t*-butil éster α-N-hidroxisuccinimida éster (5,0 g, 12 mmol, Advanced
35 ChemTech) y 2,27 mL de 4-(feniletal)piperazina (11,9 mmol) dieron 5,89 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; 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).

40 **Ejemplo 4. (Referencia) α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico.**

El ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico β-*t*-butil éster α-N-hidroxisuccinimida éster (4,83 g, 11,1 mmol, Advanced
45 ChemTech) y 1,63 mL de 3-(trifluorometil)bencilamina (11,4 mmol) dieron 5,41 g (98 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; 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).

50 **Ejemplo 5. (Referencia) α-[4-(2-feniletal)]piperazinamida del éster γ-*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico.**

El ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico γ-*t*-butil éster α-N-hidroxisuccinimida éster (5,0 g, 12 mmol, Advanced
55 ChemTech) y 2,19 mL de 4-(feniletal)piperazina (11,5 mmol) dieron 5,87 g del compuesto del título en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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 (s, 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. (Referencia) 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
60 acetato de *t*-butilo (3 mL) y ácido sulfúrico concentrado (40 µL) en un matraz sellado a 0 °C. Una vez que se

completó la reacción (TLC), esta se sometió a enfriamiento rápido por inmersión con diclorometano (10 mL) y bicarbonato potásico acuoso saturado (15 mL). La capa orgánica se lavó con agua destilada y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de separación rápida (flash) (98:2 diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,292 g, 77 %); RMN ¹H (CDCl₃) 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. (Referencia) Éster *t*-butílico de *O*-(bencil)-D-serina.

10 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. La mezcla resultante se lavó dos veces con un tampón fosfato (pH = 5,5), una vez con bicarbonato potásico acuoso saturado y se evaporó para dar 0,329 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; RMN ¹H (CD₃OD) 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).

15

Ejemplo 6. Procedimiento general para la formación de amida a partir de un ácido carboxílico.

***α*-(3-trifluorometil)bencilamida del éster *β*-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-D-aspártico.**

20 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 mediante adición secuencial 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. Tras al menos 12 horas a temperatura ambiente o hasta que la reacción se completó tal y como se determinó mediante cromatografía en capa fina (eluyente 95:5 diclorometano/metanol), se lavó secuencialmente la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con agua destilada. La capa orgánica se evaporó para dar 1,41 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

30

(Referencia) Los Ejemplos 7 y 7A-7E se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción 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.

35 Ejemplo 7. (Referencia) *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 dieron 1,67 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7 en forma de un sólido blanquecino.

40

Ejemplo 7A. (Referencia) *γ*-(4-ciclohexil)piperazinamida del éster *α*-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-L-glutámico.

45 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-ciclohexilpiperazina dieron 1,93 g (98 %) del Ejemplo 7A en forma de un sólido blanquecino; 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).

50 Ejemplo 7B. (Referencia) *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 dieron 0,365 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 7B en forma de un sólido blanquecino; 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).

55

Ejemplo 7C. (Referencia) *α*-[(S)-*α*-metilbencil]amida del éster *β*-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-D-aspártico.

60

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 dieron 0,281 g (90 %) del Ejemplo 7C en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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. (Referencia) α -[(R)- α -metilbencil]amida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico.

10 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 dieron 0,281 g (90 %) del Ejemplo 7D en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

15 Ejemplo 7E. (Referencia) 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 dieron 0,287 g (65 %) del Ejemplo 7E en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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 8. Procedimiento general para la hidrogenación de una benciloxicarbonilamina.

25 α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspártico.

Se mantuvo 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 carbón activado, 0,642 g) en 30 mL de metanol en atmósfera de hidrógeno hasta conversión completa tal y como se determinó mediante cromatografía en capa fina (eluyente 95:5 diclorometano/metanol) Se filtró la reacción para eliminar el paladio sobre carbón y se evaporó el filtrado para dar 1,52 g (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

(Referencia) Los Ejemplos 9-13 y 13A-13E se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, con la excepción de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico se sustituyó por el derivado de aminoácido apropiado. Ejemplo 9. (Referencia) α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida del éster β -*t*-butílico del ácido L-aspártico.

La α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspártico (5,89 g, 11,9 mmol) dio 4,24 g (98 %) del Ejemplo 9 en forma de un aceite blanquecino; 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).

45 Ejemplo 10. (Referencia) α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido D-aspártico.

La α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico (1,41 g, 2,93 mmol) dio 0,973 g (96 %) del Ejemplo 10 en forma de un aceite blanquecino; 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).

Ejemplo 11. (Referencia) 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) dio 3,94 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 11 en forma de un aceite blanquecino; 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).

Ejemplo 12. (Referencia) α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido L-glutámico.

60 La α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida del éster γ -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-L-glutámico (5,86 g, 11,50

mmol) dio 4,28 g (99 %) del Ejemplo 12 en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Ejemplo 13. (Referencia) α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico del ácido D-glutámico.

5

La α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-glutámico (1,667 g, 3,37 mmol) dio 1,15 g (94 %) del Ejemplo 13 en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

10 Ejemplo 13A. (Referencia) γ-(4-ciclohexil)piperazinamida del éster α-*t*-butílico del ácido L-glutámico.

La γ-(4-ciclohexil)piperazinamida del éster α-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-L-glutámico (1,93 g, 3,96 mmol) dio 1,30 g (93 %) del Ejemplo 13A en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Ejemplo 13B. (Referencia) α-(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido D-aspártico.

La α-(2-fluoro-3-trifluorometil)bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspártico (0,36 g, 0,72 mmol) dio 0,256 g (92 %) del Ejemplo 13B en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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. (Referencia) α-[(S)-α-metil]bencilamida del éster β-*t*-butílico del ácido D-aspártico.

25

La α-[(S)-α-metilbencil]amida del éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspártico (0,275 g, 0,65 mmol) dio 0,17 g (90 %) del Ejemplo 13C en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

30

Ejemplo 13D. (Referencia) α-[(R)-α-metilbencil]amida del éster β-*t*-butílico del ácido D-aspártico.

La α-[(R)-α-metilbencil]amida del éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspártico (0,273 g, 0,64 mmol) dio 0,187 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 13D en forma de un aceite blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) 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).

35

Ejemplo 13E. (Referencia) α-[*N*-metil-*N*-(3-trifluorometilbencil)] amida del éster β-*t*-butílico del ácido D-aspártico.

40

La α-[*N*-metil-*N*-(3-trifluorometilbencil)]amida del éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspártico (0,282 g, 0,57 mmol) dio 0,195 g (95 %) del Ejemplo 13E en forma de un aceite blanquecino.

45 Ejemplo 14. Procedimiento general para la formación de una 2-azetidiona a partir de una imina y un clorhidrato de acetilo.

Etapa 1: Procedimiento general para la formación de una imina a partir de un derivado de aminoácido.

Se trata una solución de 1 equivalente de un éster o una amida de α-aminoácido en diclorometano secuencialmente con 1 equivalente de un aldehído apropiado y un agente desecante, tal como sulfato de magnesio o gel de sílice, en una cantidad de aproximadamente 2 gramos de agente desecante por gramo de éster o amida de α-aminoácido de partida. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se consumen todos los reactivos, tal y como se mide mediante cromatografía en capa fina. Habitualmente, las reacciones se completan en un máximo de una hora. A continuación, se filtra la mezcla de reacción, se lava la torta con diclorometano y se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar la imina deseada que se usa como está en la etapa posterior.

55

Etapa 2: Procedimiento general para la cicloadición 2+2 de una imina y un cloruro de acetilo.

Se enfría una solución de la imina en diclorometano (10 mL de diclorometano/1 gramo de imina) a 0 °C. Se añaden a esta solución enfriada 1,5 equivalentes de una amina apropiada, habitualmente trietilamina, seguidos de adición

60

gota a gota de una solución de 1,1 equivalentes de un cloruro de acetilo apropiado en diclorometano, tal y como la descrita en el Ejemplo 1 (10 mL diclorometano/1 g de cloruro de acetilo apropiado). Se permite que la reacción se caliente a temperatura ambiente durante 1 h y, a continuación, se somete a enfriamiento por inmersión mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla resultante se divide entre agua y diclorometano. Se separan las capas y la capa orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se puede usar directamente para reacciones posteriores o purificar mediante cromatografía o mediante cristalización a partir de un sistema de disolventes apropiado, si se desea.

10

Ejemplo 15. (Referencia) [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-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) éster *tert*-butílico de glicina y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 5,5 g (30 %) del Ejemplo 15 en forma de cristales incoloros (recristalizados, *n*-clorobutano); p.f. 194-195 °C.

15

Ejemplo 16. Procedimiento general para la acilación de un (azetidín-2-on-1-il)acetato.

Se enfría una solución de (azetidín-2-on-1-il)acetato en tetrahidrofurano (0,22 M en azetidínona) a -78 °C y está con bis(trimetilsilil)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 azetidínona, la reacción se somete a enfriamiento rápido por inmersión con cloruro amónico acuoso saturado y se divide entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado.

La capa orgánica resultante se seca (sulfato de magnesio) y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice con un eluyente apropiado, tal como 3:2 hexano/acetato de etilo.

20

25

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

30

Usando el procedimiento del Ejemplo 16, se acilan 9,0 g (20 mmol) del Ejemplo 15 con 4,2 g (20 mmol) de tricloroetilcloroformiato para dar 7,0 g (56 %) del Ejemplo 17; p.f. 176-178 °C.

Ejemplo 18. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(RS)-(terc-butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

35

Se calienta a reflujo una solución de 0,20 g (0,32 mmol) del Ejemplo 17 y 52 µL (0,36 mmol) de (3-trifluorometilbencil)amina en THF. Tras su conversión completa (TLC), se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo (cloroformo/hexano) para dar 0,17 g (82 %) del Ejemplo 18 en forma de un sólido blanco; p.f. 182-184 °C.

40

(Referencia) Los ejemplos 19-25 y 25A-25H se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14, donde el derivado de aminoácido y el aldehído apropiados se usaron en la Etapa 1 y el cloruro de acetilo apropiado se usó en la Etapa 2.

Ejemplo 19. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

45

Se combinó 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 clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 2,94 g de un aceite marrón-naranja que dio, tras su purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo), 2,06 g (70 %) del Ejemplo 19 en forma de 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).

50

55

Ejemplo 20. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se combinó la imina preparada a partir de 3,94 g (10,93 mmol) de α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico

60

del ácido L-glutámico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 5,53 g (75 %) del Ejemplo 20 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); 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); 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. (Referencia) N-[4-(2-feniletíl)]piperazinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

10

Se combinó la imina preparada a partir de 4,20 g (11,6 mmol) de α-[4-(2-feniletíl)]piperazinamida del éster β-*t*-butílico del ácido L-aspartico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 4,37 g (55 %) del Ejemplo 21 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (50:50 hexanos/acetato de etilo); 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 Hz, J = 15,9 Hz, 1H); 6,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 7,18-7,42 (m, 15H).

Ejemplo 22. (Referencia) N-[4-(2-feniletíl)]piperazinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletíl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

20

Se combinó la imina preparada a partir de 2,54 g (6,75 mmol) de α-[4-(2-feniletíl)]piperazinamida del éster γ-*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 3,55 g (76 %) del Ejemplo 22 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (50:50 hexanos/acetato de etilo); 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, 15H).

Ejemplo 23. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

30

Se combinó 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-aspartico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 1,53 g (82 %) del Ejemplo 23 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); 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).

Ejemplo 24. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(terc-butoxicarboniletíl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

40

Se combinó la imina preparada a partir de 1,15 g (3,20 mmol) de α-(3-trifluorometil)bencilamida del éster γ-*t*-butílico del ácido D-glutámico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 1,84 g (85 %) del Ejemplo 24 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); 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. (Referencia) N-(4-ciclohexil)piperazinamida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarboniletíl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

50

Se combinó la imina preparada a partir de 2,58 g (5,94 mmol) de α-(4-ciclohexil)]piperazinamida del éster γ-*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 3,27 g (94 %) del Ejemplo 25 tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (95:5 diclorometano/metanol); 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).

60

Ejemplo 25A. (Referencia) 2(S)-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-ilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de *tert*-butilo.

5 Se combinó la imina preparada a partir de 1,282 g (3,63 mmol) de γ -(4-ciclohexil)piperazinamida del éster α -*t*-butílico del ácido L-glutámico y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 1,946 g (80 %) del Ejemplo 25A tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (50:50 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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, 10H); 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. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

15 Se combinó 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 con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,287 g (60 %) del Ejemplo 25B tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

30 Se combinó 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 con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,219 g (63 %) del Ejemplo 25C tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

40 Se combinó 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 con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,25 g (64 %) del Ejemplo 25D tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 25E. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

50 Se combinó 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 con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,253 g (69 %) del Ejemplo 25E tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 25F. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(terc-butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-cloroestir-2-il)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se combinó 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 con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,708 g (22 %) del Ejemplo 25F tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 25G. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se combinó 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-aspartico y 2'-metoxicinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,402 g (59 %) del Ejemplo 25G tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (70:30 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 25H. (Referencia) 2(R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de terc-butilo.

Se combinó la imina preparada a partir de 0,329 g (1,31 mmol) de éster *t*-butílico de α -(bencil)-D-serina y cinamaldehído con clorhidrato de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1) para dar 0,543 g (73 %) del Ejemplo 25H tras purificación por cromatografía en columna de separación rápida (flash) (90:10 hexanos/acetato de etilo); RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 26. Procedimiento general para la hidrólisis de un éster terc-butílico.

Se agita una solución de derivado de éster *terc*-butílico en ácido fórmico, habitualmente 1 g en 10 mL, a temperatura ambiente hasta que no se detecta más éster mediante cromatografía en capa fina (95 % de diclorometano/5 % de metanol), siendo un tiempo habitual de reacción de alrededor de 3 horas. Se evapora el ácido fórmico a presión reducida; el residuo sólido resultante se divide entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se evapora para dar un sólido blanquecino que se puede usar directamente para reacciones posteriores o recristalizar a partir de un sistema de disolventes adecuado, si se desea.

(Referencia) Los Ejemplos 27-34 y 34A-34H se preparan a partir del éster *terc*-butílico apropiado de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 26.

Ejemplo 27. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R,S)-(carboxi)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 18 (0,30 g, 0,46 mmol) para dar 0,27 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 27 en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 28. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 19 (1,72 g, 2,59 mmol) para dar 1,57 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 28 en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

Ejemplo 29. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 20 (4,97 g, 7,34 mmol) para dar 4,43 g (97 %) del Ejemplo 29 en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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); 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. (Referencia) N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida del ácido 2(S)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 21 (1,88 g, 2,78 mmol) para dar 1,02 g (60 %) del Ejemplo 30 en forma de un sólido blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,63 (dd, J = 6,0 Hz, J = 16,5 Hz, 1H); 2,75-2,85 (m, 1H); 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); 10 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. (Referencia) N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

15 Se hidrolizó el Ejemplo 22 (0,383 g, 0,55 mmol) para dar 0,352 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 31 en forma de un sólido blanquecino; 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); 7,19-20 7,42 (m, 15H); 8,80 (brs, 1H).

Ejemplo 32. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

25 Se hidrolizó el Ejemplo 23 (1,51 g, 2,27 mmol) para dar 1,38 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 32 en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 33. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

30 Se hidrolizó el Ejemplo 24 (0,604 g, 0,89 mmol) para dar 0,554 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 33 en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 34. (Referencia) N-(4-ciclohexil)piperazinamida del ácido 2(S)-(carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 25 (0,537 g, 0,80 mmol) para dar 0,492 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34 en forma de un sólido blanquecino; 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).

Ejemplo 34A. (Referencia) Ácido 2(S)-(2-(4-ciclohexilpiperazin-1-ilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

Se hidrolizó el Ejemplo 25A (0,787 g, 1,28 mmol) para dar 0,665 g (92 %) del Ejemplo 34A en forma de un sólido blanquecino; 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); 3,48-50 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).

Ejemplo 34B. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

55 Se hidrolizó el Ejemplo 25B (0,26 g, 0,38 mmol) para dar 0,238 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34B en forma de un sólido blanquecino; 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).

60

Ejemplo 34C. (Referencia) N-[(S)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

5 Se hidrolizó el Ejemplo 25C (0,215 g, 0,35 mmol) para dar 0,195 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34C en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

10

Ejemplo 34D. (Referencia) N-[(R)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-(carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

15 Se hidrolizó el Ejemplo 25D (0,22 g, 0,35 mmol) para dar 0,20 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34D en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

20 Ejemplo 34E. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

25 Se hidrolizó el Ejemplo 25E (0,253 g, 0,37 mmol) para dar 0,232 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34E en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

30

Se hidrolizó el Ejemplo 25F (0,707 g, 0,99 mmol) para dar 0,648 g (99 %) del Ejemplo 34F en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

35 Ejemplo 34G. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

40 Se hidrolizó el Ejemplo 25G (0,268 g, 0,39 mmol) para dar 0,242 g (98 %) del Ejemplo 34G en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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. (Referencia) Ácido 2(R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

45

50 Se hidrolizó el Ejemplo 25H (0,16 g, 0,28 mmol) para dar 0,144 g (rendimiento cuantitativo) del Ejemplo 34H en forma de un sólido blanquecino; RMN ^1H (CDCl_3) 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).

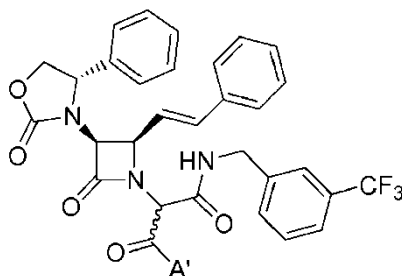
Ejemplo 35. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(S)-[4-(2-feniletíl)piperazin-1-il-carboniletíl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

55 Se preparó el compuesto del título usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -t-butilico del ácido N-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el ácido carboxílico del Ejemplo 29 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(2-feniletíl)piperazina; RMN ^1H (CDCl_3) 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,

60

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.

5 Los Ejemplos 36-42 y 42A, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 6, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 27 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

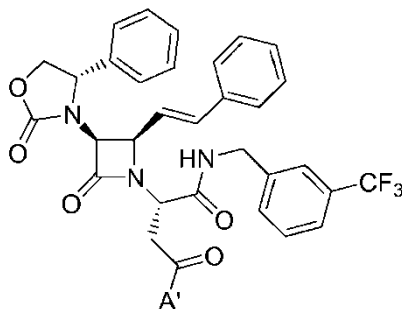


10

Tabla 6.

Ejemplo	A'
36 (Referencia)	2-(piperidin-1-il)etilamino
37	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
38 (Referencia)	4-(2-feniletil)piperazin-1-ilo
39	1-bencilpiperidin-4-ilamino
40 (Referencia)	4-butilpiperazin-1-ilo
41 (Referencia)	4-isopropilpiperazin-1-ilo
42 (Referencia)	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo
42A	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo

15 Los Ejemplos 43-86 y 86A, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 7, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 28 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.



20 Tabla 7.

Ejemplo	A'
43 (Referencia)	2-(piperidin-1-il)etilamino
44	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
45 (Referencia)	4-(feniletil)piperazin-1-ilo

ES 2 666 188 T3

Ejemplo	A'
46 (Referencia)	fur-2-ilmetilamino
47 (Referencia)	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo
48 (Referencia)	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo
49 (Referencia)	4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-ilo
50 (Referencia)	4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazin-1-ilo
51 (Referencia)	4-bencilpiperazin-1-ilo
52 (Referencia)	4-(3,4-metilenodioxibencil)piperazin-1-ilo
53 (Referencia)	4-fenilpiperazin-1-ilo
54 (Referencia)	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazin-1-ilo
55 (Referencia)	4-etilpiperazin-1-ilo
56 (Referencia)	2-(dimetilamino)etilamino
57 (Referencia)	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo
58 (Referencia)	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo
59 (Referencia)	4-butilpiperazin-1-ilo
60 (Referencia)	4-isopropilpiperazin-1-ilo
61 (Referencia)	4-piridilmetilamino
62 (Referencia)	3-(dimetilamino)propilamino
63 (Referencia)	1-bencilpiperidin-4-ilamino
64 (Referencia)	<u>N</u> -bencil-2-(dimetilamino)etilamino
65 (Referencia)	3-piridilmetilamino
66 (Referencia)	4-(ciclohexil)piperazin-1-ilo
67 (Referencia)	4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo
68 (Referencia)	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-ilo
69 (Referencia)	4-(4- <i>terc</i> -butilbencil)piperazin-1-ilo
70 (Referencia)	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo
71 (Referencia)	4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo
72 (Referencia)	4-[2-(<u>N,N</u> -dipropilamino)etil]piperazin-1-ilo
73 (Referencia)	4-[3-(<u>N,N</u> -dietilamino)propil]piperazin-1-ilo
74 (Referencia)	4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-ilo
75 (Referencia)	4-[3-(pirrolidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo
76 (Referencia)	4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo
77 (Referencia)	4-ciclopentilpiperazin-1-ilo
78 (Referencia)	4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo
79 (Referencia)	4-[2-(tien-2-il)etil]piperazin-1-ilo
80 (Referencia)	4-(3-fenilpropil)piperazin-1-ilo
81 (Referencia)	4-[2-(<u>N,N</u> -dietilamino)etil]piperazin-1-ilo
82 (Referencia)	4-bencilhomopiperazin-1-ilo

Ejemplo	A'
83 (Referencia)	4-(bisfenilmetil)piperazin-1-ilo
84 (Referencia)	3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino
85 (Referencia)	(+)-3(S)-1-bencilpirrolidin-3-ilamino
86 (Referencia)	2-piridilmetilamino
86A	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo

Los Ejemplos 87-120 y 120A-120D, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 8, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 29 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina 5 apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

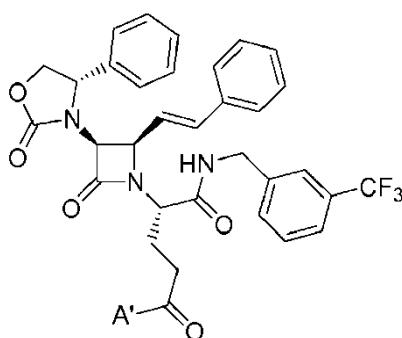


Tabla 8.

Ejemplo	A'
87 (Referencia)	2-(piperidin-1-il)etilamino
88	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
89 (Referencia)	2-(pirid-2-il)etilamino
90 (Referencia)	morfolin-4-ilamino
91	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo
92 (Referencia)	4-(3-trifluorofenil)piperazin-1-ilo
93 (Referencia)	4-(benciloxicarbonil)piperazin-1-ilo
94 (Referencia)	4-[2-(2-hidroxiletoksi)etil]piperazin-1-ilo
95 (Referencia)	4-bencilpiperazin-1-ilo
96 (Referencia)	4-(3,4-metilenodioxibencil)piperazin-1-ilo
97 (Referencia)	4-fenilpiperazin-1-ilo
98 (Referencia)	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazin-1-ilo
99 (Referencia)	4-etilpiperazin-1-ilo
100 (Referencia)	2-(dimetilamino)etilamino
101 (Referencia)	4-(pirrolidin-1-ilcarbonilmetil)piperazin-1-ilo
102 (Referencia)	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-ilo
103 (Referencia)	4-butilpiperazin-1-ilo
104 (Referencia)	4-isopropilpiperazin-1-ilo

Ejemplo	A'
105 (Referencia)	4-piridilmetilamino
106 (Referencia)	3-(dimetilamino)propilamino
107 (Referencia)	1-bencilpiperidin-4-ilamino
108 (Referencia)	<u>N</u> -bencil-2-(dimetilamino)etilamino
109 (Referencia)	3-piridilmetilamino
110 (Referencia)	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo
111 (Referencia)	4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo
112 (Referencia)	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin-1-ilo
113 (Referencia)	4-(4- <i>terc</i> -butilbencil)piperazin-1-ilo
114 (Referencia)	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperazin-1-ilo
115 (Referencia)	4-[3-(piperidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo
116 (Referencia)	4-[2-(diisopropilamino)etil]piperazin-1-ilo
117 (Referencia)	4-[3-(dietilamino)propil]piperazin-1-ilo
118 (Referencia)	4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-ilo
119 (Referencia)	4-[3-(pirrolidin-1-il)propil]piperazin-1-ilo
120 (Referencia)	4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo
120A	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo
120B (Referencia)	4-propil-piperazin-1-ilo
120C (Referencia)	4-[N-(isopropil)acetamid-2-il]piperazin-1-ilo
120D (Referencia)	3-bencil-hexahidro-(1H)-1,3-diazepin-1-ilo

(Referencia) Los Ejemplos 121-132, mostrados en la Tabla 9, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 30 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados 5 exhibieron un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

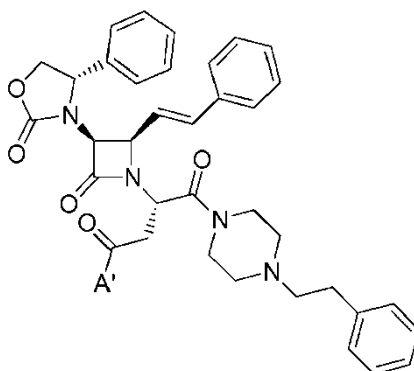


Tabla 9.

Ejemplo de referencia	A'
121	3-trifluorometilbencilamino
122	morfolin-4-ilamino

Ejemplo de referencia	A'
123	2-(dimetilamino)etilamino
124	3-(dimetilamino)propilamino
125	ciclohexilamino
126	piperidin-1-ilo
127	2-metoxietilamino
128	isopropilamino
129	isobutilamino
130	etilamino
131	dimetilamino
132	metilamino

Los Ejemplos 133-134 y 134A-134F, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 10, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 32 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina 5 apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

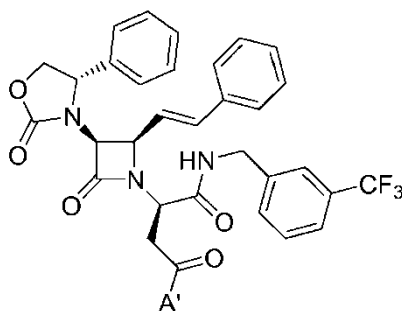


Tabla 10.

Ejemplo	A'
133	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
134 (Referencia)	4-(2-feniletíl)piperazin-1-ilo
134A	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo
134B (Referencia)	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo
134C (Referencia)	1-bencilpiperidin-4-ilamino
134D (Referencia)	(piridin-3-ilmetil)amino
134E (Referencia)	3-(dimetilamino)propilamino
134F (Referencia)	3-(S)-(1-bencilpirrolidin-3-il)amino

10

Los Ejemplos 135-140, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 11, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 33 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

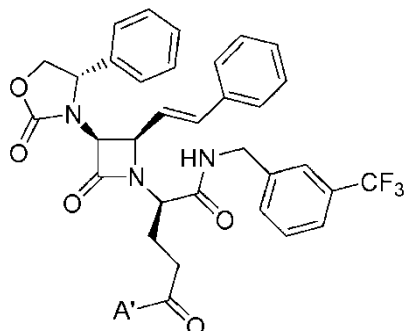
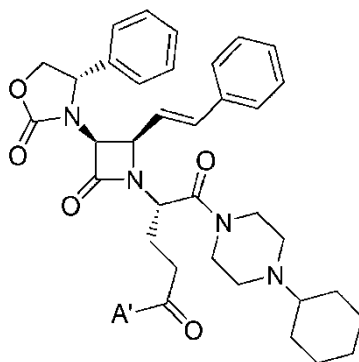


Tabla 11.

Ejemplo	A'
135	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
136 (Referencia)	4-(2-feniletíl)piperazin-1-ilo
137 (Referencia)	4-butílpiperazin-1-ilo
138 (Referencia)	4-isopropílpiperazin-1-ilo
139 (Referencia)	4-ciclohexílpiperazin-1-ilo
140 (Referencia)	4-(ciclohexílmétíl)piperazin-1-ilo

5 (Referencia) Los Ejemplos 141-171, mostrados en la Tabla 12, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34 y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.



10

Tabla 12.

Ejemplo de referencia	A'
141	bencilamino
142	(2-metilbencil)amino
143	(3-metilbencil)amino
144	(4-metilbencil)amino
145	(α -metilbencil)amino
146	<u>N</u> -bencil- <u>N</u> -metilamino
147	<u>N</u> -bencil- <u>N</u> -(<i>t</i> -butil)amino

Ejemplo de referencia	A'
148	<u>N</u> -bencil- <u>N</u> -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)-piperidin-1-ilo
164	3(S)-(<i>terc</i> -butilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo
165	(3,3-dimetilbutil)amino
166	4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-ilo
167	(ciclohexilmetil)amino
168	(2-fenoxietil)amino
169	3,4-metilenodioxibencilamino
170	4-bencilpiperidin-1-ilo
171	(3-trifluorometilfenil)amino

(Referencia) Los Ejemplos 172-221, mostrados en la Tabla 13, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción 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 citados 5 exhibieron un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

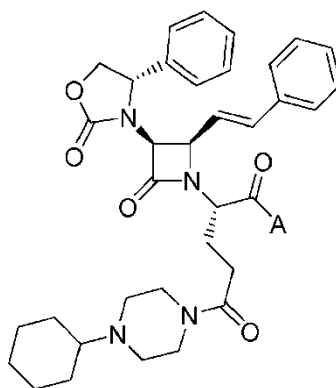


Tabla 13.

Ejemplo de referencia	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	(<u>N</u> -metilbencil)amino
197	(<u>N</u> - <i>terc</i> -butilbencil)amino
198	(<u>N</u> -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	<u>N</u> -metil- <u>N</u> -(3-trifluorometilbencil)amino
206	[(S)- α -metilbencil]amino

Ejemplo de referencia	A
207	(1-fenilcicloprop-1il)amino
208	(piridin-2-ilmetil)amino
209	(piridin-3-ilmetil)amino
210	(piridin-4-ilmetil)amino
211	(fur-2-ilmetil)amino
212	[(5-metilfur-2-il)metil]amino
213	(tien-2-ilmetil)amino
214	[(S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naft-1-il]amino
215	[(R)-1,2,3,4-tetrahidro-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

Ejemplo 222 N-(2-fluoro-3-trifluorometilbencil)carboxamida del ácido 2(R)-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

5 El Ejemplo 222 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34B y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidin-1-il)piperidina; el Ejemplo 222 exhibió un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

10 **Ejemplo 223** N-[(S)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

15 El Ejemplo 223 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34C y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidin-1-il)piperidina; el Ejemplo 223 exhibió un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

20 **Ejemplo 224** N-[(R)- α -metilbencil]amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

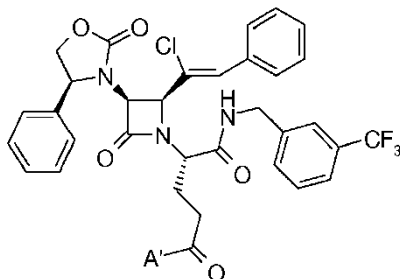
25 El Ejemplo 224 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34D y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidin-1-il)piperidina; el Ejemplo 223 exhibió un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

30 **Ejemplo 225** N-metil-N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(3-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.

35 El Ejemplo 225 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34E y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidin-1-il)piperidina; el Ejemplo 223 exhibió un espectro de RMN ^1H consistente con la estructura asignada.

Los Ejemplos 226-230, incluyendo los ejemplos de referencia, mostrados en la Tabla 14, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β -*t*-butílico del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspártico

monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34F y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.



5

Tabla 14.

Ejemplo	A'
226 (Referencia)	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo
227	4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo
228 (Referencia)	4-etilpiperazin-1-ilo
229 (Referencia)	4-n-butilpiperazin-1-ilo
230 (Referencia)	4-isopropilpiperazin-1-ilo

Ejemplo 231 N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido 2(R)-[[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-il]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-il)azetidín-2-on-1-il]acético.

10

El Ejemplo 231 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34G y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por 4-(piperidin-1-il)piperidina; el Ejemplo 231 exhibió un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

15

(Referencia) Los Ejemplos 232-233, mostrados en la Tabla 15, se prepararon usando el procedimiento del Ejemplo 6, con la excepción de que el éster β-*t*-butílico del ácido *N*-benciloxycarbonil-D-aspartico monohidratado se sustituyó por el Ejemplo 34H y la 3-(trifluorometil)bencilamina se sustituyó por la amina apropiada; todos los Ejemplos citados exhibieron un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

20

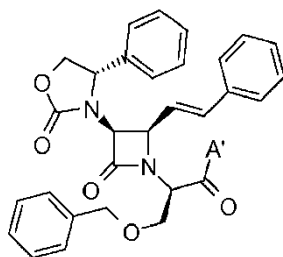
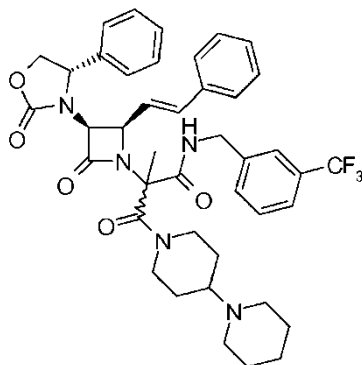


Tabla 15.

Ejemplo de referencia	A'
232	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo
233	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo

25 **Ejemplo 234** N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido (2RS)-[4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilcarbonil]-2-metil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético.



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

Ejemplo 235. (Referencia) 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)azetidín-2-on-1-il]acético.

El Ejemplo 235 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8, con la excepción de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-L-aspártico se sustituyó por el Ejemplo 63 (50 mg, 0,064 mmol) para dar 40 mg (80 %) del Ejemplo 235 en forma de un sólido blanquecino; el Ejemplo 235 exhibió un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

Ejemplo 236. (Referencia) N-(3-trifluorometilbencil)amida del ácido (2S)-[[4-ciclohexilpiperazin-1-il)carboniletíl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenilet-1-il)azetidín-2-on-1-il]acético.

El Ejemplo 236 se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 8, con la excepción de que la α -(3-trifluorometil)bencilamida del éster β -*t*-butílico del ácido *N*-benciloxicarbonil-L-aspártico se sustituyó por el Ejemplo 110 (50 mg, 0,065 mmol) para dar 42 mg (84%) del Ejemplo 236 en forma de un sólido blanquecino; el Ejemplo 236 exhibió un espectro de RMN ¹H consistente con la estructura asignada.

La Tabla 16 ilustra compuestos caracterizados adicionalmente mediante análisis por espectrometría de masas usando FAB⁺ para observar el ion precursor (M+H)⁺ correspondiente.

Tabla 16.

Ejemplo	(m+H) ^{+/z}
37	744
38 (Referencia)	766
39	766
40 (Referencia)	718
41 (Referencia)	704
42 (Referencia)	744
42A	772
44	758
63 (Referencia)	780
85 (Referencia)	766
86A	786

Ejemplo	(m+H) ^{+/z}
88	772
91	759
95 (Referencia)	780
96 (Referencia)	824
104 (Referencia)	732
110 (Referencia)	772
111 (Referencia)	800
112 (Referencia)	803
120 (Referencia)	786
120A	800
120B (Referencia)	732

Ejemplo	$(m+H)^{-}/z$
133	758
134A	786
134C (Referencia)	780
136 (Referencia)	794
137 (Referencia)	746
138 (Referencia)	732
139 (Referencia)	772
174 (Referencia)	772
175 (Referencia)	772
176 (Referencia)	772
177 (Referencia)	790
179 (Referencia)	790
180 (Referencia)	790
182 (Referencia)	772
183 (Referencia)	734
184 (Referencia)	722
185 (Referencia)	740
186 (Referencia)	756
187 (Referencia)	738
188 (Referencia)	840
189 (Referencia)	749
190 (Referencia)	782
191 (Referencia)	704
192 (Referencia)	718
193 (Referencia)	718
199 (Referencia)	732
200 (Referencia)	718
201 (Referencia)	764
202 (Referencia)	748
203 (Referencia)	748

Ejemplo	$(m+H)^{+}/z$
205 (Referencia)	786
206 (Referencia)	718
207 (Referencia)	730
208 (Referencia)	705
209 (Referencia)	705
210 (Referencia)	705
211 (Referencia)	694
212 (Referencia)	708
213 (Referencia)	710
214 (Referencia)	744
215 (Referencia)	744
216 (Referencia)	7530
217 (Referencia)	758
218 (Referencia)	792
219 (Referencia)	764
220 (Referencia)	734
221 (Referencia)	746
222	776
224	704
225	772
226 (Referencia)	806
227	792
228 (Referencia)	752
229 (Referencia)	780
230 (Referencia)	766
231	788
232 (Referencia)	663
233 (Referencia)	691
234	758
235 (Referencia)	782

Ejemplo	(m+H) ⁺ /z
236 (Referencia)	774

Ejemplo de método 1. Ensayo de unión al receptor V_{1a} de vasopresina.

- 5 Se obtuvo una línea celular que expresa el receptor V_{1a} humano en células CHO (en lo sucesivo denominada la línea celular hV_{1a}) del Dr. Michael Brownstein, NIMH, Bethesda, MD, EE. UU. La secuencia de ADNc de la hV_{1a} la describen Thibonnier et al., Journal of Biological Chemistry, 269, 3304-3310 (1994) y el método de expresión fue el mismo que el descrito por Morel et al. (1992). La línea celular hV_{1a} se hizo crecer en alfa-MEM con un 10 % de suero fetal bovino y 250 ug/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, EE. UU.). Para el ensayo de unión competitiva, las
- 10 células hV_{1a} se sembraron en placas de cultivo de 6 pocillos con una dilución 1:10 desde un matraz de confluencia y se mantuvieron en cultivo durante al menos dos días. A continuación, se retiró el medio de cultivo y se lavaron las células con 2 ml de tampón de unión (Hepes 25 mM, 0,25 % de BSA, 1 x DMEM, pH = 7,0). Se añadieron 990 µl de tampón de unión que contenía 3H-AVP 1 nM a cada pocillo seguidos de series de 10 µl de compuestos. Ejemplo diluidos disueltos en DMSO. Todas las incubaciones se hicieron por triplicado y las curvas dosis-inhibición
- 15 consistieron en unión total (DMSO) y 5 concentraciones (0,1, 1,0, 10, 100 y 1000 nM) de agentes de prueba que comprendían la IC₅₀. Se usó AVP (Sigma) fría 100 nM para evaluar la unión inespecífica. Se incubaron las células durante 45 minutos a 37 °C, se retiró la mezcla de prueba y se lavó cada pocillo tres veces con PBS (pH = 7,4). Se añadió 1 ml de SDS al 2 % por pocillo y se dejó que las placas asentaran durante 30 minutos. Se transfirió el contenido total de un pocillo a un vial de centelleo. Se enjuagó cada pocillo con 0,5 ml de PBS que, a continuación,
- 20 se añadieron al vial correspondiente. A continuación, se añadieron 3 ml del fluido de centelleo (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia) por vial. Se realizó el recuento de muestras en un contador de centelleo líquido (Beckman LS3801). Se calcularon los valores de IC₅₀ mediante el software de ajuste Prism Curve.

Todos los ésteres y amidas alcanodoicos mostrados en los ejemplos anteriores se probaron en este ensayo descrito del Ejemplo 201. Las afinidades de unión para ciertos compuestos preferidos se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17.

Ejemplo	AFINIDAD DE UNIÓN A V _{1a} (IC ₅₀ (nM))
18 (Referencia)	35
19 (Referencia)	35
20 (Referencia)	35
35 (Referencia)	1,9
37	5,5
38 (Referencia)	< 25
39	23
40 (Referencia)	11
41 (Referencia)	< 20
42 (Referencia)	< 20
44	3,1
47 (Referencia)	~ 50
59 (Referencia)	< 100
63 (Referencia)	1,84
66 (Referencia)	~ 50
77 (Referencia)	< 100
78 (Referencia)	< 100
81 (Referencia)	< 100

Ejemplo	AFINIDAD DE UNIÓN A V _{1a} (IC ₅₀ (nM))
82 (Referencia)	< 50
85 (Referencia)	5,87
87 (Referencia)	15
88	2,4
91	3,24
95 (Referencia)	1,76
96 (Referencia)	4,35
100 (Referencia)	< 100
101 (Referencia)	~ 100
102 (Referencia)	< 100
103 (Referencia)	0,81
104 (Referencia)	1,85
106 (Referencia)	~ 100
107 (Referencia)	< 50
108 (Referencia)	~ 100
109 (Referencia)	~ 100
110 (Referencia)	0,49
111 (Referencia)	1,31
112 (Referencia)	1,34
120 (Referencia)	0,75
133	2,43
135	~ 50
136 (Referencia)	11
137 (Referencia)	17
138 (Referencia)	21
139 (Referencia)	9,5

Ejemplo de método 2. Inhibición del recambio de fosfatidilinositol.

Los efectos fisiológicos de la vasopresina están mediados a través de receptores específicos acoplados a la proteína G. El receptor V_{1a} de vasopresina se acopla a la familia G_q/G₁₁ de proteínas G y media el recambio de fosfatidilinositol. El carácter agonista o antagonista de los compuestos de la invención se puede determinar mediante su capacidad de inhibir el recambio de fosfatidilinositol mediado por vasopresina mediante el procedimiento descrito en los párrafos siguientes. En este ensayo se probaron compuestos representativos de la invención, los compuestos de los Ejemplos 35 (Referencia), 44, 88, 110 (Referencia) y 133, y se encontró que eran antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina.

Cultivo celular y marcado de células.

Tres días antes del ensayo, se disociaron cultivos casi confluentes de células hV1a y se sembraron en placas de cultivo tisular de 6 pocillos; se sembraron aproximadamente 100 pocillos a partir de cada matraz de 75 cm² (equivalente a una relación de separación 12:1). Cada pocillo contenía 1 mL de medio de crecimiento con 2 µCi de [³H]mioinositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO, EE. UU.).

Incubaciones

Todos los ensayos fueron por triplicado excepto para la concentración basal y AVP 10 nM (ambas n = 6). Se disolvió
 5 AVP ((arginina vasopresina), Peninsula Labs, Belmont, CA, EE. UU. (n.º 8103)) en ácido acético 0,1 N. Se
 disolvieron los agentes de prueba en DMSO y se diluyeron en DMSO hasta 200 veces la concentración de prueba
 final. Se añadieron los agentes de prueba y AVP (o volúmenes de DMSO correspondientes) por separado en forma
 de 5 µL en DMSO a tubos de vidrio de 12 x 75 mm que contenían 1 mL de tampón de ensayo (solución salina
 10 equilibrada de Tyrode que contenía glucosa 50 mM, LiCl 10 mM, HEPES 15 mM pH 7,4, fosfoamidón 10 µM y
 10 bacitracina 100 µM). El orden de las incubaciones fue aleatorio. Las incubaciones se iniciaron eliminando el medio
 premarcado, lavando la monocapa una vez con 1 mL de NaCl al 0,9 % y transfiriendo los contenidos de los tubos de
 ensayo a los pocillos correspondientes. Las placas se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Las incubaciones se
 finalizaron retirando el medio de incubación y añadiendo 500 µL de ácido tricloroacético al 5 % (p/v) enfriado con
 hielo y permitiendo que los pocillos reposaran durante 15 minutos.

15

Medición de fosfatos de [³H]inositol

Se empaquetaron columnas Poly-Prep Econo-Columns de BioRad con 0,3 mL de resina AG 1 X-8 100-200 en forma
 de formiato. La resina se mezcló 1:1 con agua y se añadieron 0,6 mL a cada columna. A continuación, se lavaron las
 20 columnas con 10 mL de agua. Se colocaron viales de centelleo (20 mL) debajo de cada columna. El contenido de
 cada pocillo se transfirió a una minicolumna; después de ello, 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 alícuotas (1 mL) a viales de centelleo de 20 mL y se añadieron 10 mL
 25 de Beckman Ready Protein Plus. Tras completar el lavado con mioinositol, los viales de centelleo vacíos se
 colocaron debajo de las columnas y se eluyeron los fosfatos de [³H]inositol con tres adiciones de 1 mL de formiato
 de amonio 0,5 M que contenía ácido fórmico 0,1 N. Las condiciones de elución se optimizaron para recuperar los
 mono-, bi- y trifosfatos de inositol sin eluir los tetraquis-, pentaquis- y hexaquisfosfatos. Se añadieron 10 mL de un
 fluido de centelleo de alta capacidad salina, tal como Tru-Count High Salt Capacity o Packard Hionic-Fluor, a cada
 30 muestra. Se midieron los lípidos de inositol añadiendo 1 mL de dodecilsulfato sódico (SDS) al 2 % a cada pocillo,
 permitiendo que los pocillos reposaran durante al menos 30 min y transfiriendo la solución a viales de centelleo de
 20 mL, a los que, a continuación, se añadieron 10 mL de fluido de centelleo Beckman Ready Protein Plus. Se realizó
 el recuento de las muestras en un contador de centelleo líquido 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.

35 Análisis de datos: experimentos concentración-inhibición

Se analizaron las curvas concentración-respuesta para AVP y las curvas concentración-inhibición para los agentes
 de prueba frente a AVP 10 nM mediante ajuste de curva por mínimos cuadrados no lineales a una función logística
 de 4 parámetros. Se variaron los parámetros para los fosfatos de inositol basales y máximos, EC₅₀ o IC₅₀, y el
 40 coeficiente de Hill para conseguir el mejor ajuste. El ajuste de curva se ponderó bajo el supuesto de que la
 desviación estándar era proporcional a dpm de radioactividad. Se ejecutaron curvas concentración-respuesta
 completas para AVP en cada experimento y se convirtieron los valores IC₅₀ a valores K_i mediante la aplicación de la
 ecuación de Cheng-Prusoff en función de la EC₅₀ para AVP del mismo experimento. Los fosfatos de inositol se
 expresaron como dpm por 10⁶ dpm de incorporación total de inositol.

45

Análisis de datos: experimentos de competitividad

Los experimentos para probar la competitividad de los agentes de prueba consistieron en curvas concentración-
 respuesta para AVP en ausencia y presencia de dos o más concentraciones de agente de prueba. Los datos se
 50 ajustaron a una ecuación logística competitiva

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

donde Y es dpm de fosfatos de inositol, B es la concentración basal de fosfatos de inositol, M es el aumento máximo
 55 de la concentración de fosfatos de inositol, A es la concentración de agonista (AVP), E es la EC₅₀ 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).

Se sabe que los receptores V_{1a} de vasopresina también median la agregación plaquetaria. Los agonistas del receptor V_{1a} de vasopresina provocan agregación plaquetaria, mientras que los antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina inhiben la agregación plaquetaria precipitada por los agonistas de vasopresina o del receptor V_{1a} de vasopresina. El grado de actividad antagonista de los compuestos de la invención se puede determinar mediante el ensayo descrito en los párrafos siguientes.

Se extrajo sangre de voluntarios humanos sanos mediante venopunción y se mezcló con heparina (60 mL de sangre añadidos a 0,4 mL de solución salina heparinizada (4 mg de heparina/mL de solución salina)). Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) centrifugando sangre total (150 x g) y se añadió indometacina (3 μ M) al PRP para bloquear la reacción de liberación mediada por tromboxanos. El PRP se agitó continuamente a 37 °C y se siguió el cambio de densidad óptica tras la adición de arginina vasopresina (AVP) (30 nM) para iniciar la agregación. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 50 % y se añadieron (10 μ L/415 μ L PRP) antes de la adición de AVP. Se midió el porcentaje de inhibición de la agregación inducida por AVP y se calculó la IC_{50} .

En los estudios realizados usando plaquetas lavadas, se mezclaron 50 mL de sangre total con 10 mL de solución de citrato/heparina (citrato sódico 85 mM, ácido cítrico 64 mM, glucosa 111 mM, 5 unidades/mL de heparina) y se aisló el PRP tal y como se ha descrito anteriormente. Se centrifugó el PRP (150 x g) y se resuspendió el sedimento en una solución fisiológica tampón (HEPES 10 mM, cloruro sódico 135 mM, cloruro potásico 5 mM y cloruro de magnesio 1 mM) que contenía indometacina 10 μ M. Se añadió fibrinógeno humano (0,2 mg/mL) y cloruro cálcico (1 mM) a las plaquetas agitadas antes de iniciar la agregación con AVP (30 nM) tal y como se ha descrito previamente.

La actividad de los compuestos de fórmula I en el antagonismo del receptor V_{1a} de vasopresina proporciona un método de antagonización del receptor V_{1a} de vasopresina que comprende administrar a un sujeto con necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de esa fórmula. Se sabe que mediante la administración de fármacos que antagonizan el receptor V_{1a} de vasopresina se obtienen numerosos beneficios fisiológicos y terapéuticos. Estas actividades se pueden clasificar como periféricas y centrales. Las utilidades periféricas incluyen la administración de antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina de fórmula I como adyuvante en la insuficiencia cardíaca o como agentes antitrombóticos. Los efectos centrales incluyen la administración de antagonistas del receptor V_{1a} de vasopresina de fórmula I en el tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos agresivos, depresión y ansiedad.

La enfermedad obsesiva-compulsiva se presenta en una gran variedad de grados y síntomas, generalmente vinculados al impulso de la víctima de realizar actos innecesarios y ritualistas. Los actos de adquirir, ordenar, limpiar y similares, más allá de cualquier necesidad racional o racionalización, son la característica visible de la enfermedad. Un sujeto gravemente afectado puede ser incapaz realizar cualquier actividad pero llevar a cabo los rituales requeridos por la enfermedad. La enfermedad obsesiva-compulsiva, en todas sus variaciones, es una diana preferida de tratamiento con el presente método terapéutico y composiciones adyuvantes. La utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo se demostró tal y como se describe en el ensayo siguiente.

En los hámsteres dorados, un estereotipo particular, se puede introducir un comportamiento de marcado de flancos mediante inyecciones de vasopresina (10-100 nL, 1-100 μ M) en el hipotálamo anterior (Ferris et al., Science, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260 (1985); Ferris et al., European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)). Después de la liberación del estímulo, el comportamiento comienza aseando, lamiendo y peinando las grandes glándulas sebáceas de los flancos dorsolaterales. Los brotes de aseo de las glándulas de los flancos pueden ser tan intensos que la región del flanco queda despeinada y empapada en saliva. Tras el aseo, los hámsteres presentan un comportamiento de marcado de los flancos, un tipo de marcado por olor implicado en la comunicación olfativa (Johnston, Physio. Behav., 51, 437-448 (1985); Ferris et al., Physio. Behav., 40, 661-664 (1987)), arqueando la espalda y frotando las glándulas de los flancos enérgicamente contra cualquier superficie vertical. Normalmente, el marcado de flancos inducido por vasopresina se induce en un máximo de un minuto después de la microinyección (Ferris et al., Science, 224, 521-523 (1984)). Este comportamiento es específico para la vasopresina, ya que las microinyecciones de otros neuropéptidos, aminoácidos excitatorios y catecolaminas no provoca el marcado de flancos (Ferris et al., Science, 224, 521-523 (1984); Albers and Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260 (1985)). Asimismo, el marcado de flancos es específico del receptor V_1 de vasopresina, ya que el comportamiento es selectivamente inhibido por los antagonistas del receptor V_1 y activado por los agonistas del receptor V_1 (Ferris et al., Neuroscience Letters, 55, 239-243 (1985); Albers et al., Journal of Neuroscience, 6, 2085-2089 (1986); Ferris et al., European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)).

Todos los animales eran hámsteres dorados macho adultos (*Mesocricetus auratus*) que pesaban aproximadamente

160 g. Los animales se sometieron a cirugía estereotóxica y se les permitió recuperarse antes de las pruebas de comportamiento. Los hámsteres se mantuvieron en un ciclo lumínico inverso (14 h de luz, 10 h de oscuridad, luces encendidas a las 19:00) en jaulas de Plexiglas™ y recibieron comida y agua a voluntad.

5 La cirugía estereotóxica se realizó bajo anestesia con pentobarbital. Las coordenadas estereotóxicas fueron: 1,1 mm anterior al bregma, 1,8 mm lateral a la sutura mediosagital a un ángulo de 8° desde la línea vertical y 4,5 mm por debajo de la dura. La barra de presión se colocó al nivel de la línea interaural. Se bajó una cánula guía unilateral de calibre 26 hasta el sitio y se aseguró al cráneo con cemento dental. Las cánulas guía se cerraron con un obturador de calibre 33 que sobresalía 1 mm de la guía. Las cánulas internas usadas para las microinyecciones sobresalían
10 3,0 mm de la guía para alcanzar el hipotálamo anterior.

Se microinyectó vasopresina 1 µM en un volumen de 150 nL a los hámsteres. La vasopresina se administró como un cóctel con 200 mM, 20 mM y 2 mM del compuesto de prueba o sola, en el vehículo, dimetilsulfóxido. Tanto la vasopresina como el compuesto de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido al 100 %. Todas las inyecciones iban
15 dirigidas al hipotálamo anterior. Se anotó el marcado de flancos de los animales durante un periodo de 10 minutos en una jaula limpia.

Otro aspecto de esta divulgación es el uso de compuestos de fórmula I en combinación con un inhibidor de la recaptación de serotonina para uso en el tratamiento de la enfermedad obsesiva-compulsiva, el trastorno agresivo o
20 la depresión. Los compuestos útiles como inhibidores de la recaptación de serotonina incluyen, pero no se limitan a:

fluoxetina, N-metil-3-(p-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, se comercializa en forma de la sal clorhidrato y como la mezcla racémica de sus dos enantiómeros. La Patente de Estados Unidos N.º 4.314.081 es una de las primeras referencias del compuesto. Robertson et al., J. Med. Chem., 31, 1412 (1988), enseñaron la separación de los enantiómeros R y S de fluoxetina y mostraron que su actividad como inhibidores de la
25 recaptación de serotonina es similar. En este documento, la palabra "fluoxetina" se usará para indicar cualquier sal de adición de ácidos o la base libre y para incluir la mezcla racémica o los enantiómeros R y S;

la duloxetina, N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina, se administra normalmente en forma de la sal clorhidrato y en forma del enantiómero (+). La enseñó la primera vez la Patente de Estados Unidos N.º 4.956.388, que muestra su alta potencia. La palabra "duloxetina" se usará en el presente documento para
30 indicar cualquier sal de adición de ácidos o la base libre de la molécula;

la venlafaxina se conoce en la bibliografía y su método de síntesis y su actividad como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina fue enseñada por la Patente de Estados Unidos N.º 4.761.501. La venlafaxina se identifica como compuesto A en esa patente;

el milnaciprán (N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclopropanocarboxamida) se enseña en la Patente de Estados Unidos N.º 4.478.836, que preparó milnaciprán en su Ejemplo 4. La patente describe sus compuestos como antidepresivos. Moret et al., Neuropharmacology, 24, 1211-19 (1985), describen sus actividades farmacológicas como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina;

el citalopram, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarboxitrilo, se desvela en la Patente de Estados Unidos N.º 4.136.193 como un inhibidor de la recaptación de serotonina. Su farmacología fue desvelada por Christensen et al., Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977), y se pueden encontrar informes de su efectividad clínica en la depresión en Dufour et al., Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987), y Timmerman et al., *ibid.*, 239;

la fluvoxamina, 5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanona-O-(2-aminoetil)oxima, se enseña en la Patente de Estados Unidos N.º 4.085.225. Se han publicado artículos científicos sobre el fármaco por parte de Claassen et al., Brat. J. Pharmacol., 60, 505 (1977), De Wilde et al., J. Affective Discord., 4, 249 (1982) y Benfield et al., Drugs, 32, 313 (1986);

la paroxetina, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, se puede encontrar en las Patentes de Estados Unidos N.º 3.912.743 y 4.007.196. Los informes sobre la actividad del fármaco están
50 en Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Laursen et al., Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985) y Battegay et al., Neuropsychobiology, 13, 31 (1985); y

la sertralina, clorhidrato de (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamina, un inhibidor de la recaptación de serotonina desvelado en la Patente de estados Unidos N.º 4.536.518, se comercializa como
55 antidepresivo.

La terapia adyuvante de este aspecto de la presente divulgación se lleva a cabo administrando un antagonista del receptor V_{1a} de vasopresina junto con un inhibidor de la recaptación de serotonina de cualquier forma que proporcione niveles efectivos de los compuestos en el cuerpo al mismo tiempo. Todos los compuestos involucrados
60 están disponibles de forma oral y normalmente se administran oralmente y, por tanto, se prefiere la administración

oral de la combinación adyuvante. Se pueden administrar juntos, en una forma de dosificación única, o se pueden administrar por separado.

Este aspecto de la presente divulgación proporciona una potenciación de la reducción de la concentración de vasopresina observada como efecto de la administración de un antagonista del receptor V_{1a} de vasopresina mediante administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina. Este aspecto de la presente divulgación es particularmente apto para uso en el tratamiento de la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo. Con frecuencia, tales trastornos pueden ser resistentes al tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina por sí solo.

10 **Ejemplo de método 3. Ensayo funcional y de unión a oxitocina humana.**

Los compuestos de la presente invención se cree que son agentes de oxitocina. Están disponibles en el mercado preparaciones de oxitocina y varios agonistas de la oxitocina para uso terapéutico. En los últimos años, se han desarrollado antagonistas de la oxitocina con actividad antiuterotónica y se ha evaluado su uso potencial en el tratamiento del parto prematuro y la dismenorrea (Pavo et al., *J. Med. Chem.*, 37, 255-259 (1994); Akerlund et al., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 94, 1040-1044 (1987); Akerlund et al., *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86, 484-487 (1979)). Se ha estudiado clínicamente el antagonista de la oxitocina atosibán y ha dado como resultado una inhibición más significativa de las contracciones prematuras que el placebo (Goodwin et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 170, 474 (1994)).

El receptor de la oxitocina humana se ha clonado y expresado (Kimura et al., *Nature*, 356, 526-529 (1992)); se identifica bajo el número de acceso X64878. Para demostrar la afinidad de los compuestos de la presente invención por el receptor de la oxitocina humano se realizaron estudios de unión usando una línea celular que expresa el receptor de la oxitocina humana en células 293 (en lo sucesivo denominada la línea celular OTR) sustancialmente mediante el procedimiento descrito por Morel et al. (*Nature*, 356, 523-526 (1992)). La línea 293 es una línea permanente de células embrionales primarias del riñón humano transformadas mediante ADN de adenovirus humano tipo 5 fragmentado. Se identifica como ATCC CRL-1533.

Se hizo crecer la línea celular OTR en DMEM (Medio Esencial Modificado de Delbecco, Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) con un 10 % de suero bovino fetal, L-glutamina 2 mM, 200 μ g de higromicina (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) y 250 μ g/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, EE. UU.). Para preparar las membranas, se hicieron crecer las células hasta confluencia en 20 botellas de cultivo rotatorias. Las células se disociaron con medio de disociación libre de enzima (Specialty Media, Lavallete, NJ, EE. UU.) y se centrifugaron a 3200 rpm durante 15 minutos. El sedimento se resuspendió en 40 mL de tampón Tris-HCl (clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometano) (50 mM, pH 7,4) y se homogeneizó durante 1 minuto con un Tekmar Tissumizer (Cincinnati, OH, EE. UU.). La suspensión se centrifugó a 40 000 x g durante 10 minutos. El sedimento se resuspendió y centrifugó como antes. El sedimento final se suspendió en 80 mL de tampón Tris 7,4 y se almacenó en alícuotas de 4 mL a -80 °C. Para el ensayo, se resuspendieron las alícuotas en tampón de ensayo y se diluyeron a 375 μ g de proteína por mL. La concentración de proteína se determinó mediante un ensayo BCA (Pierce, Rockford, IL, EE. UU.).

El tampón de ensayo fue Tris-HCl (clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometano) 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM y un 0,1 % de albúmina sérica bovina a pH 7,4. El radioligando para los ensayos de unión fue [3H]oxitocina ([tiroxil-2,6- 3H]oxitocina, 48,5 Ci/mmol, DuPont NEN, Boston, MA, EE. UU.). El orden de las adiciones fue 195 μ L de tampón de ensayo, 200 μ L de membranas OTR (75 μ g de proteína) en tampón de ensayo, 5 μ L de agente de prueba en dimetilsulfóxido (DMSO) o DMSO solo, y 100 μ L de [3H]oxitocina en tampón de ensayo (concentración final 1,0 nM). Las incubaciones fueron de una hora a temperatura ambiente. El radioligando unido se separó del libre mediante filtración en un recolector de células Brandel (Gaithersburg, MD, EE. UU.) a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B que habían sido empapados durante 2 horas en polietilenimina al 0,3 %. Los filtros se lavaron con Tris-HCl 50 mM (pH 7,7 a 25 °C) enfriado con hielo y los círculos de los filtros se colocaron en viales de centelleo a los que, a continuación, se añadieron 5 mL del fluido de centelleo Ready Protein Plus™ y se realizó el recuento en un contador de centelleo líquido. Todas las incubaciones fueron por triplicado y las curvas dosis-inhibición consistieron en unión total, unión inespecífica (oxitocina 100 μ M, Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.) y 6 o 7 concentraciones del agente de prueba que comprendían la IC_{50} . Habitualmente, el ensayo de unión total fue de aproximadamente 1 000 cpm y el de unión inespecífica de 200 cpm. Los valores IC_{50} se calcularon mediante ajuste de curva por mínimos cuadrados no lineales a un modelo logístico de 4 parámetros. Ciertos compuestos de fórmula I han mostrado afinidad por el receptor de oxitocina.

Se dispone de diversos bioensayos para determinar el carácter agonista o antagonista de compuestos que exhiben afinidad en el receptor de oxitocina. Uno de tales ensayos se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.373.089. Dicho bioensayo

deriva de procedimientos descritos en un documento de Sawyer et al. (Endocrinology, 106, 81 (1980)) que, a su vez, estaba basado en un informe de Holton (Brit. J. Pharmacol., 3, 328 (1948)). Los cálculos del ensayo para las estimaciones de pA_2 han sido descritos por Schild (Brit. J. Pharmacol., 2, 189 (1947)).

5 Método de ensayo

1. Animales: para el ensayo se usa un fragmento de útero de 1,5 cm de una rata virgen (Holtzman) en celo natural.
2. Tampón/Baño de ensayo: el tampón usado es Munsicks. El tampón contiene Mg^{2+} 0,5 mM. El tampón se gasifica continuamente con 95 % de oxígeno/5 % de dióxido de carbono dando un pH de 7,4. La temperatura del baño de ensayo es 37 °C. Se usan 10 mL de baño de ensayo que contiene una camisa de agua para mantener la temperatura y orificios de entrada y salida para añadir o retirar tampón.
3. Polígrafo/transductor: el fragmento de tejido uterino usado para el ensayo se ancla a un extremo y se conecta a un transductor de fuerza con galgas extensiométricas Statham en el otro extremo que, a su vez, está sujeto a un polígrafo Grass Modelo 79 para monitorizar las contracciones.
4. Protocolo de ensayo:
 - (a) El tejido se equilibra en el baño de ensayo durante una hora lavando con tampón nuevo cada 15 minutos. En todo momento se mantiene un gramo de tensión sobre el tejido.
 - (b) El tejido se estimula inicialmente con oxitocina 10 nM para aclimatar el tejido y con cloruro potásico (KCl) 4 mM para determinar la máxima respuesta contráctil.
 - (c) A continuación, se hace una curva dosis acumulativa-respuesta con oxitocina y se usa una concentración de oxitocina equivalente a aproximadamente el 80 % de la máxima para estimar la pA_2 del antagonista.
 - (d) Se expone el tejido a oxitocina (Calbiochemical, San Diego, CA) durante un minuto y se lava. Hay un intervalo de tres minutos antes de la adición de la siguiente dosis de agonista o antagonista. Cuando se prueba el antagonista, se da cinco minutos antes que el agonista. El agonista se da durante un minuto. Todas las respuestas se integran usando un Grass Integrator 7P10. Para probar el antagonista, se usa una concentración única de oxitocina, igual al 80 % de la respuesta máxima. Se usan tres concentraciones diferentes de antagonistas, dos que reducirán la respuesta al agonista en menos del 50 % y una que reducirá la respuesta en más del 50 % (idealmente, esta relación sería del 25 %, 50 % y 75 %). Esto se repite tres veces para cada dosis de antagonista durante un ensayo de tres puntos.
 - (e) Cálculos de pA_2 : se calculan las relaciones dosis-respuesta (DR) para el antagonista y se realiza un gráfico de Schild representando gráficamente el $\text{Log}(DR-1)$ frente al Log de la concentración de antagonista. La línea representada gráficamente se calcula mediante análisis de regresión por mínimos cuadrados. La pA_2 es la concentración de antagonista en el punto en el que la línea de regresión cruza el punto 0 de la ordenada $\text{Log}(DR-1)$. La pA_2 es el Log negativo de la concentración de antagonista que reducirá la respuesta al agonista a la mitad.
- La oxitocina es bien conocida por su papel hormonal en el parto y la lactancia. Los agonistas de la oxitocina son útiles clínicamente para inducir la lactancia; inducir o estimular el parto; controlar la atonía uterina y la hemorragia posparto; provocar la contracción uterina tras operaciones de cesárea o durante otra cirugía uterina y para inducir el aborto terapéutico. La oxitocina, que actúa como un neurotransmisor en el sistema nervioso central, también juega un papel importante en la expresión de funciones centrales tales como el comportamiento maternal, el comportamiento sexual (erección del pene, lordosis y comportamiento copulatorio incluidos), los bostezos, los mecanismos de tolerancia y dependencia, la alimentación, el aseo, la regulación cardiovascular y la termorregulación (Argiolas and Gessa, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 15, 217-231 (1991)). Los antagonistas de la oxitocina encuentran utilidad terapéutica como agentes para el retardo o la prevención del parto prematuro o para ralentizar o detener el parto durante periodos breves con el fin de adoptar otras medidas terapéuticas.

Ejemplo de método 4. Ensayo de unión al receptor de taquiquinina

- Los compuestos de la presente invención se cree que son agentes de taquiquinina. Las taquiquininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia carboxi terminal amidada común. La sustancia P fue el primer péptido de esta familia que fue aislado, aunque su purificación y la determinación de su secuencia primaria no se produjeron hasta primeros de los años 1970. Entre 1983 y 1984 varios grupos informaron del aislamiento de dos nuevas taquiquininas de mamíferos, actualmente denominadas neuroquinina A (también conocida como sustancia K, neuromedina 1 y neuroquinina α) y neuroquinina B (también conocida como neuromedina K y neuroquinina β).
- Véase J.E. Maggio, Peptides, 6 (Supplement 3), 237-243 (1985) para consultar un análisis de estos

descubrimientos.

- Las taquiquininas están ampliamente distribuidas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Cuando se liberan desde los nervios, ejercen varias acciones biológicas que, en la mayoría de los casos, dependen de la activación de receptores específicos expresados sobre la membrana de las células diana. Las taquiquininas también son producidas por diversos tejidos no neurales. Las taquiquininas de mamífero, sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B, actúan a través de tres subtipos principales de receptores, denominados NK-1, NK-2 y NK-3, respectivamente. Estos receptores se presentan en varios órganos.
- 10 La sustancia P se cree, entre otras cosas, que está implicada en la neurotransmisión de sensaciones de dolor, incluyendo el dolor asociado a las migrañas y la artritis. Estos péptidos también se han implicado en trastornos y enfermedades gastrointestinales del tracto gastrointestinal tales como la enfermedad intestinal inflamatoria. Las taquiquininas también se han implicado como agentes que juegan un papel en diversas otras dolencias, tal y como se comenta más adelante.
- 15 En vista del amplio número de dolencias clínicas asociadas a un exceso de taquiquininas, el desarrollo de antagonistas del receptor de taquiquinina servirá para controlar estas afecciones clínicas. Los primeros antagonistas del receptor de taquiquinina fueron derivados de péptidos. Estos antagonistas demostraron ser de utilidad farmacéutica limitada debido a su inestabilidad metabólica. Recientes publicaciones han descrito nuevas clases de antagonistas del receptor de taquiquinina no peptídicos que, generalmente, tienen mayor biodisponibilidad oral y estabilidad metabólica que las primeras clases de antagonistas del receptor de taquiquinina. Ejemplos de tales antagonistas del receptor de taquiquinina no peptídicos más nuevos se encuentran en la Publicación de Patente Europea 591.040 A1, publicada el 6 de abril de 1994; la Publicación del Tratado de Cooperación de Patentes WO 94/01402, publicada el 20 de enero de 1994; la Publicación del Tratado de Cooperación de Patentes WO 94/04494, publicada el 3 de marzo de 1994; la Publicación del Tratado de Cooperación de Patentes WO 93/011609, publicada el 21 de enero de 1993 y la Publicación del Tratado de Cooperación de Patentes WO 94/26735, publicada el 24 de noviembre de 1994. Los ensayos útiles para evaluar antagonistas del receptor de taquiquinina son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., J. Jukic et al., *Life Sciences*, 49, 1463-1469 (1991); N. Kucharczyk et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 1654-1661 (1993); N. Rouissi et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 176, 894-901 (1991).

Ejemplo de método 5. Ensayo de unión al receptor de NK-1.

- Los ensayos de unión a radioreceptor se realizaron usando un derivado de un protocolo publicado previamente. D.G. Payan et al., *Journal of Immunology*, 133, 3260-3265 (1984). En este ensayo, se incubó una alícuota de células IM9 (1×10^6 células/tubo en medio RPMI 1604 suplementado con un 10 % de suero fetal bovino) con sustancia P marcada con ^{125}I 20 pM en presencia de concentraciones crecientes de competidor durante 45 minutos a 4 °C.
- La línea celular IM9 es una línea celular bien caracterizada que está fácilmente a disposición del público. Véase, p. ej., *Annals of the New York Academy of Science*, 190, 221-234 (1972); *Nature (London)*, 251, 443-444 (1974); *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 71, 84-88 (1974). Estas células se cultivaron rutinariamente en RPMI 1640 suplementado con 50 µg/mL de sulfato de gentamicina y un 10 % de suero bovino fetal.
- 45 La reacción se terminó mediante filtración a través de un sistema de recolección con filtro de fibra de vidrio usando filtros previamente empapados durante 20 minutos en polietileno al 0,1 %. La unión específica de la sustancia P marcada se determinó en presencia de ligando sin marcar 20 nM.

Ejemplo de método 6. Ensayo de unión al receptor de NK-2.

- 50 Las células CHO-hNK-2R, una línea celular derivada de la CHO transformada con el receptor de NK-2 humano, que expresan aproximadamente 400 000 de tales receptores por célula, se hicieron crecer en matraces o botellas de cultivo rotatorias de 75 cm² en medio esencial mínimo (modificación alfa) con un 10 % de suero fetal bovino. La secuencia genética del receptor de NK-2 humano se da en N.P. Gerard et al., *Journal of Biological Chemistry*, 265, 20455-20462 (1990).

- Para la preparación de las membranas, se disociaron 30 botellas de cultivo rotatorias confluentes mediante lavado de cada botella rotatoria con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, (PBS) sin calcio ni magnesio, seguido de adición de 10 ml de solución de disociación celular libre de enzimas (a base de PBS, de Specialty Media, Inc.). Tras 15 minutos adicionales, las células disociadas se reunieron y centrifugaron a 1000 RPM

durante 10 minutos en una centrifuga clínica. Las membranas se prepararon mediante homogeneización de los sedimentos celulares en 300 mL de tampón Tris 50 mM, pH 7,4, con un homogeneizador Tekmar® durante 10-15 segundos, seguida de centrifugación a 12 000 RPM (20,000 x g) durante 30 minutos usando un rotor Beckman JA-14®. Los sedimentos se lavaron una vez usando el procedimiento anterior, los sedimentos finales se resuspendieron en 100-120 mL de tampón Tris 50 mM, pH 7,4 y se almacenaron alícuotas de 4 ml congeladas a -70 °C. La concentración de proteína de esta preparación fue 2 mg/mL.

Para el ensayo de unión a receptor, se suspendió una alícuota de 4 mL de la preparación de membrana CHO-hNK-2R en 40 mL de tampón de ensayo que contenía Tris 50 mM, pH 7,4, cloruro de manganeso 3 mM, 0,02 % de albúmina sérica bovina (BSA) y 4 µg/mL de quimostatina. Se usó un volumen de 200 µL del homogeneizado (40 µg de proteína) por muestra. El ligando radioactivo fue [¹²⁵I]yodohistidil-neuroquinina A (New England Nuclear, NEX-252), 2200 Ci/mmol. El ligando se preparó en tampón de ensayo a 20 nCi por 100 µL; la concentración final del ensayo fue 20 pM. La unión inespecífica se determinó usando eledoisina 1 µM. Se usaron diez concentraciones de eledoisina, de 0,1 a 1000 nM, para una curva concentración-respuesta estándar.

Todas las muestras y patrones se añadieron a la incubación en 10 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) para cribado (dosis única) o en 5 µL de DMSO para determinaciones de IC₅₀. El orden de las adiciones para incubación fue 190 o 195 µL de tampón de ensayo, 200 µL de homogeneizado, 10 o 5 µL de muestra en DMSO, 100 µL de ligando radioactivo. Las muestras se incubaron 1 h a temperatura ambiente y, a continuación, se filtraron en un recolector de células a través de filtros que habían sido empapados previamente en tampón Tris 50 mM, pH 7,7, que contenía un 0,5 % de BSA. El filtro se lavó 3 veces con aproximadamente 3 mL de tampón Tris 50 mM frío, pH 7,7. A continuación, se perforaron los círculos de los filtros en tubos de poliestireno de 12 x 75 mm y se realizó el recuento en un contador gamma.

Los antagonistas del receptor de taquiquinina son valiosos en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de taquiquinina. Estas afecciones clínicas pueden incluir trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, psicosis y esquizofrenia; trastornos neurodegenerativos tales como demencia, demencia senil de tipo Alzheimer incluida, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA y síndrome de Down; trastornos desmielinizantes tales como esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, tal como neuropatía diabética e inducida por quimioterapia, neuralgia postherpética y otras; enfermedades obstructivas de las vías respiratorias agudas y crónicas tales como síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, bronconeumonía, broncoespasmo, bronquitis crónica, tos del conductor y asma; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, fibrocitos, osteoartritis y artritis reumatoide; trastornos del sistema musculoesquelético, tales como osteoporosis; alergias tales como eccema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como a hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal y similares; enfermedades cutáneas tales como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eccematoides; trastornos de adicción tales como alcoholismo; trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como síndrome hombro-mano; trastornos distímicos; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos trasplantados y trastornos relacionados con la potenciación o supresión inmune tales como lupus eritematoso sistémico; trastornos gastrointestinales o trastornos asociados al control neuronal de las vísceras tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, emesis y síndrome del intestino irritable; trastornos de la función de la vejiga tales como hiperreflexia del detrusor de la vejiga e incontinencia; aterosclerosis; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; síntomas irritativos de la hipertrofia prostática benigna; trastornos del flujo sanguíneo causados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como angina, migraña y enfermedad de Raynaud; y dolor o nocicepción, por ejemplo, la atribuible o asociada a cualquiera de las afecciones anteriores, especialmente la transmisión del dolor en las migrañas.

Los antagonistas de la NK-1 son útiles en el tratamiento del dolor, especialmente dolor crónico, tal como dolor neuropático, dolor posoperatorio y migrañas, dolor asociado a la artritis, dolor asociado al cáncer, dolor lumbar crónico, cefalea en racimos, neuralgia posherpética, síndrome del miembro fantasma, dolor central, dolor dental, dolor neuropático, dolor resistente a opioides, dolor visceral, dolor quirúrgico, dolor por lesión ósea, dolor durante el trabajo de parto y alumbramiento, dolor a causa de quemaduras, quemaduras solares incluidas, dolor posparto, dolor de angina y dolor relacionado con el tracto genitourinario, cistitis incluida.

Además de para el dolor, los antagonistas de la NK-1 son especialmente útiles en el tratamiento y la prevención de incontinencia urinaria; síntomas irritativos de la hipertrofia prostática benigna; trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias agudas y crónicas, tales como broncoespasmo, bronconeumonía, asma y síndrome de insuficiencia respiratoria en

adultos; aterosclerosis; afecciones inflamatorias, tales como enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, osteoartritis, inflamación neurogénica, alergias, rinitis, tos, dermatitis, urticaria, psoriasis, conjuntivitis, emesis, miosis inducida por irritación; rechazo de trasplantes de tejido; extravasación de plasma debida a quimioterapia con citoquinas y similares; traumatismo raquimedular; accidente cerebrovascular; infarto cerebral (isquemia); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; esquizofrenia; ansiedad y depresión.

Los antagonistas de la NK-2 son útiles en el tratamiento de incontinencia urinaria, broncoespasmo, asma, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal, tales como síndrome del intestino irritable, y dolor.

Además de las indicaciones anteriores, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de emesis, emesis aguda, retardada o anticipatoria incluidas, tales como emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migraña y variaciones en la presión intercraneal. Más concretamente, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo los usados rutinariamente en la quimioterapia contra el cáncer.

Los ejemplos de tales agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenimina, sulfonatos de alquilo y otros compuestos con una acción alquilante, tales como nitrosoureas, cisplatino y dacarbazina; antimetabolitos, por ejemplo, ácido fólico, purina o antagonistas de la pirimidina; inhibidores mitóticos, por ejemplo, alcaloides de la vinca y derivados de la podofilotoxina; y antibióticos citotóxicos.

Ejemplos concretos de agentes terapéuticos han sido descritos, por ejemplo, por D.J. Stewart in NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES, (J. Kucharczyk et al., eds., 1991), en las páginas 177-203. Los agentes quimioterapéuticos habitualmente usados incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina, daunorubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etopósido, metotrexato, 5-fluorouracilo, vinblastina, vincristina, bleomicina y clorambucilo. R.J. Gralla et al., Cancer Treatment Reports, 68, 163-172 (1984).

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles en el tratamiento de emesis inducida por radiación, incluyendo terapias de radiación tales como en el tratamiento del cáncer, o radiotoxemia; y en el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios.

Cuando es posible administrar un compuesto empleado en los métodos de esta invención directamente sin formulación alguna, los compuestos se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un ingrediente activo. Estas composiciones se pueden administrar por varias vías, oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal incluidas. Muchos de los compuestos empleados en los métodos de esta invención son efectivos en forma de composiciones tanto inyectables como orales. Tales composiciones se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo. Véase, p. ej., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16th ed. 1980).

En la fabricación de las composiciones empleadas en la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encapsula en su interior, tal como un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, un sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (tal como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario triturar el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, generalmente se tritura hasta un tamaño de partícula inferior a malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, normalmente se ajusta el tamaño de partícula mediante trituración para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona,

celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Generalmente, los compuestos activos son efectivos en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones diarias normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de humanos adultos, se prefiere especialmente el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg/día, en dosis única o dividida. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada la determinará un médico en vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos concretos administrados, la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, y la gravedad de los síntomas del paciente y, por lo tanto, los intervalos de dosificación anteriores no pretenden limitar el alcance de la invención en modo alguno. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que, en otros casos, se pueden emplear dosis aún mayores sin que causen efectos secundarios perjudiciales, siempre y cuando tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

Ejemplo de formulación 1.

Se preparan cápsulas de gelatina duras que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto del Ejemplo 35	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se cargan en cápsulas de gelatina duras en cantidades de 340 mg.

Ejemplo de formulación 2.

Se prepara una fórmula de comprimido usando los ingredientes que se indican a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Compuesto del Ejemplo 95	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos, que pesan cada uno de ellos 240 mg.

Ejemplo de formulación 3.

Se prepara una formulación de inhalador de polvo que contiene los siguientes componentes:

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>
--------------------	------------------

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>
Compuesto del Ejemplo 63	5
Lactosa	95

La mezcla activa se mezcla con la lactosa y se añade la mezcla a un aparato de inhalación de polvo seco.

Ejemplo de formulación 4.

5

Se preparan comprimidos, que contienen cada uno de ellos 30 mg de ingrediente activo, tal y como se indica a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Compuesto del Ejemplo 103	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua)	4,0 mg
Carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

- 10 El ingrediente activo, el almidón, y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 (tamaño EE. UU.) y se mezclan concienzudamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que, a continuación, se pasan a través de un tamiz de malla 16 (tamaño de EE. UU.). Los gránulos así producidos se secan a 50-60 °C y se pasan a través de un tamiz de malla 16 (tamaño de EE. UU.). A continuación, el carboximetilalmidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla 30 (tamaño de EE. UU.), se añaden a los gránulos que, después de su mezclado, se comprimen en una máquina de fabricación de comprimidos para dar comprimidos que pesan cada uno de ellos 120 mg.

Ejemplo de formulación 5.

- 20 Se fabrican cápsulas, que contienen cada una de ellas 40 mg de medicamento, tal y como se indica a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto del Ejemplo 104	40,0 mg
Almidón	109,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	150,0 mg

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 (tamaño de EE. UU.) y se cargan en cápsulas duras de gelatina en cantidades de 150 mg.

25

Ejemplo de formulación 6.

Se fabrican supositorios, que contienen cada uno de ellos 25 mg de ingrediente activo, tal y como se indica a continuación:

30

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
--------------------	-----------------

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto del Ejemplo 110	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados a	2000 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla n.º 60 (tamaño de EE. UU.) y se suspenden en glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. A continuación, se vierte la mezcla en un molde de supositorio de capacidad nominal 2,0 g y se deja enfriar.

5

Ejemplo de formulación 7.

Se fabrican suspensiones, que contienen cada una de ellas 50 mg de medicamento por dosis de 5,0 ml, tal y como se indica a continuación:

10

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto del Ejemplo 111	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica (11 %) Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato sódico	10,0 mg
Sabor y color	c.v.
Agua purificada a	5,0 ml

El medicamento, la sucrosa y la goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 10 (tamaño de EE. UU.) y, a continuación, se mezclan con la solución de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua hecha previamente. El benzoato sódico, sabor y color se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. A continuación, se añade agua suficiente para producir el volumen necesario.

15

Ejemplo de formulación 8.

Se fabrican cápsulas, que contienen cada una de ellas 15 mg de medicamento, tal y como se indica a continuación:

20

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Compuesto del Ejemplo 112	15,0 mg
Almidón	407,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Total	425,0 mg

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 (tamaño de EE. UU.) y se cargan en cápsulas duras de gelatina en cantidades de 425 mg.

Ejemplo de formulación 9.

Se prepara una formulación intravenosa tal y como se indica a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto del Ejemplo 120	250,0 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

Ejemplo de formulación 10.

Se prepara una formulación tópica tal y como se indica a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Compuesto del Ejemplo 35	1-10 g
Cera emulsionante	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina blanca blanda	a 100 g

5

Se calienta la parafina blanca blanda hasta que se derrite. Se incorporan la parafina líquida y la cera emulsionante y se agitan hasta su disolución. Se añade el ingrediente activo y se continúa agitando hasta su dispersión. A continuación, se enfría la mezcla hasta que se vuelve sólida.

10 Ejemplo de formulación 11.

Los comprimidos sublinguales o bucales, que contienen cada uno 10 mg de ingrediente activo, se pueden preparar tal y como se indica a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad por comprimido</u>
Compuesto del Ejemplo 95	10,0 mg
Glicerol	210,5 mg
Agua	143,0 mg
Citrato sódico	4,5 mg
Alcohol polivinílico	26,5 mg
Polivinilpirrolidona	15,5 mg
Total	410,0 mg

15

El glicerol, el agua, el citrato sódico, el alcohol polivinílico y la polivinilpirrolidona se mezclan juntos agitando de forma continua y manteniendo la temperatura a aproximadamente 90 °C. Cuando los polímeros se han disuelto, se enfría la solución resultante a aproximadamente 50-55 °C y se mezcla lentamente el medicamento. La mezcla homogénea se vierte en moldes fabricados de material inerte que tienen un espesor de aproximadamente 2-4 mm. A continuación, se corta esta matriz de difusión para formar comprimidos independientes que tienen el tamaño apropiado.

20

Otra formulación preferida empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de entrega transdérmicos ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la entrega de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, p. ej., la Patente de Estados Unidos N.º 5.023.252, publicada el 11 de junio de 1991. Tales parches se pueden construir para entrega continua, pulsátil o según demanda, de agentes farmacéuticos.

25

Frecuentemente, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, directamente o indirectamente. Las técnicas directas normalmente implican la colocación de un catéter de entrega de fármaco en el sistema ventricular del huésped para evitar la barrera hematoencefálica. Un sistema de entrega implantable tal, usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 5.011.472.

30

Las técnicas indirectas, que generalmente se prefieren, normalmente implican la formulación de las composiciones para posibilitar la latenciación del fármaco mediante la conversión de fármacos hidrofílicos en fármacos o profármacos liposolubles. La latenciación se consigue generalmente a través del bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y amina primaria presentes en el fármaco para hacer el fármaco más liposoluble y susceptible al

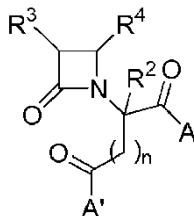
transporte a través de la barrera hematoencefálica. Como alternativa, la entrega de fármacos hidrofílicos se puede mejorar mediante infusión intraarterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir temporalmente la barrera hematoencefálica.

- 5 El tipo de formulación empleada para la administración de los compuestos empleados en los métodos de la presente invención puede venir dictado por los compuestos concretos empleados, el tipo de perfil farmacocinético deseado de la vía de administración y el compuesto o compuestos, y el estado del paciente.

10 A pesar de que la invención se ha ilustrado y descrito en detalle en la descripción anterior, tal ilustración y descripción se deben considerar ejemplares y no restrictivas en su carácter, entendiéndose que solo se han mostrado y descrito las formas de realización ilustrativas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula



5

donde:

n es un número entero de 0 a 2;

A es XNH- o R⁵XN-, donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₄ y bencilo y donde X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

10

A' es R⁵X'N-, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por hidroxilo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₄, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxilo(alcoxi C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄), fenilo, fenil(alquilo C₁-C₄), fenil(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, furil(alquilo C₁-C₄), piridinil(alquilo C₁-C₄), tienil(alquilo C₁-C₄) o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄);

15

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R³ es oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido;

R⁴ es ariliten-1-ilo opcionalmente sustituido;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

20

R⁸ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o

R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido por R¹²;

25

R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxycarbonilo C₁-C₄, ariloxycarbonilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido e

hidratos, solvatos y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

2. Compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por R⁷R⁸N-, R⁷R⁸N-(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄).

3.

3. Compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por R⁷R⁸N.

35

4.

4. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R⁷ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo.

40

5. Compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ y X' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 por piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido.

6.

6. Compuesto de la reivindicación 1, donde A es R⁵XN-, donde R⁵ es alquilo C₁-C₆ y X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido.

45

7.

7. Compuesto de la reivindicación 1, donde A es XNH- y X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido.

8.

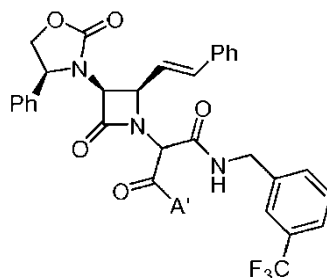
8. Compuesto de la reivindicación 6 o 7, donde X es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y arilo es fenilo opcionalmente sustituido.

50

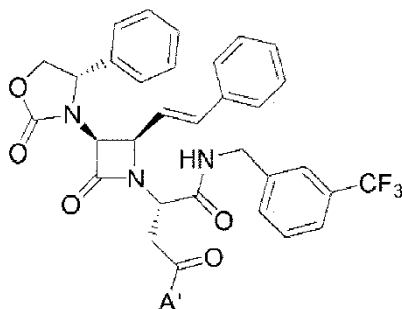
9.

9. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R² es hidrógeno.

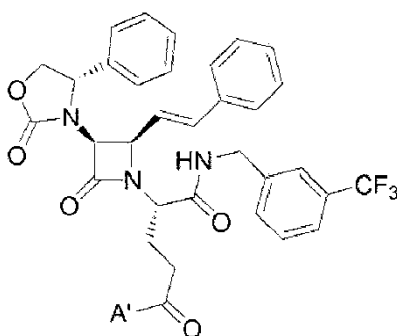
10. Compuesto de la reivindicación 1, donde n es 1.
 11. Compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2.
 5 12. Compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



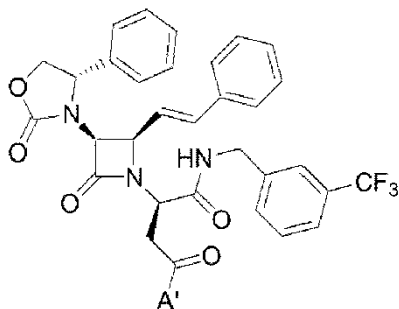
donde A' es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 37), 1-bencilpiperidin-4-ilamino (Ejemplo 39) o 4-[2-(piperidin-1-10 il)etil]piperidin-1-ilo (Ejemplo 42A); o



donde A' es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 44), 1-bencilpiperidin-4-ilamino (Ejemplo 63) o 4-[2-(piperidin-1-15 il)etil]piperidin-1-ilo (Ejemplo 86A); o

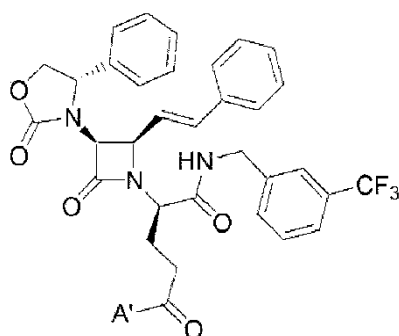


donde A' es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 88), 4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 91) o 4-[2-(piperidin-20 1-il)etil]piperidin-1-ilo (Ejemplo 120A); o

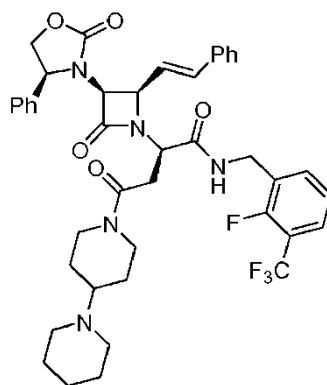


donde A' es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 133), 4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo (Ejemplo 134A) o 1-bencilpiperidin-4-ilamino (Ejemplo 134C); o

5

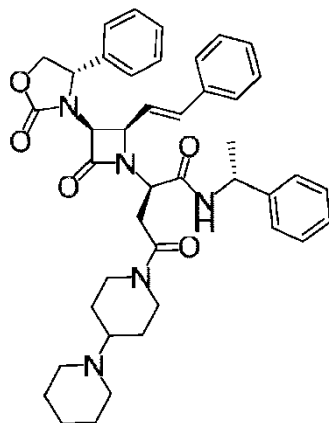


donde A' es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo (Ejemplo 135); o

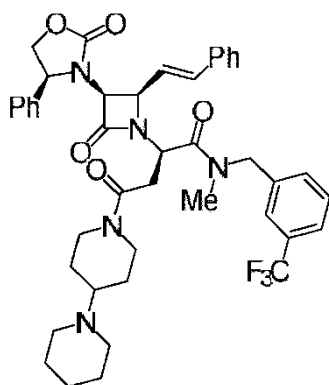


10

(Ejemplo 222); o

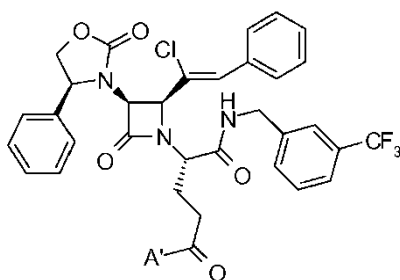


(Ejemplo 224); o



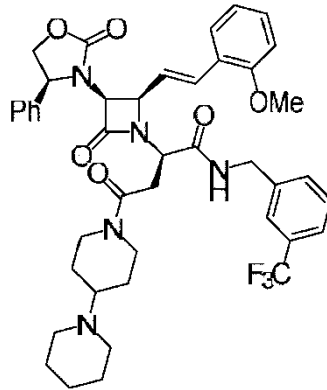
5

(Ejemplo 225) o

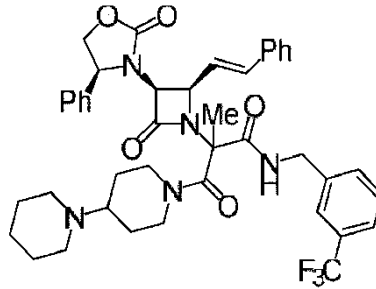


10

donde A' es 4-(pirrolidin-1-il)piperazin-1-ilo (Ejemplo 227); o

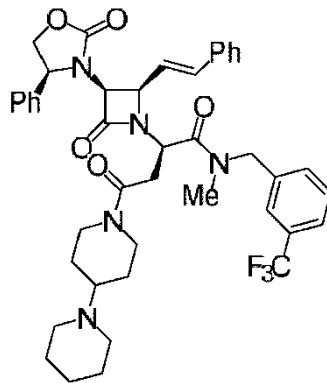


(Ejemplo 231); o



5

(Ejemplo 234);
o preferiblemente tiene la fórmula

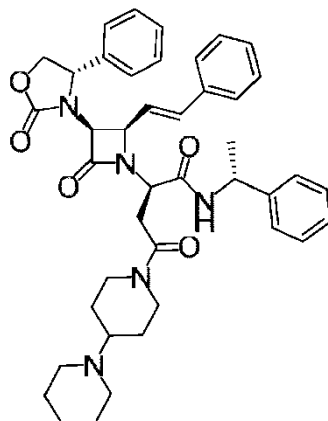


10

(Ejemplo 225)
o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal del ácido clorhídrico del mismo.

15

13. Compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente la sal del ácido clorhídrico del mismo.

5

14 .Formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o formulación farmacéutica de acuerdo con la
10 reivindicación 14 para uso en un método de tratamiento de un estado patológico sensible a antagonismo de un receptor V_{1a} de vasopresina en un mamífero con necesidad de tal tratamiento.