

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 942**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2006 PCT/US2006/027703**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2007 WO07011878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2006 E 06787593 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 1910346**

54 Título: **Antagonista de vasopresina de tipo beta-lactamil fenilalanina, cisteína y serina**

30 Prioridad:

19.07.2005 US 700673 P

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

10.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KOPPEL, GARY, A. y
MILLER, MARVIN, J.**

74 Agente/Representante:

**INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP**

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 726 942 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

Antagonista de vasopresina de tipo beta-lactamil fenilalanina, cisteína y serina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a análogos de ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)-alcanoico sustituido de aminoácidos. En particular, la invención se refiere a dichos análogos de ácido alcanoico de fenilalanina, cisteína, homocisteína y homoserina y a análogos y derivados de los mismos. También se describen métodos para el tratamiento de mamíferos que necesitan alivio en estados patológicos asociados con y que responden al antagonismo de los receptores de la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y V₂ usando la invención.

Antecedentes

15 La arginina vasopresina (AVP) es un neuropéptido neurohipofisiario producido en el hipotálamo y está implicado en muchos procesos biológicos en el sistema circulatorio, el sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema nervioso central (SNC). En particular, la AVP actúa como un neurotransmisor en el cerebro. Diversos subtipos de receptor de la vasopresina farmacológicamente significativos, incluyendo la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y V₂, se han identificado. Dichos receptores de la vasopresina están implicados en diversos estados patológicos psiquiátricos, psicológicos y de comportamiento, incluyendo depresión, ansiedad, trastornos afectivos y estrés, así como la mediación no opioide de la tolerancia al dolor. Los receptores de la vasopresina también están involucrados en una diversidad de procesos metabólicos incluyendo la homeostasis del metabolismo del agua, la función renal, la mediación de la función cardiovascular y la regulación de la temperatura en mamíferos.

25 Por ejemplo, la AVP desempeña un papel importante en el inicio de la depresión, uno de los más comunes de los trastornos graves del SNC. Entre los objetivos potenciales para el tratamiento de la depresión está el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA), que está perturbado en muchos pacientes deprimidos, así como en trastornos afectivos relacionados con el estrés (véase, Scott y Dinan, 1998; Serradiel-Le Gal *et al.*, 2002,). La normalización de la función del eje HPA parece ser un requisito previo para la remisión mantenida de los síntomas de la depresión cuando se usa medicación (véase, Steckler, *et al.*, 1999,).

Uno de los síntomas de la depresión mayor es un nivel elevado de cortisol y ACTH asociado con la desregulación del eje HPA (véase, Owens y Nemeroff, 1993; Plotsky *et al.* 1998,). La hormona de liberación de la corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP) son los dos secretagogos principales de ACTH y estudios preclínicos y clínicos recientes han mostrado que la AVP es importante en la mediación de la liberación de la ACTH durante el estrés psicológico crónico (véase, Scott y Dinan, 1997, 1998). La AVP se fabrica en neuronas localizadas en el núcleo paraventricular del hipotálamo y la activación de estas neuronas provoca la liberación de la AVP en la circulación portal de la eminencia media. Sin embargo, la respuesta de cortisol al estrés psicológico parece estar regulada por la AVP, pero no por la CRH, en voluntarios humanos sanos con ansiedad (véase, Boudarene *et al.*, 1999). El estrés psicológico crónico acompañado por la desregulación del eje HPA puede contribuir a la etiología de los trastornos afectivos. Se ha descubierto que muchos pacientes con depresión mayor muestran niveles elevados de AVP que disminuyen a medida que mejora la enfermedad mental (véase, van Londen *et al.*, 1997 y 2000).

La AVP también se transporta a la pituitaria anterior en donde puede estimular la liberación de la ACTH interactuando con un receptor V_{1b} en las membranas celulares de los corticotropos. Por ejemplo, ratas criadas de forma selectiva para un comportamiento relacionado con ansiedad elevada muestran desregulación en este eje HPA. El tratamiento con un antagonista del receptor V_{1b} puede anular la secreción de ACTH estimulada por CRH, lo que demuestra un cambio en la regulación de la ACTH de CRH a AVP (véase, Keck *et al.*, 1999). También se ha demostrado la presencia de los receptores V_{1b} en distintas regiones del SNC de rata y el SNC de ratón. Por lo tanto se cree que los antagonistas de V_{1b} que penetran en el SNC pueden tener mayor potencial terapéutico en los trastornos afectivos relacionados con el estrés. Actualmente no existen antagonistas de la vasopresina que sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (Serradeil-Le Gal *et al.* 2002). También existen evidencias preclínicas y clínicas de que la vasopresina, actuando a través de un receptor V_{1b}, contribuye a un subtipo de depresión mayor asociada con el estrés crónico y la desregulación del eje HPA (véase, Boudarene *et al.*, 1999; Griebel *et al.*, 2002; Scott y Dinan, 1997, 1998).

Se ha informado que la enfermedad vascular representa la causa principal de las hospitalizaciones de personas de 65 años y más. Se ha demostrado que la AVP contribuye a la patofisiología y la progresión de la enfermedad cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva (véase, Schrier y Abraham "Hormones and hemodynamics in heart failure", N. Engl. J. Med. 341:577-585 (1999); Thibonnier "Vasopressin receptor antagonists in heart failure", Curr. Op. Pharmacology 3:683-687 (2003); Lee *et al.*, "Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure", Am. Heart J. 146:9-18 (2003,). Además, la fisiología coordinada de los sistemas renal/cardiovascular contribuye al rendimiento cardíaco normal y la homeostasis. Por lo tanto, la AVP también juega un papel importante en el equilibrio hídrico y electrolítico, la regulación del volumen sanguíneo, el tono del músculo liso vascular y la contractibilidad y el metabolismo cardíacos. Cada uno de estos son factores principales que afectan al rendimiento del corazón y a su capacidad para la satisfacer las demandas del cuerpo. La AVP afecta a todos estos factores, en particular mediante la activación de los receptores V_{1a} y V₂. Los receptores de la vasopresina V_{1a} están localizados en el músculo liso

- vascular y los cardiomiocitos, promoviendo la vasoconstricción y la síntesis y el crecimiento de las proteínas de las células del miocardio, respectivamente. Los receptores de la vasopresina V_2 están localizados en los conductos recolectores de las nefronas de los riñones promoviendo la reabsorción del agua libre. Los pequeños cambios en la osmolaridad del plasma son detectados por los receptores en el hipotálamo, lo que regula la liberación neurosecretora de la AVP desde la glándula pituitaria. Con la estimulación osmótica, los niveles de la AVP en plasma pueden elevarse desde un nivel basal de 3-4 pg/ml a 9-10 pg/ml. Estos cambios modestos en el nivel de la neurohormona AVP, en combinación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulan el equilibrio diario de agua y electrolitos en sujetos sanos.
- Sin embargo, se ha informado que el papel de la AVP en la fisiología cardiovascular de sujetos sanos es mínimo y, para esas personas, son necesarias dosis suprafisiológicas de neurohormona para afectar a la presión sanguínea, la contractilidad cardíaca y el flujo sanguíneo coronario. Por el contrario, la AVP juega un papel sustancial en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, se ha observado que los niveles plasmáticos basales de la AVP son elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los controles sanos, en particular aquellos que presentan también hiponatremia (véase, Goldsmith, "Congestive heart failure: potential role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure", *Congest. Heart Fail.* 8:251-6 (2002); Schrier y Ecder, (2001)). Además, la diuresis acuosa deteriorada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) que conduce a un incremento del volumen sanguíneo, hiponatremia, edema y aumento de peso, está relacionada con la AVP. Con la insuficiencia cardíaca, la elevación de la AVP en plasma conduce a resistencia vascular periférica y presión de enclavamiento vascular periférica aumentadas mientras se reduce el gasto cardíaco y el volumen sistólico. Además, otra evidencia sugiere que la AVP contribuye al miocardio hipertónico característico del corazón debilitado (véase, Nakamura *et al.*, "Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V_1a receptor", *Eur J Pharmacol* 391:39-48 (2000); Bird *et al.*, "Significant reduction in cardiac fibrosis and hipertrophy in spontaneously hipertensive rats (SHR) treated with a V_1a receptor antagonist", (resumen) *difusión* 104:186 (2001)) y estudios celulares/moleculares han demostrado que también desencadena una cascada de señalización que promueve la fibrosis miocárdica que habitualmente se observa con la progresión de la enfermedad.

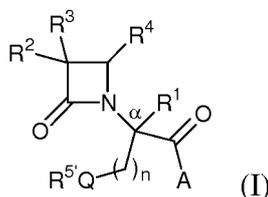
- La modificación estructural de la vasopresina ha proporcionado varios agonistas de la vasopresina (véase, Sawyer, *Pharmacol. Reviews*, 13:255 (1961)). Además, se han descubierto diversos antagonistas peptídicos de la vasopresina potentes y selectivos (véase, Lazslo *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 43:73-108 (1991); Mah y Hofbauer, *Drugs of the Future*, 12:1055-1070 (1987); Manning y Sawyer, *Trends in Neuroscience*, 7:8-9 (1984)). Además, se han descubierto nuevas clases estructurales de antagonistas no peptídicos de la vasopresina (véase, 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)). Por último, se conoce la clase estructural general de los ésteres y amidas del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)acético sustituido en forma de intermediarios sintéticos para la preparación de antibióticos β -lactámicos (véase, patente de Estados Unidos n.º 4.751.299).

- <El documento WO 03/031407 divulga derivados del ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanodioico y el ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)alcoialcanoico para su uso en el tratamiento de estados patológicos que responden al antagonismo del receptor de la vasopresina V_{1a} .>

Sumario de la invención

- Se ha descubierto que determinados compuestos dentro de la clase general de ácidos 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanoicos sustituidos y derivados de los mismos son antagonistas de los receptores de vasopresina, incluyendo receptores de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} y V_2 . En el presente documento se describen análogos de ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)-alcanoico sustituido de fenilalanina, cisteína, homocisteína y homoserina y análogos, homólogos y derivados de los mismos. También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de ácido alcanoico descritos en el presente documento para el tratamiento de enfermedades y trastornos que responden al antagonismo de uno o más receptores de la vasopresina, tales como los receptores V_{1a} , V_{1b} o V_2 . Además, se describen métodos útiles para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos que están asociados con disfunción de la vasopresina y que responden a antagonismo de un receptor de la vasopresina, tal como los receptores V_{1a} , V_{1b} o V_2 o una combinación de los mismos, en un mamífero. Además, se describen procesos para preparar análogos de ácido 2-(azetidín-2-on-1-il)-alcanoico sustituido de fenilalanina, cisteína, homocisteína y homoserina y diversos análogos y derivados de los mismos.

En una realización ilustrativa de la invención, se describen compuestos de fórmula (I):



en donde:

Q es oxígeno, azufre, -S(O)- o -SO₂-;

n es 1 o 2;

5 A es amino monosustituido, amino disustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

10 R² es hidrógeno, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, alqueno, incluyendo alqueno C₂-C₆, tal como vinilo, alilo y similares, alquino, incluyendo alquino C₂-C₆, tal como etino, propino y similares, alcoxi, incluyendo alcoxi C₁-C₄, alquiltio, incluyendo alquiltio C₁-C₄, halo, haloalquilo, tal como trifluorometilo, trifluorocloroetilo y similares, ciano, formilo, alquilcarbonilo, incluyendo alquilcarbonilo C₁-C₃, alcocarbonilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁸ y -NR⁸(COR⁹);

R³ es un grupo amino, amido, acilamido o ureido, que está opcionalmente sustituido o R³ es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno unido a un átomo de nitrógeno;

15 R⁴ es alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, alqueno, incluyendo alqueno C₂-C₆, alquino, incluyendo alquino C₂-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno, incluyendo cicloalqueno C₃-C₉, tal como limonenilo, pinenilo y similares, alquilcarbonilo, incluyendo alquilcarbonilo C₁-C₃, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄), arilhaloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoialquilo opcionalmente sustituido, arilalqueno opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alqueno C₂-C₄), arilhaloalqueno opcionalmente sustituido o arilalquino opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquino C₂-C₄);

20 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄), heterocíclico, heterocíclico(alquilo C₁-C₄) y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄); en donde el heterocíclico en cada caso se selecciona de manera independiente entre tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; en donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;

25 R⁶ es hidrógeno o alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆ y R⁷ es alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) o R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; en donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido con R¹³;

30 cada uno de R⁸ y R⁸ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) o R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo, tal como pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; R⁹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcocarbonilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄), heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo heteroaril(alquilo C₁-C₄) y R⁸R⁸N-(alquilo C₁-C₄);

35 cada uno de R¹³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcocarbonilo, incluyendo alcocarbonilo C₁-C₄, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) y ariloilo opcionalmente sustituido;

40 R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, Y¹-, Y¹-(alquilo C₁-C₄) y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄); en donde el heterocíclico se selecciona de manera independiente en cada caso entre el grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido e

45 hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

50 con la condición de que cuando Q es oxígeno, n es 2 y R⁵ no es -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵ o -SO₂R¹⁵.

55 En un aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es oxígeno y n es 2. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es azufre y n es 1 o 2. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es azufre, n es 1 y R⁵ es alquilo o arilalquilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es azufre, n es 2 y R⁵ es alquilo o arilalquilo opcionalmente sustituido.

60 Debe entenderse que diversos aspectos de la fórmula descrita en el presente documento pueden seleccionarse en muchas combinaciones. De manera ilustrativa, en la fórmula (I), los compuestos se seleccionan donde R² es hidrógeno, R⁴ es un arilalqueno y A es cualquiera de un amino monosustituido, un amino disustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido al nitrógeno. En variaciones, los compuestos se seleccionan donde R² es hidrógeno o metilo, R⁴ es un arilalquilo y A es cualquiera de un amino monosustituido, un amino disustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido al nitrógeno. En otra combinación ilustrativa de los compuestos de fórmula (I), R² es hidrógeno, R⁴ es un arilalquilo y Q es azufre. En variaciones, A es cualquiera de un amino monosustituido, un amino disustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido y n es 1. En otras variaciones, R¹ es hidrógeno y en otras variaciones más, R⁴ es más específicamente feniletanilo opcionalmente sustituido. También debe entenderse que tales variaciones pueden combinarse

65 adicionalmente para definir subconjuntos de los compuestos seleccionados a partir de la invención descrita en el

presente documento.

En otra realización, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas, donde las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo pero sin limitación los compuestos de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen también uno o más vehículos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto ilustrativo, se describen composiciones farmacéuticas que muestran actividad oral y/o biodisponibilidad oral. En otro aspecto ilustrativo, se describen composiciones farmacéuticas que permiten a los análogos de 2-(azetidín-2-on-1-il)-sustituidos de fenilalanina, cisteína, homocisteína y homoserina y a los derivados y análogos de los mismos atravesar la barrera hematoencefálica.

También se describen métodos para tratar estados patológicos que responden al antagonismo de un receptor de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} y/o V_2 , en un mamífero que necesita dicho tratamiento se describen. Los métodos comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo pero sin limitarse a los compuestos de fórmula (I)

Los estados patológicos que responden al antagonismo de uno o más de los receptores de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} y/o V_2 y que se tratan mediante los métodos descritos en el presente documento, incluyen diversas enfermedades mentales relacionadas con el estrés, depresión, ansiedad, trastornos afectivos, enfermedad obsesivo compulsiva, impulsividad, trastornos de agresividad y similares; enfermedades que afectan a la homeostasis acuosa, la función renal, la inhibición del ciclo vital del fosfatidil inositol, la regulación de la temperatura y similares; enfermedades asociadas con náuseas, vómito y dolor y diversas enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos o afecciones asociadas con agregación plaquetaria y similares. Además, los métodos para tratar otros estados patológicos y afecciones tratables mediante, por ejemplo, antagonismo del receptor de oxitocina, antagonismo del receptor de taquicínina, antagonismo del receptor de neuroquinina 1, antagonismo del receptor de neuroquinina 2 y similares se describen en el presente documento, en donde el método incluye la etapa de administrar a un paciente que necesita alivio de dicho estado patológico o afección una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) o el método incluye la etapa de administrar a un paciente que necesita alivio de dicho estado patológico o afección una composición descrita en el presente documento, en donde la composición incluye una cantidad eficaz de 1 o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción del dibujo

La FIG. 1 muestra la afinidad de unión de V_{1b} humano ($K_i = 0,07$ nM) del ejemplo 9B a través de un ensayo de unión competitiva llevado a cabo en células CHO transfectadas con receptor V_{1a} humano.

Descripción detallada

Los términos químicos generales usados en las fórmulas descritas en el presente documento tienen sus significados ordinarios habituales. Por ejemplo, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado, de cadena lineal u opcionalmente ramificada, incluyendo pero sin limitarse a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal u opcionalmente ramificada, al menos una porción del cual forma un anillo, incluyendo pero sin limitarse a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal u opcionalmente ramificada que incluye al menos un doble enlace, incluyendo pero sin limitación vinilo o etenilo, alilo o propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, butadienilo y similares.

El término "alquino" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal u opcionalmente ramificado que incluye al menos un triple enlace, incluyendo pero sin limitación etinilo, propinilo, 1-butenilo, hex-4-en-2-inilo y similares.

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.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más, ilustrativamente desde uno hasta tres, átomos de hidrógeno con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, grupos tales como alquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 , alquiltio C_1 - C_4 , hidroxilo, nitro, halo, carboxi, ciano, haloalquilo C_1 - C_4 , haloalcoxi C_1 - C_4 , amino, carbamoilo, carboxamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilalquilamino, alquilsulfonilamino C_1 - C_4 y similares.

El término "heterociclo" se refiere a una estructura cíclica no aromática que posee uno o más heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno, azufre y similares e incluye grupos tales como tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo,

piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente alquilo o cicloalquilo unido a través de un oxígeno e incluye grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *tert*-butoxi y similares.

5 El término "acilo" incluye términos tales como "alcanoílo" y "aróilo" y se refiere a alquilo, alquenoilo, alquilo, arilo y similares unidos a través de un grupo carbonilo. De manera ilustrativa, el acilo es formilo, acetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo, ciclohexanoílo, benzoílo opcionalmente sustituido y similares.

10 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

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

15 Los términos "alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido", "cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido" y "alquenoilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido" se refieren a alquilo, cicloalquilo o alquenoilo, respectivamente, opcionalmente sustituido con un sustituyente tal como se describe en el presente documento, incluyendo pero sin limitación hidroxilo, hidroxilo protegido, alquilo, carboxilo protegido, carbamoilo, bencilio, alquiltio y similares.

20 El término "(alquilo C₁-C₄)" tal 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, lineal o ramificada, de desde uno hasta cuatro carbonos que tienen por ejemplo arilo, alcoxi C₁-C₄ y similares, como sustituyente e incluye grupos tales como, por ejemplo, bencilio, fenetilo, fenpropilo, α -metilbencilio, metoximetilo, etoxietilo y similares.

25 El término "fenilo opcionalmente sustituido" se toma para que signifique un radical fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente, tal como 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.

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

35 El término "carboxi protegido" se refiere al grupo carboxi protegido o bloqueado por un grupo protector convencional normalmente usado para el bloqueo temporal del ácido carboxi. Algunos ejemplos de dichos grupos incluyen alquilo inferior, por ejemplo *tert*-butilo, alquilo inferior sustituido con halo, por ejemplo 2-yodoetilo y 2,2,2-tricloroetilo, bencilio y bencilio sustituido, por ejemplo 4-metoxibencilio y 4-nitrobencilio, difenilmetilo, alquenoilo, por ejemplo alilo, trialkilsililo, por ejemplo trimetilsililo y *tert*-butildietilsililo y grupos protectores de carboxi similares.

40 Debe entenderse que en las realizaciones descritas en el presente documento, una variación ilustrativa de alquilo es alquilo C₁-C₆, tal como metilo, etilo, propilo, prop-2-ilo y similares; una variación ilustrativa de alquenoilo es alquenoilo C₂-C₆, tal como vinilo, alilo y similares; una variación ilustrativa de alquinoilo es alquinoilo C₂-C₆, tal como etinilo, propinilo y similares; una variación ilustrativa de alcoxi es alcoxi C₁-C₄, tales como metoxi, pent-3-oxi y similares; una variación ilustrativa de alquiltio es alquiltio C₁-C₄, tal como etiltio, 3-metilbuti-2-iltio y similares; una variación ilustrativa de alquilcarbonilo es alquilcarbonilo C₁-C₃, tal como acetilo, propanoílo y similares; una variación ilustrativa de cicloalquilo es cicloalquilo C₃-C₈; una variación ilustrativa de cicloalquenoilo es cicloalquenoilo C₃-C₉, tal como limonenilo, pinenilo y similares; una variación ilustrativa de arilalquilo opcionalmente sustituido es aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de arilalquenoilo opcionalmente sustituido es aril(alquenoilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de arilalquinoilo opcionalmente sustituido es aril(alquinoilo C₂-C₄) opcionalmente sustituido; una variación ilustrativa de alcoxialquilo es (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄); una variación ilustrativa de heteroarilalquilo opcionalmente sustituido es heteroaril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y una variación ilustrativa de alcoxycarbonilo es alcoxycarbonilo C₁-C₄.

50 El término "antagonista", como se usa en el presente documento, se refiere a un antagonista total o parcial. Aunque puede ser útil un antagonista parcial de cualquier actividad intrínseca, los antagonistas parciales mostrados de forma ilustrativa muestran un efecto antagonista de aproximadamente el 50 % o un efecto antagonista de aproximadamente el 80 %. El término también incluye compuestos que son antagonistas completos del receptor de la vasopresina V_{1b}. Se apreciará que los métodos ilustrativos descritos en el presente documento requieren cantidades terapéuticamente eficaces de antagonistas del receptor de la vasopresina V_{1b}; por lo tanto, los compuestos que muestran antagonismo parcial en el receptor de la vasopresina V_{1b} pueden administrarse a dosis mayores para mostrar actividad antagonista suficiente para inhibir los efectos de la vasopresina o un agonista de la vasopresina.

60 En un aspecto de los compuestos de fórmula (I), A es amino monosustituido, amino sustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno.

65 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es oxígeno y n es 2. En otro aspecto, se

describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es azufre y n es 1 o 2. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde Q es azufre, n es 2 y R⁵ es alquilo C₁-C₆ o arilalquilo opcionalmente sustituido.

5 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino monosustituido. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno.

10 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un grupo amino de fórmula R¹⁴XN-; en donde R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, incluyendo alcoxicarbonilo C₁-C₄ y bencilo; y en donde X se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxilalquilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y un grupo Y, Y-(alquilo C₁-C₄), R⁶R⁷N- y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄), donde Y es un heterociclo. En una variación de los compuestos de fórmula (I), R¹⁴ es hidrógeno.

15 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un heterociclo que tiene la fórmula R¹⁴XN-, en donde R¹⁴ y X, se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar el heterociclo, tal como un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R¹⁰, R¹², R⁶R⁷N- o R⁶R⁷N-(alquilo C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente.

20 En una variación, se describen compuestos de fórmula (I), (II) en donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, incluyendo alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxialquiloalquilo, incluyendo (hidroxil(alquiloalquilo C₂-C₄))-(alquilo C₂-C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquilo, incluyendo R⁶R⁷N-(alquilo C₁-C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄).

25 En otra variación, se describen compuestos de fórmula (I) en donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, α-metilbencilo y similares, N-alquil acetamid-2-ilo, incluyendo N-(alquil C₁-C₅) acetamid-2-ilo, N-(cicloalquil) acetamid-2-ilo, incluyendo N-(cicloalquil C₃-C₈) acetamid-2-ilo, R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N- o alcoxicarbonilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo.

30 En otra variación, se describen compuestos de fórmula (I) en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN-, en donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₄ o heterocicliil(alquilo C₁-C₄).

35 En otra variación, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN- donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con piperadinil(alquilo C₁-C₄), piperazinil(alquilo C₁-C₄) o pirrolidinil(alquilo C₁-C₄).

40 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino monosustituido. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido. En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno.

45 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN-; donde R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo, incluyendo alcoxicarbonilo C₁-C₄ y bencilo; y en donde X se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxilalquilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido y un grupo Y, Y-(alquilo C₁-C₄), R⁶R⁷N- y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄), donde Y es un heterociclo.

50 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde A es un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN-, donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar el heterociclo, tal como un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con R¹⁰, R¹², R⁶R⁷N- o R⁶R⁷N-(alquilo C₁-C₄) tal como se ha definido anteriormente.

55 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I) en donde R¹⁴ y X, se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con hidroxilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi, incluyendo alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, hidroxialquiloalquilo, incluyendo (hidroxil(alquiloalquilo C₂-C₄))-(alquilo C₂-C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquilo,

incluyendo R⁶R⁷N-(alquilo C₁-C₄), difenilmetilo, arilo opcionalmente sustituido, aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido o piperidin-1-il(alquilo C₁-C₄).

5 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I) en donde R¹⁴ y X se toman junto con the átomo de nitrógeno unido para formar piperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, α-metilbencilo y similares, N-(alquil C₁-C₅) acetamid-2-ilo, incluyendo N-(alquil C₁-C₅) acetamid-2-ilo, N-(cicloalquil) acetamid-2-ilo, incluyendo N-(cicloalquil C₃-C₈) acetamid-2-ilo, R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N- o alcoxicarbonilo, incluyendo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo.

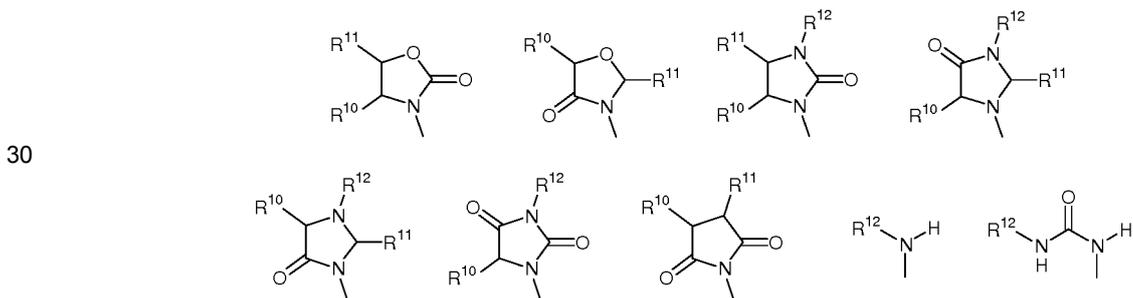
10 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula (I) en donde A es un amino disustituido que tienen la fórmula R¹⁴XN-, donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperadinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₄ o heterocicliil(alquilo C₁-C₄).

15 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN- donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperadinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con piperadinil(alquilo C₁-C₄), piperazinil(alquilo C₁-C₄) o pirrolidinil(alquilo C₁-C₄).

20 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula (I), en donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar homopiperazinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₄, arilo o aril(alquilo C₁-C₄).

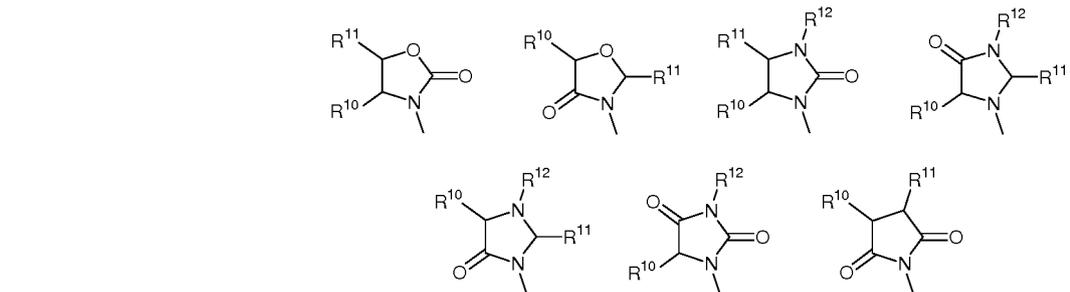
25 Se describen compuestos ilustrativos de fórmula (I), en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN-, donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinonilo, piperidinonilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo.

En otro aspecto de los compuestos de fórmula (I) R³ es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



35 en donde cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxialquilo, incluyendo alcoxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarboniloxi, incluyendo alquilcarboniloxi C₁-C₅, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄), arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄), arilalquilcarboniloxi opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilcarboniloxi C₁-C₄), difenilmetoxi y trifenilmetoxi; y R¹² se selecciona entre hidrógeno, alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, incluyendo cicloalquilo C₃-C₈, alcoxicarbonilo, incluyendo alcoxicarbonilo C₁-C₄, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄) y ariloilo opcionalmente sustituido.

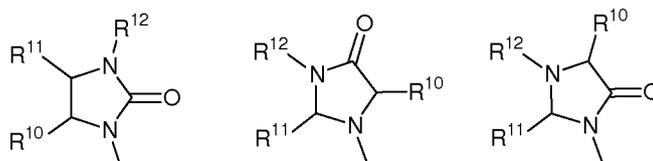
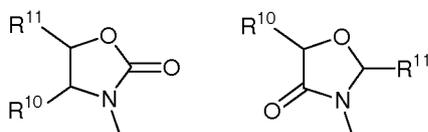
45 En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde R³ es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



50 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en el presente documento.

En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde R³ es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

5

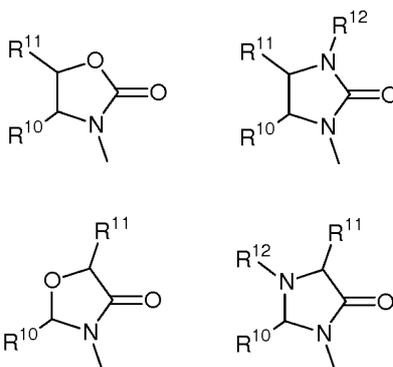


donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en el presente documento.

10

En otro aspecto, se describen compuestos de fórmula (I), en donde R³ es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en

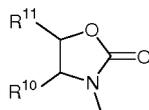
15



donde R¹⁰, R¹¹ y R¹² son como se definen en el presente documento.

20 En otro aspecto, se describe compuestos de fórmula (I) en donde A es un amino disustituido que tiene la fórmula R¹⁴XN-, en donde R¹⁴ y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar piperidinilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con alquilo, incluyendo alquilo C₁-C₄ o heterocicliil(alquilo C₁-C₄); y R³ es la estructura

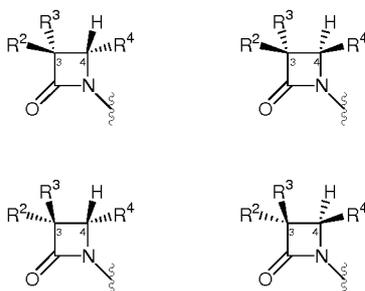
25



en donde R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento poseen una estructura central de azetidiona que incluye átomos de carbono asimétricos en C(3) y C(4), creando cuatro configuraciones estereoisoméricas, tal como se muestra a continuación:

30



Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de diastereómeros individuales, en forma de una mezcla racémica o en forma de una mezcla de diversos diastereómeros. Se entiende que en algunas aplicaciones, pueden usarse determinados estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros, mientras que en otras aplicaciones, pueden usarse otros estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros. En algunas realizaciones, se describe un estereoisómero individual, tal como la estructura central de azetidinona que tiene la configuración diastereomérica (3S,4R).

También se entiende que el carbono α que lleva R^1 es también quiral. Además, los grupos seleccionados para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y A también pueden incluir centros quirales. Por ejemplo, cuando R^3 es oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido, la posición 4 de ese anillo es asimétrico. Además, cuando R^3 es oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituido o imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituido, cada uno de los carbonos 2 y 5 de esos anillos es asimétrico. Por último, cuando R^3 es succinimido y uno de R^{14} y R^{15} es hidrógeno, el carbono que lleva el sustituyente no hidrógeno también es asimétrico. Por lo tanto, los estereoisómeros adicionales están representados de manera colectiva mediante la fórmula (I). Aunque en la presente descripción se contemplan compuestos que poseen todas las combinaciones de pureza estereoquímica, se aprecia que en muchos casos al menos uno de estos centros quirales descritos anteriormente puede estar presente en forma de una configuración individual absoluta en un compuesto descrito en el presente documento. En un aspecto ilustrativo, los compuestos descritos en el presente documento tienen la configuración absoluta ($\alpha R, 3S, 4R$) o la configuración absoluta ($\alpha S, 3S, 4R$).

Las realizaciones ilustrativas de los compuestos descritos en el presente documento incluyen clases de compuestos de fórmula (I) en donde:

A es un amino monosustituido de la fórmula XNH-;

A es un amino disustituido que tiene la fórmula $R^{14}XN$ -;

A es XNH- o $R^{14}XN$ y X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

A es XNH- o $R^{14}XN$ y X es R^6R^7N -(alquilo C_1-C_4);

A es XNH- o $R^{14}XN$, X es R^6R^7N -(alquilo C_1-C_4) y R^6 y R^7 se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo;

A es $R^{14}XN$ y R^{14} y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo;

A es $R^{14}XN$, R^{14} y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo y el heterociclo está opcionalmente sustituido con un heterocicliil(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

A es $R^{14}XN$, R^{14} y X se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un piperadinilo y el piperadinilo está opcionalmente sustituido en la posición 4 con heterocicliil(alquilo C_1-C_4), incluyendo piperadinil(alquilo C_1-C_4), piperazinil(alquilo C_1-C_4) y pirrolidinil(alquilo C_1-C_4);

A es XNH- o $R^{14}XN$ - y X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

A es XNH- o $R^{14}XN$ -, X es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido y arilo es fenilo opcionalmente sustituido; R^1 es hidrógeno;

R^1 es alquilo C_1-C_6 ;

R^1 es alquilo C_1-C_2 ;

R^2 es hidrógeno;

R^2 es alquilo C_1-C_2 ;

R^2 es metilo;

R^2 es metiltio;

R^2 es ciano;

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

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

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

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

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

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

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

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

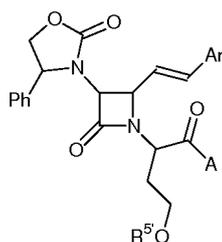
R^4 es 2-arilet-1-ilo opcionalmente sustituido;

R^5 es alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es aril(alquilo C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

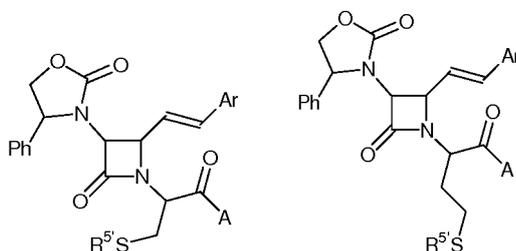
Se aprecia que las clases de compuestos descritos anteriormente pueden combinarse para formar clases ilustrativas adicionales. En la presente invención se contemplan otras combinaciones de las clases de compuestos descritas anteriormente.

Mediante la fórmula siguiente se describen otras clases ilustrativas de compuestos:



5 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido; A es heterociclo que contiene nitrógeno unido al átomo de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con heterociclil(alquilo C₁-C₄); y R⁵ es arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄).

Mediante las fórmulas siguientes se describen otras clases ilustrativas de compuestos



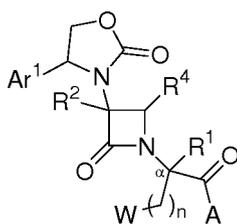
10 en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, furilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido; A es heterociclo que contiene nitrógeno unido al átomo de nitrógeno, que está
15 opcionalmente sustituido con heterociclil(alquilo C₁-C₄); y R⁵ es arilalquilo opcionalmente sustituido, incluyendo aril(alquilo C₁-C₄).

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento incluyen un grupo amino básico. Dichas aminas son capaces de formar sales con una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Se aprecia que en los casos en donde los compuestos de las fórmulas
20 descritas en el presente documento son aceites en vez de sólidos, esos compuestos capaces de formar sales de adición que son sólidos facilitarán el manejo y la administración de los compuestos descritos en el presente documento. Los ácidos empleados habitualmente para formar dichas 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 lo tanto, los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son 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, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato,
30 hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas formadas con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido maleico o ácido fumárico.

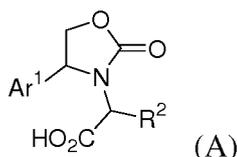
35 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles en los métodos para el antagonismo de los receptores de la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y V₂. Dicho antagonismo es útil en el tratamiento de una diversidad de trastornos y enfermedades que se han relacionado con este receptor en mamíferos. De manera ilustrativa, el mamífero a tratar mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento es un ser humano.

40 En otra realización, también se describen en el presente documento compuestos que atraviesan la barrera hematoencefálica. Se aprecia que los compuestos que atraviesan la barrera hematoencefálica pueden tener una aplicación más amplia en el tratamiento de diversos estados patológicos que responden al antagonismo de la vasopresina. Por ejemplo, debe entenderse que en la actualidad hay reconocidos distintos subtipos dentro de la enfermedad depresiva.

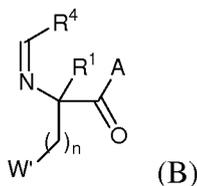
45 En otra realización, se describen procesos para preparar compuestos de fórmula (I). En un aspecto, los procesos para preparar compuestos de las fórmulas:



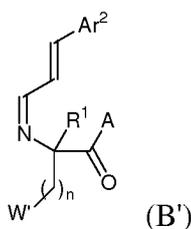
5 se describen, en donde W es QR^5 tal como se describe en diversas realizaciones en el presente documento; Ar^1 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^1 , R^2 , R^4 , n y A, son como se describe en diversas realizaciones del presente documento. Los procesos incluyen la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



10 con un compuesto de la fórmula:



15 en donde W' es $-QR^5$ tal como se describe en diversas realizaciones en el presente documento o W' es una forma protegida de QR^5 que puede desprotegerse o convertirse en $-QR^5$. En un aspecto del proceso, cuando Q es oxígeno, n es 2. En una variación, se describen procesos para la preparación compuestos de la fórmula anterior, en donde R^4 es ariltenilo opcionalmente sustituido. Los procesos incluyen la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (A) con un compuesto de la fórmula:



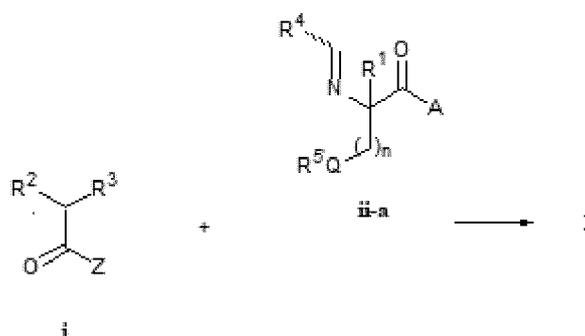
20 en donde W' es $-QR^5$ tal como se describe en diversas realizaciones en el presente documento o W' es una forma protegida de QR^5 que puede desprotegerse o convertirse en $-QR^5$. En un aspecto del proceso, cuando Q es oxígeno, n es 2.

25 En general, los ésteres y las amidas del ácido 2-(azetidion-1-il)acético y sus análogos y derivados descritos en el presente documento pueden prepararse mediante síntesis conocidas en la técnica, así como mediante diversos métodos descritos en el presente documento. Tal como se ilustra para los compuestos de fórmula (I), los ésteres del ácido 2-(azetidion-1-il)alcanodioico descritos en el presente documento pueden obtenerse mediante cicloadición 2+2

30 de un derivado del ácido acético del mismo sustituido de forma apropiada (i) y un éster de imina (ii) tras el tratamiento con una base en un disolvente seleccionado de forma apropiada, tal como se describe en el esquema sintético I, donde Z es hidroxilo o un grupo saliente y el número entero n y los restos A, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se han descrito previamente. El término "grupo saliente", tal como se usa en lo sucesivo en el presente documento, se refiere a un sustituyente, tal como halo, aciloxi, benzoiloxi y similares, presente en un átomo de carbono activado que puede

35 sustituirse por un nucleófilo. La química descrita en el esquema sintético I se aplica a iminas (ii) que contienen restos éster, tioéster o amida.

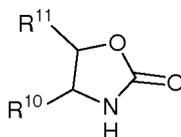
Esquema sintético I



La preparación de la imina apropiada (ii-a), la preparación de ejemplos representativos de los haluros o anhídridos de acetilo requeridos (i) y el procedimiento de cicloadición, se describen en general en las patentes de Estados Unidos n.º 4.665.171 y 4.751.299. Se aprecia que cuando Q es azufre en los compuestos (ii-a) o una forma oxidada de los mismos, tal como sulfóxido o sulfona, determinadas condiciones de reacción pueden no ser compatibles. En estos casos, pueden usarse grupos protectores apropiadamente seleccionados para bloquear reacciones no deseadas del azufre. Se describen grupos protectores de azufre ilustrativos en Greene y Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª Ed., John Wiley & Son, Nueva York, 1991.

10 En una variación ilustrativa, R³ es un oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido o imidazolidin-2-on-3-ilo 1,4,5-trisustituido. Aquellos compuestos de fórmula (I) que requieren que R³ sea oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido o imidazolidin-2-on-3-ilo 1,4,5-trisustituido, se preparan a partir del correspondiente haluro o anhídrido de (oxazolidin-2-on-3-ilo 4-sustituido) o (imidazolidin-2-on-3-ilo 1,4,5-trisustituido)acetilo. El haluro o el anhídrido del ácido está disponible a partir de una glicina sustituida de forma apropiada. Primero se convierte la glicina en el carbamato y después se reduce para proporcionar el alcohol correspondiente. Después el alcohol se cicla a la oxazolidin-2-ona 4-sustituida, que posteriormente se N-alkila con un éster del ácido haloacético. El éster se hidroliza y el ácido resultante se convierte en el haluro o anhídrido de acetilo (i). Ilustrativos de las oxazolidononas que están incluidas en esta vía sintética y posteriores vías sintéticas descritas en el presente documento, incluyen los siguientes compuestos disponibles en el mercado.

20

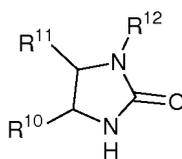


R ¹⁰	R ¹¹
(4R)-metilo	(5S)-fenilo
(4R)-metilo	difenilo
(4S)-fenilo	(5R)-fenilo
(4S)-fenilo	difenilo
(4S)-bencilo	dimetilo
(4S)- <i>terc</i> -butilo	difenilo
(4R)-bencilo	H
(4R)-isopropilo	H

R ¹⁰	R ¹¹
(4S)-metilo	(5R)-fenilo
(4R)-fenilo	(5S)-fenilo
(4S)- <i>terc</i> -butilo	H
(4S)-1H-indol-3-ilmetilo	H
(4S)-bencilo	H
(4S)-difenilmetilo	H
(4S)-isopropilo	H

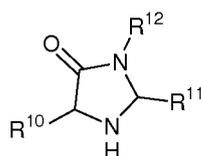
25

Ilustrativos de las imidazolidinonas e imidazolidindionas que están incluidas en esta vía sintética y posteriores vías sintéticas descritas en el presente documento, incluyen los siguientes compuestos disponibles en el mercado.



R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
H	H	2-metoxifenilo
H	H	4-metoxifenilo
H	H	2-metilfenilo
H	H	3-metilfenilo
H	H	4-metilfenilo

R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
H	H	acetilo
H	H	fenilo
(4S)-fenilo	(5R)-metilo	metilo
H	H	metilo
H	H	<i>terc</i> -butilo



5

R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
	(2S)- <i>terc</i> -butilo	(5S)-bencilo
(5S)-bencilo	dimetilo	metilo
H	(2R)- <i>terc</i> -butilo	metilo

R ¹⁰	R ¹²	Q
metilo	fenilo	S

- En otra variación ilustrativa, R³ es oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituido o imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituido. Aquellos compuestos de fórmula (I) que requieren que R³ sea oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituido o imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituido se preparan a partir de los correspondientes cloruros o anhídridos de (oxazolidin-4-on-3-ilo 2,5-disustituido) o (imidazolidin-4-on-3-ilo 1,2,5-trisustituido)acetilo respectivamente. Las condiciones de reacción útiles para preparar estos reactivos se describen en la patente de Estados Unidos n.º 4.772.694. Brevemente, la oxazolidinona o imidazolidinona requerida se obtiene a partir de un α hidroxiaácido o un α aminoácido, respectivamente.
- Las imidazolonas se preparan convirtiendo el α aminoácido, (R¹¹)-CH(NH₂)CO₂H, en una amida aminoprottegida y condensando después la amida con un aldehído, (R¹⁰)-CHO, en presencia de un ácido para formar la imidazolidin-4-ona 3-prottegida, donde R¹⁰ y R¹¹ son como se han definido anteriormente. La posición 1 puede funcionalizarse con un reactivo apropiado para introducir R¹² y desprotegerse la posición 3, donde R¹² es como se ha definido anteriormente. El anillo de imidazolidin-4-ona se alquila después con un éster de ácido haloacético, el éster se desesterifica y el ácido acético resultante se convierte en el anhídrido o el haluro de ácido deseado (i). Las oxazolidinonas requeridas se preparan de un modo análogo a partir del α hidroxiaácido correspondiente, (R¹¹)-CH(OH)CO₂H.

- En otra variación ilustrativa, R³ es succinimido. Aquellos compuestos de fórmula (I) que requieren que R³ 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. Brevemente, estos reactivos se obtienen del ácido tartárico o, cuando uno de R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno, del ácido málico. El ácido tartárico se acila o se O-alquila, el ácido diacil o di-O-alquil tartárico correspondiente se trata con un ácido anhídrido para formar el anhídrido succínico y la reacción de este anhídrido succínico con un éster de glicina para formar primero el éster de semiamida no cíclico, que después se cicla al éster del ácido succinimidoacético 3,4-disustituido. El grupo éster se desesterifica y el ácido resultante se convierte en el correspondiente haluro o anhídrido de ácido (i). EL haluro o anhídrido de succinimidoacetilo monosustituido se obtiene con ácido málico mediante la formación de anhídrido succínico seguida de la formación de succinimida tal como se describe anteriormente.

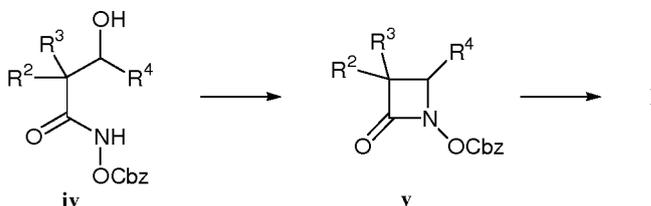
En otra variación ilustrativa, R³ es una amina N-sustituida o una urea N'-sustituida. Aquellos compuestos de fórmula (I) que requieren que R³ sea una amina N-sustituida o una urea N'-sustituida pueden prepararse a partir de los correspondientes análogos 3-amino protegidos con ftalimido. El grupo protector ftalimida puede eliminarse usando procedimientos habituales, tales como por tratamiento con hidrazina y similares. Una vez liberada, la amina puede alquilarse con uno cualquiera de una diversidad de haluros y sulfatos de alquilo y cicloalquilo, tales como yoduro de metilo, isopropilbromuro, sulfato de dietilo, ciclopropilmetilbromuro, ciclopentilyoduro y similares. Dichas aminas también pueden acilarse con haluros de ácido, anhídridos de ácido, isocianatos, isotiocianatos, tales como cloruro de acetilo, anhídrido propiónico, metilisocianato, 3-trifluorometilfenilisotiocianato y similares.

Las bases para usar en el esquema sintético I incluyen, entre otras, aminas terciarias alifáticas, tales como trietilamina 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 otras, dioxano, tetrahidrofurano, dietiléter, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido y N,N-dimetilformamida. Se aprecia que puede prepararse cualquier configuración estereoquímica deseada de estos compuestos usando los procesos descritos en el presente documento, seleccionando la configuración deseada en cada centro quiral indicado anteriormente. Dicha selección puede lograrse usando materiales de partida ópticamente puros o separando mezclas de isómeros ópticos en momentos convenientes durante la síntesis de las dos fórmulas anteriores usando técnicas convencionales.

El anillo de azetidionona también puede prepararse con un déficit de sustituyentes R², R³, R⁴ o el resto del ácido alcoxialcanoico o el ácido N-alcanodioico sustituido con R¹, pero poseyendo sustituyentes capaces de elaborarse mediante posterior transformación química a dichos grupos descritos para los compuestos de fórmula (I). En general, las azetidiononas pueden separarse mediante ciclación N-C(4), tal como la ciclación de acilhidroxamatos (iv) a intermedios de azetidionona (v), tal como se representa en el esquema II y se ilustra para los compuestos de fórmula (I), donde R¹, R², R³, R⁴ y A son como se han definido anteriormente, de acuerdo con el procedimiento de Mattingly *et al.* en J. Am. Chem. Soc. (1979), 101, 3983 y Accts. Chem. Res. (1986), 19, 49. Se aprecia que otros hidroxamatos, tales como alquilhidroxamatos, arilhidroxamatos y similares, son adecuados para llevar a cabo la ciclación.

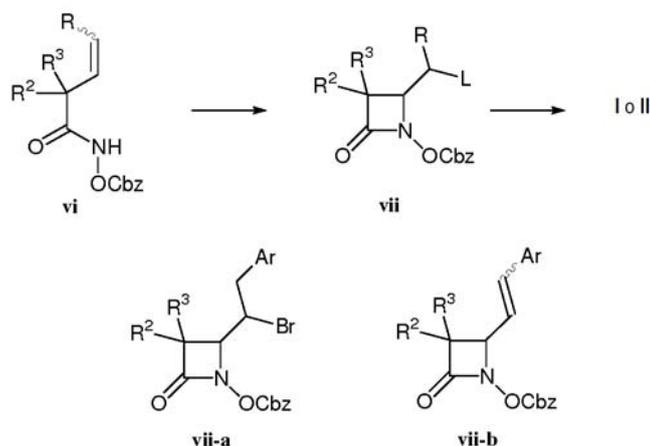
Esquema sintético II



La posterior transformación química de la aciloxiazetidionona (v) para introducir, por ejemplo, una imina de aminoácido sustituido con R¹ usando procedimientos convencionales proporcionará de manera ilustrativa compuestos de fórmula (I).

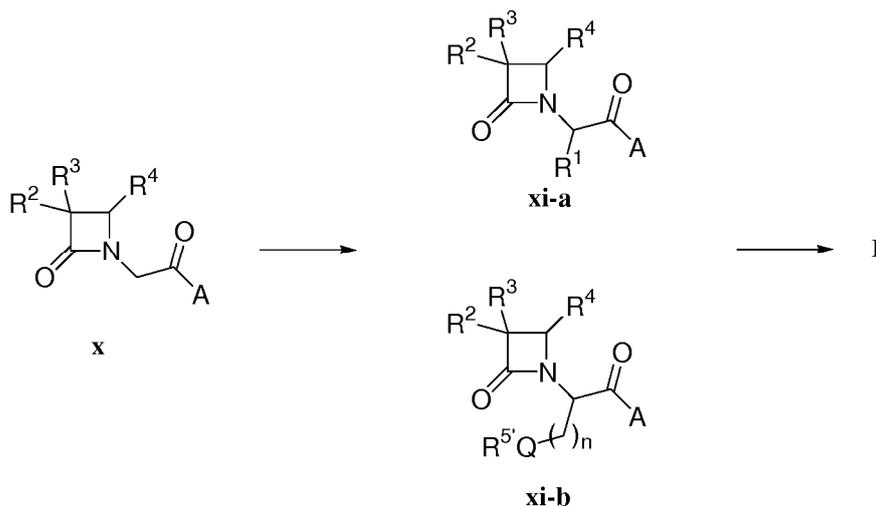
Una ciclación alternativa para formar azetidiononas intermedias, que pueden elaborarse de forma adicional a compuestos de fórmula (I), puede ocurrir por ciclación oxidativa de acilhidroxamatos (vi) a azetidiononas intermedias (vii), tal como se ilustra en el esquema sintético III y se ilustra por los compuestos de fórmula (I), donde R² y R³ son como se han definido anteriormente y L es un grupo saliente tal como haluro, de acuerdo con el procedimiento de Rajendra y Miller en J. Org. Chem. (1987), 52, 4471 y Tetrahedron Lett. (1985), 26, 5385. El grupo R en el esquema III representa un resto alquilo o arilo seleccionado para proporcionar R⁴, tal como se ha definido anteriormente, en la transformación posterior. Por ejemplo, R puede ser el grupo ArCH₂- donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido, como en (vii-a), tal que la eliminación oxidativa de HBr proporcionará el R⁴ deseado, tal como un grupo estirilo, como en (vii-b). Se aprecia que la elaboración de R a R⁴ no se realiza necesariamente de forma inmediatamente posterior a la ciclación y puede realizarse de forma conveniente después de otras etapas en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Se aprecia también que las alternativas a los acilhidroxamatos mostrados, tales como alquilhidroxamatos, arilhidroxamatos y similares, son adecuados para llevar a cabo la ciclación.

Esquema sintético III



Otros intermedios útiles más, tales como los derivados de ácido azetidionil acético (x), pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) tal como se ilustra mediante la síntesis de compuestos de fórmula (I) en el esquema sintético IV y se ilustra mediante los compuestos de fórmula (I), donde R¹, R², R³, R⁴, A y n son como se han definido anteriormente. La introducción del resto R¹ y un derivado de ácido carboxílico R⁵-Q-(CH₂)_n- para compuestos de fórmula (I), se puede lograr mediante alquilación del anión de (x).

Esquema sintético IV



El derivado de ácido acético (x) se desprotona y posteriormente se alquila con un haluro de alquilo correspondiente a R¹-Z, donde Z es un grupo saliente, para proporcionar el intermedio (xi-a). De manera ilustrativa, el anión de (xi-a) puede alquilarse con un compuesto Z'-(CH₂)_nQR⁵, donde Z' es un grupo saliente, para proporcionar compuestos de fórmula (I).

Una solución del derivado de ácido 2-(azetidion-2-on-1-ilo 3,4-disustituido)acético (x) o (xi) en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, dioxano o éter dietílico, se trata con una base no nucleofílica para generar el anión de (x) o (xi), respectivamente. Las bases adecuadas para esta transformación incluyen diisopropilamida, 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio. Después se hace reaccionar el anión con un electrófilo apropiado para proporcionar los compuestos deseados. Los electrófilos ilustrativos representados por la fórmula aril-(CH₂)_n-Z proporcionan los compuestos correspondientes.

Los procedimientos sintéticos anteriores pueden usarse por lo general para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, incluyendo pero sin limitación la serina, homoserina, cisteína, homocisteína, fenilalanina, homofenilalanina y demás análogos de los mismos. Además, pueden usarse esas mismas síntesis para preparar análogos y derivados de los mismos, tales como análogos de tirosina, análogos de naftilo y naftilo sustituido, realizaciones oxidadas de los compuestos que contienen azufre, realizaciones de disulfuro de los compuestos que contienen azufre, realizaciones de disulfuro oxidado de los compuestos que contienen azufre y similares.

Como alternativa, las realizaciones de disulfuro pueden prepararse a partir de compuestos de serina y homoserina convirtiendo el grupo hidroxilo terminal en un grupo saliente, tales como un halo, alquilo o arilsulfonilo, aciloxi y similares para preparar los compuestos de fórmula (I), como se muestra en el esquema V y se ilustra por los

(M+H)⁺.

Ejemplo 1A. Cloruro de (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. 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 se trató con una cantidad catalítica de dimetilformamida anhidra (85 µl / miliequivalente de derivado de ácido acético) dando como resultado un vigoroso desprendimiento de gas. Después de 45 minutos había cesado todo el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino después de secar durante 2 h al vacío.

Ejemplo 1B. Cloruro de (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo. Preparado siguiendo el procedimiento del ejemplo 1A, salvo que se usó ácido (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético en lugar de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (véase Evans y Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)).

Ejemplo 1C. Cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoilo. Una solución de 1 equivalente del ejemplo 3A y 1,3 equivalentes de cloruro de oxalilo en 200 ml de CH₂Cl₂ (150 ml / g de derivado de ácido propanoico) se trató con una cantidad catalítica de DMF anhidra (85 µl / mmol de derivado de ácido propanoico) dando como resultado un vigoroso desprendimiento de gas. Después de 45 min, había cesado todo el desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino después de haber secado durante 2 h al vacío.

Ejemplo 2A. (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetato de metilo. Se trató cada hora una solución de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (1 g, 4,52 mmol) (Evans en la patente de Estados n.º 4.665.171) en 20 ml de metanol anhidro con 5 equivalentes de cloruro de acetilo, para un total de 20 equivalentes. La solución resultante se agitó durante una noche. El residuo obtenido después de la evaporación del MeOH se disolvió de nuevo en 30 ml de CH₂Cl₂ y se trató con 50 ml de Na₂CO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se evaporó y se secó (MgSO₄) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,001 g, 94 %); RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,37 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,13 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 3H).

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

Ejemplo 3A. Ácido 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)propanoico. A una solución del ejemplo 2B (1 g, 4,01 mmol) en 35 ml de MeOH se le añadieron, a 0 °C, 14,3 ml (12,04 mmol) de una solución 0,84 M de LiOH en agua. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. a temperatura ambiente. Después de que se completara la hidrólisis de la azetidionona, se eliminó el MeOH por evaporación, el residuo en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ y se trató con NaCl acuoso saturado. La capa orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (mezcla racémica) en forma de un sólido de color blanco (0,906 g, 96 %); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,13/1,57 (d/d, J=7,5 Hz, 3H), 3,75/4,50 (q/q, J=7,5 Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,92-5,03 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H).

Ejemplo 4. Procedimiento general para la formación de amida a partir de un derivado de éster activado. β-*t*-butil éster de la α-(3-trifluorometil)bencilamida del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico. Se trató una solución de β-*t*-butil éster α-N-hidroxisuccinimida éster del ácido N-benciloxicarbonil-L-aspartico (1,95 g, 4,64 mmol, Advanced ChemTech) en 20 ml de tetrahidrofurano seco con 0,68 ml (4,74 mmol) de 3-(trifluorometil)bencil amina. Después de completarse (TLC, 60:40 hexanos/acetato de etilo), la mezcla se evaporó y el aceite resultante se repartió 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 de color blanco; RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 2,61 (dd, J = 6,5 Hz, J=17,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 3,7 Hz, J=17,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 5,9 Hz, J=15,3 Hz, 1H), 4,50-4,57 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,96-5,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H).

Ejemplo 5. Procedimiento general para la hidrólisis de un *terc*-butil éster. Una solución de derivado de *terc*-butil éster en ácido fórmico, típicamente 1 g en 10 ml, se agita a temperatura ambiente hasta que no se detecta más éster mediante cromatografía de capa fina (diclorometano 95 % / metanol 5 %), siendo el tiempo habitual de reacción de alrededor de 3 horas. El ácido fórmico se evapora a presión reducida; el residuo sólido resultante se reparte entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se evapora para dar un sólido de color blanquecino que puede usarse directamente en las siguientes reacciones o recristalizarse a partir de un sistema disolvente apropiado si se desea.

Ejemplo 6. Procedimiento general para la formación de amida a partir de un ácido carboxílico. Ilustrado para β-*t*-butil éster α-(3-trifluorometil)bencilamida del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico. Una solución de 1 g (2,93 mmol) de β-*t*-butil éster del ácido N-benciloxicarbonil-D-aspartico monohidrato (Novabiochem) en 3-4 ml de diclorometano se trató 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. Después de al menos 12 horas a temperatura ambiente o hasta que se completó la reacción según se determinó por cromatografía de capa fina (95:5 diclorometano/metanol de eluyente), la mezcla de reacción se lavó secuencialmente 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 de color 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).

Ejemplo 6A. N-*n*-butiloxycarbonil-(S)-(bencil)-D-cistein-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida. Se combinaron N-*n*-butiloxycarbonil-(S)-bencil-D-cisteína (0,289 g, 0,93 mmol) y 4-[2-(1-piperidil)etil]piperidina (0,192 g, 0,98 mmol) en diclorometano (20 ml) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 6 para dar 0,454 g (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,89-1,15 (m, 2H); 1,39-1,44 (m, 16H); 1,54-1,61 (m, 4H); 1,62-1,71 (m, 1H); 2,21-2,35 (m, 5H); 2,49-2,58 (m, 2H); 2,66-2,74 (m, 1H); 2,79-2,97 (m, 1H); 3,67-3,76 (m, 3H); 4,48-4,51 (m, 1H); 4,72-4,75 (m, 1H); 5,41-5,44 (m, 1H); 7,19-7,34 (m, 5H).

Ejemplo 7A. *t*-butil éster de N-[(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(bencil)-D-serina. Se trató N-[(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(bencil)-D-serina (0,710 g, 1,70 mmol) en diclorometano (8 ml) con acetato de *t*-butilo (3 ml) y ácido sulfúrico concentrado (40 µl) en un matraz sellado a 0 °C. Después de completarse (TLC), la reacción se interrumpió 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 por cromatografía en columna ultrarrápida (98:2 diclorometano/metanol) para producir 0,292 g (77%) en forma de un aceite incoloro; 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 8A. *t*-butil éster de O-(bencil)-D-serina. Se trató el ejemplo 7A (0,620 g, 1,31 mmol) en diclorometano (5 ml) con tris(2-aminoetil)amina (2,75 ml) durante 5 h. La mezcla resultante se lavó dos veces con un tampón de fosfato (pH=5,5), una vez con bicarbonato de potasio acuoso saturado y se evaporó para dar 0,329 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color 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). **EJEMPLO 9.** Procedimiento general para la formación de una 2-azetidiona a partir de una imina y un cloruro de acetilo.

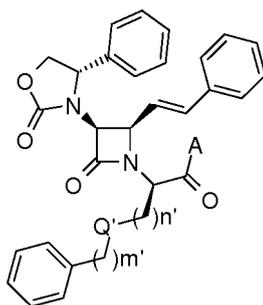
Etapa 1: Procedimiento general para la formación de una imina a partir de un derivado de aminoácido. Una solución de 1 equivalente de un éster o amida de α-aminoácido en diclorometano se trata secuencialmente con 1 equivalente de un aldehído apropiado y un agente desecante, tal como sulfato de magnesio o gel de sílice, en la cantidad de aproximadamente 2 gramos de agente desecante por gramo de amida o éster de α-aminoácido. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que todos los reactivos se consumen según se mide por cromatografía de capa fina. Las reacciones normalmente se completan en una hora. Después la mezcla de reacción se filtra, la torta de filtro se lava con diclorometano y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar la imina deseada que se usa tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2: Procedimiento general para la cicloadición 2+2 de una imina y un cloruro de acetilo. Se enfría a 0 °C una solución de diclorometano de la imina (10 ml de diclorometano/1 gramo de imina). A esta solución enfriada se le añaden 1,5 equivalentes de una amina apropiada, normalmente trietilamina, seguido de la adición gota a gota de una solución de diclorometano de 1,1 equivalentes de un cloruro de acetilo apropiado, tal como se describe en el ejemplo 1A (10 ml de diclorometano/1 g de cloruro de acetilo apropiado). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 h y esta se inactiva mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla resultante se reparte entre agua y diclorometano. Las capas se separan y la capa orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, 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 puede usarse directamente en otras reacciones o purificarse por cromatografía o por cristalización a partir de un sistema disolvente apropiado si se desea.

Ejemplo 9A. (2R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de *tert*-butilo. La imina preparada a partir de 0,329 g (1,31 mmol) de *t*-butil éster de O-(bencil)-D-serina (Ejemplo 8A) y cinnamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9 para dar 0,543 g (73 %) tras purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (90:10 hexanos/acetato de etilo); RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H); 3,56 (dd, J = 2,7 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 3,82 (dd, J = 4,8 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,11 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 4,21-4,29 (m, 2H); 4,50-4,58 (m, 3H); 4,71-4,78 (m, 2H); 6,19 (dd, J = 9,1 Hz, J=16,0 Hz, 1H); 6,49 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,07-7,11 (m, 1H); 7,19-7,40 (m, 14H).

Ejemplo 9B. N-[4-[2-(piperid-1-il)etil]piperidin-1-il]amida del ácido (2S)-(benciltiometil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético. La imina preparada a partir de (S)-(bencil)-D-cistein-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida, diclorhidrato (Ejemplo 11A, 0,417 g, 0,90 mmol) y cinnamaldehído, en presencia de trietilamina (0,26 ml, 1,87 mmol), se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9 para dar 0,484 g (76 %) en forma de un sólido de color blanquecino tras la recristalización a partir de diclorometano/hexanos. RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,89-1,06 (m, 2H); 1,40-1,44 (m, 5H); 1,57-1,67 (m, 6H); 2,25-2,43 (m, 6H); 2,45-2,59 (m, 2H); 2,71-2,88 (m, 2H); 3,55-3,70 (m, 3H); 4,11-4,17 (m, 1H); 4,37-4,47 (m, 2H); 4,54-4,61 (m, 1H); 4,64-4,69 (m, 1H); 4,76-4,84 (m, 2H); 6,05-6,19 (m, 1H); 6,66-6,71 (m, 1H); 7,12-7,40 (m, 15H).

Los ejemplos 9C-9AD, mostrados en la tabla siguiente, también pueden prepararse usando los procedimientos descritos en el presente documento sustituyendo el derivado de serina o de cisteína descrito anteriormente con el correspondiente a los compuestos mostrados a continuación.



Ejemplo	A	n'	Q'	m'
9C	(3-trifluorobencil)amino	2	-O-	1
9D	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	2	-O-	2
9E	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	2	-O-	1
9F	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo	2	-O-	2
9G	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo	2	-O-	1
9H	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	2	-O-	2
9I	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo	2	-O-	1
9J	(3-trifluorobencil)amino	1	-S-	2
9K	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	1	-S-	1
9L	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	1	-S-	2
9M	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo	1	-S-	1
9N	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo	1	-S-	2
9O	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	1	-S-	1
9P	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo	1	-S-	2
9Q	(3-trifluorobencil)amino	2	-S-	2
9R	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	2	-S-	1
9S	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	2	-S-	2
9T	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo	2	-S-	1
9U	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo	2	-S-	2
9V	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	2	-S-	1
9W	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo	2	-S-	2
9X	(3-trifluorobencil)amino	0	-CH ₂ -	1
9Y	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	0	-CH ₂ -	2
9Z	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ilo	0	-CH ₂ -	1
9AA	4-ciclohexilpiperazin-1-ilo	0	-CH ₂ -	2
9AB	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ilo	0	-CH ₂ -	1
9AC	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo	0	-CH ₂ -	2
9AD	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ilo	0	-CH ₂ -	1

5 **Ejemplo 10A.** Ácido (2R)-(benciloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acético. El ejemplo 9A (0,16 g, 0,28 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento usado en el ejemplo 5 para dar 0,144 g (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanquecino; RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,65 (dd, J = 4,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 3,82 (dd, J = 5,5 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,11 (dd, J = 7,8 Hz, J=8,8 Hz, 1H); 4,33 (s, 2H); 4,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 4,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 4,67 (dd, J = 4,0 Hz, J=5,0 Hz, 1H); 4,69 (dd, J = 5,0 Hz, J=9,5 Hz, 1H); 4,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 6,17 (dd, J = 9,3 Hz, J=15,8 Hz, 1H); 6,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,09-7,12 (m, 2H); 7,19-7,42 (m, 13H). El compuesto del ejemplo 10A se usa para preparar otros derivados de amida y éster, tales como los ésteres y amidas representados por el grupo A en los compuestos de fórmula (I).

10 **Ejemplo 11A.** (S)-(bencil)-D-cistein-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinamida, diclorhidrato. La N-*tert*-butiloxycarbonil-(S)-(bencil)-D-cistein-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinamida (0,453 g, 0,93 mmol) se hizo reaccionar durante una noche con cloruro de acetilo (0,78 ml, 13,80 mmol) en metanol anhidro (15 ml). Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino evaporando a sequedad la mezcla de reacción (0,417 g, 97 %). RMN ¹H (CD₃OD) δ 0,94-1,29 (m, 2H); 1,49-1,57 (m, 1H); 1,62-1,95 (m, 10H); 2,65-2,80 (m, 2H); 2,81-2,97 (m, 4H); 3,01-3,14 (m, 2H); 3,50-3,60 (m, 3H); 3,81-3,92 (m, 2H); 4,41-4,47 (m, 2H); 7,25-7,44 (m, 5H).

15 **Ejemplo 12A.** [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de *tert*-butilo. La imina preparada a partir de 4,53 g (34,5 mmol) éster *tert*-butilico de glicina y cinnamaldehído se combinó con cloruro de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetilo (Ejemplo 1A) de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9, para dar 5,5 g (30 %) del ejemplo 15 en forma de cristales incoloros (recristalizado, n-clorobutano); pf 194-195 °C.

20 **Ejemplo 13.** Procedimiento general para la alquilación y/o acilación de un (azetidín-2-on-1-il)acetato. Una solución de (azetidín-2-on-1-il)acetato en tetrahidrofurano (0,22 M en azetidínona), tal como el ejemplo 12 A, se enfría a -78 °C y es con bis(trimetilsilil)amida de litio (2,2 equivalentes). El anión resultante se trata con un haluro de alquilo o acilo

25

apropiado (1,1 equivalentes). Después de que se completara la conversión completa de la azetidionona, la reacción se interrumpe con cloruro de amonio acuoso saturado y se reparte 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 por cromatografía sobre gel de sílice con un eluyente apropiado, tal como 3:2 hexano/acetato de etilo.

Este procedimiento se usa para preparar compuestos de fórmula (I) por una vía sintética alternativa a partir de un intermedio común tal como [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de *tert*-butilo y compuestos relacionados. Este procedimiento también se usa para preparar análogos alquilados y acilados de los compuestos descritos en el presente documento, tales como los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es distinto de hidrógeno. También se aprecia que este procedimiento puede modificarse para introducir grupos adicionales en el anillo de azetidionona para preparar compuestos descritos en el presente documento donde R² es distinto de hidrógeno.

Se aprecia que los epímeros de estos compuestos en el carbono alfa de la azetidionona pueden prepararse también por los procedimientos descritos anteriormente, seleccionando los materiales de partida apropiados. Además, todos los demás compuestos incluidos dentro del alcance de los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse normalmente mediante los ejemplos anteriores.

En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento son útiles para el antagonismo de los receptores de la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y V₂ en métodos para el tratamiento de pacientes que sufren de estados patológicos y afecciones que responden a antagonismo del receptor de la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y V₂. De manera ilustrativa, los métodos descritos en el presente documento incluyen la etapa de administrar a un sujeto o paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto descrito por las fórmulas del presente documento. El antagonismo de diversos subtipos de receptor de la vasopresina se ha asociado con numerosos beneficios fisiológicos y terapéuticos. Estos beneficios pueden surgir del antagonismo de los receptores de la vasopresina del sistema nervioso tanto periférico como central. Las utilidades del sistema nervioso periférico incluyen la administración de antagonistas de la vasopresina V_{1a} y/o la vasopresina V₂ como coadyuvantes en la insuficiencia cardíaca o como agentes antitrombóticos. Los efectos del sistema nervioso central incluyen la administración de antagonistas de la vasopresina V_{1a} y/o la vasopresina V_{1b} de los compuestos descritos en el presente documento para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de agresividad, depresión, ansiedad y otros trastornos neurológicos y psicológicos.

Los estados patológicos ilustrativos que responden al antagonismo de un receptor de vasopresina V₂ y que se pueden tratar por los métodos descritos en el presente documento incluyen diversas enfermedades cardiovasculares, incluyendo, trastornos o afecciones asociadas con agregación plaquetaria y similares. Además, los métodos para tratar otros estados patológicos y afecciones que se pueden tratar mediante, por ejemplo, antagonismo del receptor de oxitocina, antagonismo del receptor de taquicinina, antagonismo del receptor de neuroquinina 1, antagonismo del receptor de neuroquinina 2 y similares se describen en el presente documento, donde el método incluye la etapa de administrar al paciente que necesite alivio de dicho estado patológico o afección una cantidad eficaz de uno o más ácidos 2-(azetidín-2-on-1-il)alcanodioicos sustituidos, ácidos 2-(azetidín-2-on-1-il)hidroxialquilalcanoicos, ácidos 2-(azetidín-2-on-1-il)alquilalcanoicos y análogos y derivados de los mismos descritos en el presente documento.

Ejemplo del método 1. Células de expresión del receptor V_{1b} de vasopresión humana. ADNc de receptor 1B (HV1B) de la vasopresina humana (véase, Lolait *et al.*, "Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. EEUU 92:6783-7 (1995); de Keyzer *et al.*, "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopressin receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto *et al.*, "Molecular cloning and functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994)) se insertaron en un vector de expresión de células de mamífero PCI-neo (Promega) en el sitio EcoRI. El plásmido recombinante portador del ADNc HV1B se identificó a partir de clones de *E. Coli* transformados y se usaron para la transfección de célula de ovario de hámster chino (CHO-K1, ATCC). Se introdujeron dos microgramos de ADN de receptor de HV1B en 10⁵ células CHO cultivadas en una placa de 6 pocillos, usando la técnica de transfección mediada por Fugene-6 (Boehringer Mannheim). Veinticuatro h después de la transfección, se cultivaron células bajo selección de G-418 (0,25 mg/ml) suplementadas con el medio de cultivo. Tres días más tarde, se llevó a cabo dilución limitada para obtener clones de células individuales en placas de 96 pocillos. Después de un periodo de 2 semanas de crecimiento, los monoclonos se expandieron en dos conjuntos de placas de 12 pocillos. Cuando se alcanzó la confluencia, se sometió a ensayo un conjunto de placas para verificar su capacidad de unión a vasopresina arginina marcada con tritio (NEN). Inicialmente se identificaron nueve clones positivos entre los 60 clones cribados y los clones que demostraron la mayor unión a AVP se guardaron como líneas celulares permanentes para cribado de afinidad a HV1B de los compuestos Serenix.

Ejemplo del método 2. Ensayo de unión a receptor basado en células V_{1a}, V_{1b} y/o V₂ de vasopresión humana o de rata. Las líneas celulares V_{1a}, V_{1b} y/o V₂ (células que expresan receptores V_{1a}, V_{1b} y/o V₂ humanos o de rata) se cultivaron en medio alfa-MEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % y 250 ug/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY) en un matraz de 75 cm². Para ensayo de unión competitivo, se disociaron células hV1b con solución de disociación de células basada en PBS, libre de enzimas (Specialty Media, Phillipursburg, NJ), siguiendo el protocolo del fabricante. Las células se colocaron en placas de 12 pocillos a una velocidad de un matraz para 18 placas (la velocidad debe

ajustarse de acuerdo con el grado de confluencia) y se mantuvieron en cultivo durante 2-3 días. Después se eliminó el medio de cultivo, las células se lavaron una vez con 2 ml de tampón de unión (25 mM Hepes, BSA al 0,25 %, 1x DMEM, PH=7,0) a temperatura ambiente. A cada pocillo, se le añadieron 990 ul de tampón de unión que contenía ³H-AVP 1 nM y seguido de la adición de compuestos de ensayo diluidos en series de 10 ul o AVP fría, todo disuelto en DMSO. Todas las incubaciones fueron por triplicado y las curvas de inhibición de dosis consistieron en la unión total (DMSO solo) y 5 concentraciones (0,1, 1,0, 10, 100 y 1000 nM) del agente de ensayo o AVP fría, que comprende el CI50. Las células se incubaron durante 30 min a 37 °C en una incubadora humidificada. Después se lavó la mezcla de ensayo y cada pocillo se lavó tres veces con PBS (pH=7,4). Tras el lavado, se añadió 1 ml de SDS al 2 % por pocillo y las placas se dejaron reposar durante 15 min a TA. Golpear suavemente la placa para asegurarse de que las células lisadas se desprendan. Todo el contenido de un pocillo se transfirió a un vial de centelleo. Después cada pocillo se aclaró con 0,5 ml de PBS y se añadió al vial correspondiente. Después se añadió fluido de centelleo (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Georgia) a 3 ml por vial. Las muestras se contaron en un contador de centelleo líquido (Beckman LS3801). Se calcularon los valores CI50 y Ki usando el software de ajuste Prism Curve.

15 Los ejemplos seleccionados se probaron en este ensayo en células que expresaban receptores de V_{1a} humano o V_{1b} humano. En la siguiente tabla se resumen las afinidades de unión (CI₅₀) para los compuestos ilustrativos. En la siguiente tabla también se resumen las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos ilustrativos.

Ejemplo	Afinidad de unión a V _{1a} humano (CI ₅₀ (nM))	Afinidad de unión a V _{1a} humano (K _i (nM))	Afinidad de unión a V _{1b} humano (CI ₅₀ (µM))	Afinidad de unión a V _{1b} humano (K _i (µM))
9B	0,11	0,07	1,10	0,69

20 Ejemplo del método 3. Inhibición de la reposición de fosfatidilinositol mediado por la vasopresina V_{1b}, un ensayo funcional de la actividad antagonista. Los efectos psicológicos de la vasopresina están mediados a través de receptores acoplados a proteína G específicos. Los receptores de la vasopresina V_{1a}, V_{1b} y/o V₂ están acoplados a una proteína G, que está acoplada a cAMP. El carácter agonista o antagonista de los compuestos descritos en el presente documento puede determinarse por su capacidad para inhibir la reposición mediada por la vasopresina de fosfatidilinositol usando métodos habituales, incluyendo el procedimiento descrito en los párrafos siguientes.

25 Las células que expresan receptores V_{1a}, V_{1b} y/o V₂ humano o de rata se cultivan en medio esencial mínimo alfa modificado que contenía suero fetal bovino al 10% y 0,25 mg/ml de G418. Tres días antes del ensayo, se disocian cultivos casi confluentes y se siembran en placas de cultivo tisular de 6 pocillos, sembrándose aproximadamente 100 pocillos por cada matraz de 75 cm² (equivalente a una relación de división de 12:1). Cada pocillo contiene 1 ml de medio de cultivo con 2 µCi de [³H] mioinositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO).

30 Todos los ensayos se obtuvieron por triplicado excepto el basal y el AVP 10 nM (ambos = 6). La vasopresina arginina (AVP) se disuelve en ácido acético 0,1 N. Los fármacos candidatos se disuelven en DMSO el día del experimento y se diluyen en DMSO hasta 200 veces la concentración final de ensayo. Los fármacos candidatos y la AVP (o volúmenes correspondientes de DMSO) se añaden por separado como 5 ul en DMSO a tubos de vidrio de 12x75 mm que contienen 1 ml de tampón de ensayo (solución de sal equilibrada de Tyrode que contiene glucosa 50 mM, LiCl 10 mM, HEPES 15 mM pH 7,4, 10 uM fosforamidón y bacitracina 100 uM). El orden de las incubaciones es aleatorizado. Las incubaciones se inician eliminando el medio de preetiquetado, lavando la monocapa una vez con 1 ml de NaCl al 0,9 % y añadiendo los contenidos a los tubos de ensayo. Las placas se incuban durante 1 h a 37 °C. Las incubaciones se terminan eliminando el medio de incubación y añadiendo 500 ul de ácido tricloroacético al 5 % (p/v) enfriado en hielo y dejándolas reposar durante 15 min.

45 Los incubados se fraccionan en columnas Econo-Columns Poly-Prep de BioRad empaquetadas con 0,3 ml de resina de formiato AG 1 X-8100-200. La resina se mezcla 1:1 con agua y se añaden 0,6 ml a cada columna. Después se lavan las columnas con 10 ml de agua. Los viales de centelleo (20 ml) se colocan debajo de cada columna. Para cada pocillo de incubación, los contenidos se transfieren a una minicolumna, tras lo cual el pocillo se lava con 0,5 ml de agua destilada, que también se añade a la minicolumna. Después se lavan las columnas dos veces con 5 ml de mioinositol 5 mM para eluir el inositol libre. Se transfiere una alícuota de 1 ml de éste a un nuevo vial de centelleo de 20 ml, mas 10 ml de Ready Protein Plus de Beckman y se cuenta. Después de completar el lavado del mioinositol, los viales de centelleo vacíos se colocaron bajo las columnas y los fosfatos de inositol [³H] se eluyeron con tres adiciones de 1 ml de formiato amónico 0,5 M que contiene ácido fórmico 0,1 N. Las condiciones de elución se optimizaron para recuperar los mono, bi y trifosfatos, sin eluir los tetraquis, pentaquis y hexaquisfosfatos más inertes metabólicamente. Las muestras se cuentan en un contador de centelleo multiusos LS 6500 de Beckman tras la adición de 10 ml de líquido de centelleo de alta capacidad en sales Tru-Count.

60 Los lípidos de inositol se miden añadiendo 1 ml de dodecilsulfato de sodio al 2 % (SDS) a cada pocillo, dejando reposar los pocillos durante al menos 30 min. El contenido lisado de cada pocillo se transfirió a un vial de centelleo de 20 ml. Se añadieron 10 ml de líquido de centelleo Ready Protein Plus de Beckman y se cuenta la radiactividad.

Las curvas concentración-respuesta para la AVP y las curvas de concentración-inhibición para los agentes ensayados frente a la AVP 10 nM se analizaron mediante ajuste de curva no lineal de mínimos cuadrados para una función

logística de 4 parámetros. Los parámetros para fosfatos de inositol basales y máximos, CE_{50} o CI_{50} y el coeficiente Hill se modificaron para conseguir el mejor ajuste. El ajuste de la curva se ponderó bajo el supuesto de que la desviación estándar era proporcionar a la dpm de radiactividad. En cada experimento se obtuvieron curvas de concentración-respuesta completas para AVP y los valores de CI_{50} se convirtieron a valores K_i mediante la aplicación de la ecuación de Cheng-Prusoff, en base al CE_{50} para la AVP en el mismo experimento. Los fosfatos de inositol se expresaron como dpm por 10^6 dpm de incorporación de inositol total.

Los experimentos para ensayar la competitividad de los agentes de ensayo consistieron en curvas de concentración-respuesta para la AVP en ausencia y presencia de dos o más concentraciones del agente de ensayo. Los datos se ajustaron a la siguiente ecuación logística competitiva:

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

donde Y es la dpm de los fosfatos de inositol, B es la concentración basal de los fosfatos de inositol, M es el máximo incremento en la concentración de los fosfatos de inositol, A es la concentración de agonista (AVP), E es la CE_{50} para el agonista, D es la concentración del agonista, K es la K_i para el agonista y Q es la cooperatividad (coeficiente de Hill).

Los experimentos para ensayar la competitividad de los agentes de ensayo consisten en curvas de concentración-respuesta para la AVP en ausencia y presencia de al menos cinco concentraciones del agente de ensayo. Los valores K_i , que reflejan las actividades antagonistas contra la AVP en la producción de la molécula de señalización IP3, se calculan con un software de prisma basado en la ecuación de Cheng y Prusoff.

Ejemplo del método 4. Búsqueda de semillas por hámsteres dorados. Se aprecia que la capacidad de un hámster para encontrar semillas en ciertas condiciones puede reflejar su nivel de ansiedad. Este método para ensayar las capacidades para encontrar semillas de hámsteres tratados con los compuestos descritos en el presente documento es un modelo animal de ansiedad.

Hámsteres dorados sirios machos (*Mesocricetus auratus*) (120-130 g) obtenidos en Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianapolis, IN) se alojan individualmente en jaulas de plexiglás (24 cm x 24 cm x 20 cm), se mantienen en un ciclo inverso de luz:oscuridad (14:10; las luces se encienden a las 19:00 h) y se les proporcionan alimentos y agua *ad libitum*. Todos los ensayos se realizan durante la fase oscura del ciclo circadiano con iluminación roja tenue. Antes del ensayo, todos los animales están en ayunas durante 20-24 h. Noventa minutos después de inyección intraperitoneal (IP) de SRX262 (n=10) o vehículo salino (n=10) los animales se sacan de su jaula y se colocan en una jaula de retención durante 2 min. Durante su ausencia, se enterraron seis semillas de girasol bajo el lecho en una esquina de sus jaulas. Los animales se vuelven a colocar en sus jaulas de origen de forma aleatoria frente a una cualquiera de las esquinas vacías y se cronometra su latencia para encontrar las semillas durante un periodo de observación de cinco minutos. La latencia para encontrar las semillas se reduce tras el tratamiento con los compuestos descritos en el presente documento y es comparable en magnitud a la fluoxetina, la bupiriona y el clordiazepóxido.

Ejemplo del método 5. Subyugación social en hámsteres, un ensayo de marcador bioquímico. Existe bibliografía sobre las consecuencias neuroendocrinas y de conducta de la subyugación social repetida en hámsteres dorados machos adultos. En los animales adultos, perder peleas y ser relegados a un estatus social bajo es muy estresante, dando como resultado niveles alterados de esteroides adrenales y gonadales con cambios en los comportamientos sociales (Rose *et al.*, 1975; Eberhart *et al.*, 1980, 1983). Los estudios sobre hámsteres machos adultos muestran niveles deprimidos de testosterona y niveles elevados de glucocorticoides tras derrotas repetidas ante conespecíficos dominantes (Huhman *et al.*, 1991).

Los hámsteres machos se alojan y mantienen como se ha descrito anteriormente. Durante 30 minutos cada día durante catorce días consecutivos, los animales se exponen a amenazas y ataques de un conespecífico más grande (n=14). Después de estos episodios diarios de estrés traumático, los animales se dejan sin molestar en sus jaulas durante diez días. Durante este periodo de recuperación, los animales se tratan con los compuestos descritos en el presente documento (1 mg/kg/día) (n=7) o vehículo salino (n=7). Al final de este periodo de tratamiento los animales se sacrifican por decapitación y se extrae sangre del tronco para radioinmunoensayo de testosterona y cortisol. Los niveles de testosterona de los hámsteres subyugados crónicamente son muy bajos mientras que los niveles basales de cortisol son altos. Este perfil neuroendocrino se altera mediante el tratamiento con los compuestos descritos en el presente documento. Los datos recogidos indican que el bloqueo de los receptores V_{1b} puede mejorar la recuperación del estrés traumático tal como subyugación social.

Ejemplo del método 6. Subyugación social en hámsteres, un ensayo de comportamiento, detección de actividad parecida a la de los antidepresivos. Se utiliza el modelo de subyugación social de los hámsteres en el paradigma intruso-residente. El modelo de agresión intruso/residente se basa en la motivación de un animal residente para

perseguir y combatir a los intrusos que llegan a su territorio (Miczek 1974). Los animales más pequeños colocados en la jaula de un residente serán derrotados más fácilmente y serán subyugados socialmente con encuentros repetidos. La subyugación social es un factor estresante significativo y natural en el reino animal. Los animales vencidos y subyugados durante el establecimiento de las jerarquías de dominación o los encuentros territoriales pueden ser altamente sumisos en futuras interacciones agonísticas.

Por ejemplo, los ratones vencidos muestran menos agresividad y un comportamiento más sumiso (Frishknecht *et al.*, 1982; Williams y Lierle 1988). Las ratas derrotadas consistentemente por conoespecíficos más agresivos muestran una inhibición del comportamiento caracterizada por menos iniciativa social y agresión ofensiva, así como un incremento en el comportamiento defensivo (Van de Poll *et al.*, 1982). Los machos de hámster vencidos de forma repetida responden de un modo sumiso cuando se enfrentan a un intruso no agresivo (Potegal *et al.*, 1993), además, su comportamiento reproductivo normal se reduce, según se mide por la latencia para montar a una hembra receptiva. Además, tras la derrota repetida por un conoespecífico dominante, un hámster residente estará a la defensiva o temeroso de los intrusos no agresivos de menor tamaño (Potegal *et al.*, 1993). La generalización del comportamiento sumiso hacia animales de nuevo estímulo, no amenazantes, es un ejemplo de "derrota condicionada" (Potegal *et al.*, 1993). La derrota condicionada en hámsteres adultos no es permanente, ya que los comportamientos defensivos y de lucha desaparecen durante muchas semanas. Los animales que muestran derrota condicionada se tratan con los compuestos descritos en el presente documento y se observa un regreso a los comportamientos normales de agresividad y reproducción.

Además, la subyugación social tiene un efecto pronunciado en la indolizínico de los animales. En los animales adultos, perder peleas y ser relegado a un nivel social bajo altera los niveles de esteroides adrenales y gonadales (Rose *et al.*, 1975; Eberhart *et al.*, 1908, 1983). Los hámsteres machos adultos muestran niveles deprimidos de testosterona y niveles elevados de glucocorticoides tras derrotas repetidas por parte de conoespecíficos dominantes (Huhman *et al.*, 1991). Se evalúa la recuperación de los niveles normales de testosterona y cortisol en los animales tratados con los compuestos descritos en el presente documento.

Hámsteres dorados sirios machos (*Mesocricetus auratus*) (120-130 g) obtenidos en Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianapolis, IN) se alojan individualmente en jaulas de plexiglás (24 cm x 24 cm x 20 cm), se mantienen en un ciclo inverso de luz:oscuridad (14:10; las luces se encienden a las 19:00 h) y se les proporcionan alimentos y agua *ad libitum*. Todos los ensayos se realizan durante la fase oscura del ciclo circadiano con iluminación roja tenue. Cada compuesto se ensaya en 3 dosis (100 µg, 1 mg y 10 mg/kg) más vehículo salino. Se ensayan veinticuatro animales (seis por grupo). Los animales se subyugan socialmente colocándolos en la jaula de un hámster más grande cada día durante 30 min durante 14 días consecutivos. Los animales se exponen a un residente diferente cada día, por lo que la amenaza y el ataque son continuos. Tras el cese de la subyugación social, se permite que los animales se recuperen sin ser molestados en sus jaulas durante las siguientes dos semanas. Durante este tiempo se les trata con un compuesto descrito en el presente documento o con vehículo durante una semana. Al final de la semana, se ensaya la agresión de los animales hacia un intruso más pequeño colocados en sus jaulas. Se puntúa a los animales en latencia para morder, número de mordiscos y tiempo de contacto. Al día siguiente, se coloca una hembra receptiva en la jaula de los animales y se puntúa la latencia a montarla. Tras dos semanas, los animales se sacrifican y se analiza sangre del tronco para testosterona y cortisol. Todos los animales se sacrifican durante las primeras 2 h de la fase oscura del ciclo luz:oscuridad para minimizar las variaciones circadianas de los niveles de cortisol. Los datos entre los tratamientos se comparan con ANOVA de un factor, seguido de pruebas post hoc de Bonferroni.

Ejemplo del método 7. Laberinto en cruz elevado. El laberinto en cruz elevado se ha desarrollado para analizar los efectos de los fármacos ansiolíticos y ansiogénicos en roedores. El método se ha validado conductual, fisiológica y farmacológicamente. El laberinto en cruz consta de dos brazos abiertos y dos brazos cerrados. Las ratas y ratones tienden de forma natural a hacer menos entradas dentro de los brazos abiertos que dentro de los brazos cerrados y pasarán significativamente menos tiempo en los brazos abiertos. El confinamiento en los brazos abiertos se asocia con un comportamiento significativamente más relacionado con la ansiedad y mayores niveles de hormonas del estrés que el confinamiento en los brazos cerrados. Los ansiolíticos eficaces clínicamente, por ejemplo, clordiazepóxido o diazepam, incrementan significativamente el porcentaje del tiempo pasado en los brazos abiertos y el número de entradas dentro de los brazos abiertos. A la inversa, los compuestos ansiogénicos como yohimbina o anfetaminas reducen las entradas en los brazos abiertos y el tiempo pasado dentro de los brazos abiertos.

Ratones macho se alojan en grupo en un ciclo normal 12:12 de luz:oscuridad durante 0800 h y se les proporciona comida y agua *ad libitum*. El laberinto en cruz consta de dos brazos abiertos, de 40 cm de largo, 6 cm de ancho sin paredes. Los dos brazos cerrados tienen las mismas dimensiones con paredes de 25 cm de altura. Cada par de brazos se disponen opuestos entre sí para formar el laberinto en cruz. El laberinto se eleva hasta una altura de 50 cm. Cada fármaco se ensaya en 3 dosis (100 µg, 1 mg y 10 mg/kg) más vehículo salino. Se ensayan veinticuatro animales (seis por grupo) en el laberinto cruzado durante 90 min, tras la inyección IP de un volumen de aproximadamente 0,1 ml. Al inicio del experimento, el animal se coloca en el final de uno de los brazos abiertos. Durante un periodo de observación de cinco minutos, los animales se puntúan para la latencia en entrar en el brazo cerrado, el tiempo permanecido en el brazo cerrado y el número de entradas en el brazo abierto después de la primera ocupación del brazo cerrado. Los datos entre tratamientos se comparan con ANOVA de un factor, seguido de pruebas post hoc de Bonferroni.

Ejemplo del método 8. Impulsividad/agresión inapropiada. Pueden determinarse la impulsividad y/o la agresión inapropiada usando ensayos de comportamiento animal convencionales, incluyendo el paradigma residente-intruso, el paradigma de agresión inducida por aislamiento y los paradigmas de agresión entre hembras y/o agresión entre machos. Estos ensayos pueden aplicarse a ratones, ratas y/o hámsteres. Se ha implicado la arginina vasopresina (AVP) en los comportamientos agresivos de varias especies, incluyendo los seres humanos (véase, Coccaro *et al.*, "Cerebrospinal fluid vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects" *Arch. Gen. Psychiatry* 55:708-14 (1998)). Se ha demostrado que las infusiones de antagonistas de los receptores de la AVP reducen la agresión (véase, Ferris y Potengal, "Vasopressin receptor blockade in the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters" *Physiol. Behav.* 44:235-39 (1988)). Un estudio de la vasopresina V_{1b} de ratón knockout indicó reducciones en el comportamiento agresivo de estos animales (véase, Wersinger *et al.*, "Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice" *Mol. Psychiatry* 7:975-84 (2002)).

Se usan hámsteres sirios machos adultos (*Mesocricetus auratus*, laboratorios Charles River) como sujetos. Los hámsteres que se van a usar como residentes se alojan individualmente durante al menos 2 semanas antes de comenzar el experimento. Se usa una subpoblación de machos más pequeños como intrusos, que se alojan en grupo (tres/jaula) para minimizar los niveles de agresión. Las parejas de intruso y residente deben tener una diferencia de peso mínima de aproximadamente 10 g. Por ejemplo, el intervalo de peso de los residentes está entre 105 y 150 g y los pesos de los intrusos varían de 95 a 140 g, aunque estos pesos absolutos pueden variar. Los animales se alojan en jaulas de plexiglás (46,0 x 24,0 x 21,0 cm) con lecho de mazorca de maíz con temperatura (por ejemplo, 69 °F (20,5 °C)) y humedad ambiente controladas, con comida y agua disponibles *ad libitum*, que se mantienen en un ciclo 14:10 de luz-oscuridad apagando las luces a las 12:00 del mediodía. Los ensayos se llevan a cabo con iluminación roja suave durante las 3 primeras horas de la fase de oscuridad del ciclo luz-oscuridad. Todos los animales se manejan diariamente durante 10 días antes de comenzar el estudio.

Se realiza un ensayo individual de cribado sin medicamentos (residente-intruso) a cada hámster alojado individualmente para determinar los niveles basales de agresión del animal. Solo se usan los machos residentes que muestran un mínimo de un mordisco durante la sesión de ensayo en el ensayo de fármaco. Los ensayos con los compuestos descritos en el presente documento se llevan a cabo 48 h después del ensayo de detección. Veinticinco minutos después de la administración del fármaco, los residentes de trasladan a la sala de ensayo. Los intrusos se introducen en la jaula del residente 5 min después, durante un ensayo de 10 min. Cada residente se enfrenta a un intruso diferente al que se usó en la fase de cribado. Debe apreciarse que los protocolos usados en este experimento cumplen con las regulaciones estatales y federales aplicables. Las medidas de comportamiento incluyen la latencia de ataque, latencia a morder y número de mordiscos. Los datos se analizaron mediante ANOVA de un factor, opcionalmente seguido de pruebas post hoc de Newman-Keuls. Se encuentran más detalles de este ensayo en Blanchard *et al.*, "AVP V1b selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters" *Pharmacol., Biochem. Behav.* 80:189-94 (2005).

Ejemplo del método 9. Unión a oxitocina humana y ensayo funcional. Se conoce la oxitocina por su papel hormonal en el parto y la lactancia. Los agonistas de la oxitocina son útiles clínicamente para inducir la lactancia; inducir o acelerar el parto; controlar la atonía del útero tras el parto y la hemorragia; provocar contracción uterina tras una cesárea o durante otra cirugía uterina e inducir el aborto terapéutico. La oxitocina, que actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central, también desempeña un papel importante en la expresión de funciones centrales tales como el comportamiento maternal, el comportamiento sexual (incluyendo la erección del pene, la lordosis y el comportamiento copulador), el bostezo, los mecanismos de tolerancia y dependencia, la alimentación, el aseo, la regulación cardiovascular y la termorregulación (Argiolas y Gessa, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15:217-231 (1991)). Los antagonistas de la oxitocina encuentran utilidad terapéutica como agentes para el retraso o la prevención del parto prematuro o para ralentizar o detener el parto durante breves periodos para emprender otras medidas terapéuticas.

También se cree que los compuestos descritos en el presente documento son agentes de oxitocina. Existen disponibles en el comercio preparaciones de oxitocina y un número de agonistas de la oxitocina para su uso terapéutico. En los últimos años, se han desarrollado y evaluado antagonistas de la oxitocina con actividad antiuterotónica para su uso potencial en el tratamiento de 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 atosiban 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 oxitocina humano se ha clonado y expresado (Kimura *et al.*, *Nature*, 356:526-529 (1992)), se identifica con el número de registro X64878. Para demostrar la afinidad de los compuestos descritos anteriormente para el receptor de oxitocina humano, se realizaron estudios de unión usando una línea celular que expresa el receptor de oxitocina humano en 293 células (de ahora en adelante denominada línea celular OTR) sustancialmente mediante el procedimiento descrito en Morel *et al.* (*Nature*, 356:523-526 (1992)). La línea celular 293 es una línea permanente de células primarias de riñón embrionario humano transformadas por ADN de adenovirus humano tipo 5 cizallado. Se identifica como ATCC CRL-1533.

La línea celular OTR se cultivó en DMEM (medio esencial modificado de Delbecco, Sigma, St. Louis, MO, Estados

Unidos) con suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina 2 mM, 200 µg de higromicina (Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) y 250 µg/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, Estados Unidos). Para preparar las membranas, se cultivaron células OTR hasta confluencia en 20 botellas rotatorias. Las células se disociaron con medio de disociación celular libre de enzimas (Specialty Media, Lavallete, NJ, Estados Unidos) y se centrifugaron a 3200 rpm durante 15 minutos. El sedimento se volvió a suspender 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 Tissumizer de Tekmar (Cincinnati, OH, Estados Unidos). La suspensión se centrifugó a 40.000 x g durante 10 minutos. El sedimento se volvió a suspender y se centrifugó como anteriormente. El sedimento final se suspendió en 80 ml de tampón Tris 7,4 y se almacenó en alicuotas de 4 ml a -80 °C. Para el ensayo, las alicuotas se volvieron a suspender en tampón de ensayo y se diluyeron a 375 µg de proteína por ml. La concentración de proteína se determinó mediante ensayo BCA (Pierce, Rockford, IL, Estados Unidos).

El tampón de ensayo era Tris-HCl (clorhidrato de tris[hidroximetil]aminometano) 50 mM, MgCl₂ 5 mM y suero fetal bovino al 0,1 % a pH 7,4. El radioligando para los ensayos de unión era [³H]oxitocina ([tiroxil-2,6-³H]oxitocin, 48,5 Ci/mmol, DuPont NEN, Boston, MA, Estados Unidos). El orden de las adiciones era 195 µl de tampón de ensayo, 200 µl de membranas OTR (75 µg de proteína) en tampón de ensayo, 5 µl de agente de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) o DMSO solo y 100 µl de [³H]oxitocina en un tampón de ensayo (concentración final 1,0 nM). Las incubaciones fueron de una hora a temperatura ambiente. El radioligando unido se separó del libre por filtración en un recolector de células Brandel (Gaithersburg, MD, Estados Unidos) a través de filtros de fibra de vidrio GF/B de Whatman que se habían empapado durante 2 horas en polietilenimina al 0,3 %. Los filtros se lavaron con Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo (pH 7,7 a 25 °C) y los círculos del filtro se colocaron en viales de centelleo, a los que se añadieron después 5 ml de líquido de centelleo Ready Protein Plus™ y se contaron en un contador de centelleo líquido. Todas las incubaciones se hicieron por triplicado y las curvas de dosis-inhibición consistieron en la unión total, la unión no específica (oxitocina 100 µM, Sigma, St. Louis, MO, Estados Unidos) y 6 o 7 concentraciones del agente de ensayo que incluye el CI₅₀. La unión total normalmente era de aproximadamente 1.000 cpm y la unión no específica de aproximadamente 200 cpm. Los valores CI₅₀ se calcularon mediante curvas de ajuste de curva no lineal de mínimos cuadrados para un modelo logístico de 4 parámetros. Determinados compuestos de fórmula (I) han mostrado afinidad para el receptor de la oxitocina.

Hay disponibles diversos ensayos biológicos para determinar el carácter agonista o antagonista de los compuestos que muestran afinidad en el receptor de la oxitocina. Uno de dichos ensayos se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.373.089. Dicho bioensayo se deriva de los procedimientos descritos en un artículo de Sawyer *et al.* (Endocrinology, 106:81 (1980)), el cual a su vez se basó en un informe de Holton (Brit. J. Pharmacol., 3:328 (1948)). Los cálculos del ensayo para las estimaciones de pA₂ se describen por Schild (Brit. J. Pharmacol., 2:189 (1947)).

Ejemplo del método 10. Ensayo de actividad funcional de la oxitocina.

1. Animales: para el ensayo se usa un trozo de 1,5 cm del útero de una rata virgen (Holtzman) en celo natural.
2. Baño de tampón/ensayo: El tampón usado es Munsicks. Este tampón contiene Mg²⁺ 0,5 mM. El tampón se gasea de forma continua con oxígeno al 95 %/dióxido de carbono al 5 % dando un pH de 7,4. La temperatura del baño de ensayo es de 37 °C. Se usa un baño de ensayo de 10 ml que contiene una camisa acuosa para mantener la temperatura y boquillas de entrada y salida para agregar o eliminar el tampón.
3. Polígrafo/transductor: El trozo de tejido uterino usado para el ensayo está anclado en un extremo y conectado a un transductor de fuerza Strain Gauge de Satham en el otro extremo, el cual a su vez está unido a un polígrafo modelo 79 de Grass para controlar las contracciones.
4. Protocolo de ensayo:

(a) El tejido se equilibra en el baño de ensayo durante una hora lavando con nuevo tampón cada 15 minutos. Se mantiene un gramo de tensión en el tejido durante todo el tiempo.

(b) El tejido se estimula inicialmente con oxitocina a 10 nM para aclimatar el tejido y con cloruro de potasio 4 mM (KCl) para determinar la máxima respuesta contráctil.

(c) Después se realiza una cursa de respuesta a la dosis acumulativa con oxitocina y se usa una concentración de oxitocina equivalente a aproximadamente el 80 % del máximo para estimar la pA₂ del antagonista.

(d) El tejido se expone a la oxitocina (Calbiochemical, San Diego, CA) durante un minuto y se lava. Existe un intervalo de tres minutos antes de añadir la dosis siguiente de agonista o antagonista. Cuando se ensaya el antagonista, se administra cinco minutos antes del agonista. El agonista se administra durante un minuto. Todas las respuestas se integran usando un integrador 7P10 de Grass. Una concentración única de oxitocina, igual al 80 % de la respuesta máxima, se usa en el ensayo del antagonista. Se usan tres concentraciones distintas de antagonistas, dos que reducirán la respuesta al agonista en menos del 50 % y uno que reducirá la respuesta en más del 50 % (de forma ideal, esta proporción sería del 25 %, el 50 % y el 75 %). Esto se repite tres veces para cada dosis de antagonista para un ensayo de tres puntos.

(e) Cálculos para pA₂- las relaciones de dosis-respuesta (DR) se calculan para el antagonista y se realiza una gráfica de Schild representando el Log (DR-1) frente al Log de la concentración del antagonista. La línea trazada se calcula mediante el análisis de regresión de mínimos cuadrados. El pA₂ es la concentración del antagonista en el punto en donde la línea de regresión atraviesa el punto 0 de la ordenada Log (DR-1). El pA₂ es el Log negativo de la concentración del antagonista que reducirá la respuesta al antagonista a la mitad.

Ejemplo del método 11. Ensayo de unión al receptor de la taquicinina. Se cree que los compuestos descritos en el presente documento son agentes de taquicinina. Las taquicininas son una familia de péptidos que comparten una secuencia terminal carboxi amidada común. La sustancia P fue el primer péptido de esta familia que se aisló, aunque su purificación y la determinación de su secuencia primaria no se realizó hasta principios de los años 70. Entre 1983 y 1984 varios grupos informaron del aislamiento de dos nuevas taquicininas de mamífero, ahora denominadas neuroquinina A (también conocida como sustancia K, neuromedina I y neuroquinina α) y neuroquinina B (también conocida como neuromedina K y neuroquinina β). Véase, J. E. Maggio, *Peptides*, 6 (Suplemento 3): 237-243 (1985) para una revisión de estos descubrimientos.

Los antagonistas del receptor de la taquicinina son valiosos en el tratamiento de una gran variedad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de taquicinina. Estas afecciones clínicas pueden incluir trastornos del sistema nervioso central tales como ansiedad, depresión, psicosis y esquizofrenia; trastornos neurodegenerativos tales como demencia, incluyendo demencia senil del tipo Alzheimer, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al SIDA y síndrome de Down; enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica y otros trastornos neuropatológicos tales como neuropatía periférica, tal como neuropatía inducida por diabetes y quimioterapia, y neuralgias postherpéticas y otras; enfermedades obstructivas agudas y crónicas de las vías respiratorias tales como el síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, bronconeumonía, broncoespasmo, bronquitis crónica, tos del conductor y asma; enfermedades inflamatorias tales como enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, fibrositis, osteoartritis y artritis reumatoide; trastornos del sistema musculoesquelético, tales como osteoporosis; alergias tales como eczema y rinitis; trastornos de hipersensibilidad tales como la hiedra venenosa; enfermedades oftálmicas tales como conjuntivitis, conjuntivitis vernal y similares; enfermedades cutáneas tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, urticaria y otras dermatitis eczematoideas; trastornos de adicción tales como el alcoholismo; trastornos somáticos relacionados con el estrés; distrofia simpática refleja tal como el síndrome hombro/mano; trastornos distímicos; reacciones inmunológicas adversas tales como rechazo de tejidos transplantados y trastornos relacionados con el aumento o la supresión inmunitarios, tales como el lupus eritematoso sistémico; trastornos gastrointestinales o enfermedades asociadas con el control neuronal de las vísceras, tal como la colitis ulcerosa, 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; arterioesclerosis; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como esclerodermia y fascioliasis eosinofílica; síntomas irritativos de la hipertrofia prostática benigna; trastornos sanguíneos provocados por vasodilatación y enfermedades vasoespásticas tales como la angina, la migraña y la enfermedad de Raynaud; y dolor o nocicepción, por ejemplo, la atribuible a o que se asocia con cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente, especialmente la transmisión del dolor en la migraña.

Las taquicininas se distribuyen ampliamente tanto en los sistemas nervioso central como periférico. Cuando se liberan desde los nervios, ejercen una diversidad de acciones biológicas, que, en la mayoría de los casos, dependen de la activación de receptores específicos expresados en la membrana de las células diana. Las taquicininas también son producidas por una serie de tejidos no neuronales. Las taquicininas de mamíferos sustancia P, neuroquinina A y neuroquinina B actúan a través de tres subtipos de receptores principales, denominados NK-1, NK-2 y NK-3, respectivamente. Estos receptores están presentes en una diversidad de órganos.

Se cree que la sustancia P, entre otras, está implicada en la neurotransmisión de las sensaciones de dolor, incluyendo el dolor asociado con migrañas y con artritis. Estos péptidos también están implicados en trastornos gastrointestinales y enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino. Las taquicininas también han sido implicadas como que intervienen en otras muchas enfermedades, tal como se analiza más adelante.

En vista del amplio número de enfermedades clínicas asociadas con un exceso de taquicininas, el desarrollo de antagonistas del receptor de la taquicinina servirá para controlar estas afecciones clínicas. Los primeros antagonistas del receptor de la taquicinina fueron derivados peptídicos. Estos antagonistas demostraron ser de una utilidad farmacéutica limitada debido a su inestabilidad metabólica. Publicaciones recientes han descrito nuevas clases de antagonistas no peptídicos del receptor de la taquicinina que normalmente tienen mayor biodisponibilidad oral y estabilidad metabólica que las primeras clases de antagonistas del receptor de la taquicinina. Los ejemplos de dichos nuevos antagonistas no peptídicos del receptor de la taquicinina se encuentran en la publicación de patente europea 591.040 A1, publicada el 6 de abril de 1994; publicación del Tratado de cooperación en materia de patentes WO 94/01402, publicado el jueves 20 de enero de 1994; publicación del Tratado de cooperación en materia de patentes WO 94/04494, publicado el jueves 3 de marzo de 1994; publicación del Tratado de cooperación en materia de patentes WO 93/011609, publicada el 21 de enero de 1993; publicación del Tratado de cooperación en materia de patentes WO 94/26735, publicado el jueves 24 de noviembre de 1994. Se conocen bien en la técnica ensayos útiles para la evaluación de los antagonistas del receptor de la taquicinina. Véase, por ejemplo, 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 del método 12. Ensayo de unión al receptor NK-1. Los antagonistas de NK-1 son útiles en el tratamiento de dolor, especialmente el dolor crónico, tal como dolor neuropático, dolor posterior a operación y migrañas, dolor asociado a artritis, dolor asociado a cáncer, dolor de lumbalgia crónico, cefaleas en racimo, neuralgia herpética, dolor 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 el parto, dolor resultante de quemaduras, incluyendo quemadura solar, dolor posparto, dolor por angina y dolores relacionados con el tracto genitourinario incluyendo cistitis.

5 Además del dolor, los antagonistas de NK-1 son especialmente útiles en el tratamiento y la prevención de la incontinencia urinaria; síntomas irritativos de la hipertrofia prostática benigna; trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del intestino irritable; enfermedades obstructivas agudas y crónicas de las vías aéreas, tales como broncoespasmo, bronconeumonía, asma y síndrome de dificultad respiratoria del adulto; arterioesclerosis; afecciones inflamatorias, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, artrosis, inflamación neurogénica, alergias, rinitis, tos, dermatitis, urticaria, psoriasis, conjuntivitis, emesis, miosis inducida por irritación; rechazo de trasplante de tejidos; extravasación de plasma debido a quimioterapia con citocina y similares; lesión de la médula espinal; infarto; infarto cerebral (isquemia); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; esclerosis múltiple; esclerosis lateral amiotrófica; esquizofrenia; ansiedad y depresión.

15 Los ensayos de unión a radioreceptor se realizaron usando un derivado de un protocolo publicado con anterioridad. 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 suero fetal bovino al 10 %) con sustancia P etiquetada con ^{125}I 20 pM en presencia de concentraciones crecientes de competidor durante 45 minutos a 4 °C.

20 La línea celular IM9 es una línea celular bien caracterizada que está fácilmente disponible para el público. Véase, por ejemplo, *Annals of the New York Academy of Science*, 190:221-234 (1972); *Nature* (Londres), 251:443-444 (1974); *Proceedings of the National Academy of Sciences (EEUU)*, 71:84-88 (1974). Estas células se cultivaron de forma rutinaria en RPMI 1640 suplementado con 50 µg/ml de sulfato de gentamicina y suero fetal bovino al 10 %.

25 La reacción se terminó por filtración a través de un sistema de recolección de filtro de fibra de vidrio usando filtros empapados previamente durante 20 minutos en polietileno al 0,1 %. La unión específica de la sustancia P marcada se determinó en presencia de ligando sin etiquetar 20 nM.

30 Ejemplo del método 13. Ensayo de unión al receptor NK-2. Los antagonistas de NK-2 son útiles en el tratamiento de la incontinencia urinaria, broncoespasmo, asma, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, trastornos de motilidad del tracto gastrointestinal, tales como el síndrome del intestino irritable y dolor.

35 Las células CHO-hNK-2R, una línea celular derivada de CHO transformada con el receptor de NK-2 humano, que expresa aproximadamente 400.000 de dichos receptores por célula, se cultivaron en matraces de 75 cm² o botellas rotativas en medio esencial mínimo (modificación alfa) con suero fetal bovino al 10 %. La secuencia general del receptor de NK-2 humano se da en N. P. Gerard *et al.*, *Journal of Biological Chemistry*, 265:20455-20462 (1990).

40 Para la preparación de las membranas, se disociaron 30 cultivos confluentes de botellas rotativas lavando cada botella rotativa con 10 ml de solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco (PBS) sin calcio ni magnesio, seguido de la adición de 10 ml de solución de disociación celular libre de enzimas (basada en PBS, de Specialty Media, Inc.). Después de otros 15 minutos, las células disociadas se agruparon y centrifugaron a 1.000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga clínica. Se prepararon las membranas por homogeneización de los sedimentos celulares en 300 ml de tampón Tris 50 mM, pH 7,4 con un homogeneizador TEKMAR® durante 10-15 segundos, seguido de centrifugación a 45 12.000 rpm (20.000 x g) durante 30 minutos usando un rotor JA-14® de BECKMAN. Los sedimentos se lavaron una vez usando el procedimiento anterior y el sedimento final se volvió a suspender en 100-120 ml de tampón Tris 50 mM, pH 7,4 y 4 ml de alícuotas se almacenaron congeladas a -70 °C. La concentración de proteína de esta preparación fue de 2 mg/ml.

50 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, albúmina de suero bovino al 0,02 % (BSA) y 4 µg/ml de quimiostatina. Se usó un volumen de 200 µl del homogeneizado (40 µg de proteína) por muestra. El ligando radioactivo fue [^{125}I]yodohistidil-neurocinina A (New Engly Nuclear, NEX-252), 2200 Ci/mmol. El ligando se preparó en tampón de ensayo a 20 nCi por 100 µl; la concentración final en el ensayo fue 20 pM. La unión no específica se determinó usando eleudoisina 1 µM. Se usaron diez concentraciones de eleudoisina desde 55 0,1 hasta 1000 nM para una curva de concentración-respuesta estándar.

60 Todas las muestras y patrones se añadieron a la incubación en 10 µl de dimetilsulfóxido (DMSO) para la detección (dosis única) o en 5 µl de DMSO para las determinaciones de CI_{50} . El orden de las adiciones para la incubación era de 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 después se filtraron sobre un recolector de células a través de filtros que habían sido empapados previamente durante dos horas en tampón Tris 50 mM, pH 7,7, que contenía BSA al 0,5 %. El filtro se lavó 3 veces con aproximadamente 3 ml de tampón Tris 50 mM frío, pH 7,7. Después se perforaron los círculos del filtro en tubos de poliestireno de 12 x 75 mm y se contaron en un contador 65 gamma.

Ejemplo del método 14. Tratamiento de la emesis. Además de las indicaciones anteriores, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de la emesis, incluyendo emesis aguda, tardía o anticipatoria, tal como la emesis inducida por quimioterapia, radiación, toxinas, embarazo, trastornos vestibulares, movimiento, cirugía, migraña y variaciones en la presión intracraneal. En particular, los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento pueden usarse en el tratamiento de la emesis inducida por agentes antineoplásicos (citotóxicos), incluyendo aquellos que se utilizan habitualmente en la quimioterapia contra el cáncer.

Los ejemplos de dichos agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, por ejemplo, mostazas nitrogenadas, compuestos de etilenoimina, alquilsulfonatos y otros compuestos con 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.

Se describen ejemplos particulares de los agentes quimioterapéuticos, por ejemplo, por D. J. Stewart en NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES, (J. Kucharczyk *et al.*, eds., 1991), en las páginas 177-203. Los agentes quimioterapéuticos usados habitualmente incluyen cisplatino, dacarbazina (DTIC), dactinomicina, mecloretamina (mostaza de nitrógeno), 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 las fórmulas descritas en el presente documento también pueden ser de uso en el tratamiento de la emesis inducida por radiación, incluyendo la radioterapia tal como en el tratamiento del cáncer o enfermedad por radiación y en el tratamiento de la náusea y el vómito postoperatorios.

Ejemplo del método 15. Inhibición de la agregación plaquetaria. Los receptores de la vasopresina V₂ también se conocen por mediar en la agregación plaquetaria. Los agonistas del receptor de la vasopresina provocan agregación plaquetaria, mientras que los antagonistas del receptor de la vasopresina V₂ inhiben la agregación plaquetaria precipitada por la vasopresina o por los agonistas de la vasopresina. El grado de actividad antagonista de los compuestos descritos en el presente documento puede determinarse usando métodos convencionales, incluyendo el ensayo descrito en los párrafos siguientes.

Se recogió sangre de seres humanos voluntarios, sanos, por venopunción y se mezcló con heparina (se añadieron 60 ml de sangre 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 completa (150 x g) y se añadió indometacina (3 µM) a la PRP para bloquear la reacción de liberación mediada por tromboxano. La PRP se agitó continuamente a 37 °C y se siguió el cambio en la densidad óptica tras la adición de la arginina vasopresina (AVP) (30 nM) para iniciar la agregación. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido al 50 % (DMSO) y se añadieron (10 µl/415 µl de PRP) antes de la adición de la AVP. Se midió el porcentaje de inhibición de la agregación inducida por AVP y se calculó el CI₅₀.

En estudios que usan plaquetas lavadas, se mezclaron 50 ml de sangre completa 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 como se ha descrito anteriormente. Después se centrifugó el PRP (150 x g) y el sedimento se volvió a suspender en una solución de tampón fisiológico (HEPES 10 mM, cloruro de sodio 135 mM, cloruro potásico 5 mM y cloruro de magnesio 1 mM) que contenía indometacina 10 µM. Se añadieron fibrinógeno humano (0,2 mg/ml) y cloruro de calcio (1 mM) a plaquetas en agitación antes de iniciar la agregación con la AVP (30 nM) tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo del método 16. Comportamiento de marcado con el flanco en hámsteres dorados. La enfermedad obsesivo compulsiva aparece con una gran variedad de grados y síntomas, normalmente relacionados con la incontrolable necesidad de la víctima de realizar actos innecesarios, rituales. Los actos de adquirir, ordenar, limpiar y similares, más allá de cualquier necesidad racional o lógica, son la característica externa de la enfermedad. Un sujeto gravemente afligido puede ser incapaz de hacer nada salvo llevar a cabo los rituales requeridos por la enfermedad. La enfermedad obsesivo compulsiva, en todas sus variaciones, es un objetivo preferente de tratamiento con el presente método de terapia complementaria y las composiciones. La utilidad de los compuestos de fórmula (I) en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo se demostraron y describieron en el ensayo siguiente.

En los hámsteres dorados puede inducirse una estereotipia particular, el comportamiento de marcado con el flanco, mediante microinyecciones de vasopresina (10-100 nl, 1-100 µM) en el hipotálamo anterior (Ferris *et al.*, Science, 224, 521-523 (1984); Albers y Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260 (1985); Ferris *et al.*, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)). Siguiendo el estímulo liberador, el comportamiento se inicia con el aseo, lamido y peinado de las grandes glándulas sebáceas de los flancos dorsolaterales. Los ataques de aseo de las glándulas de los flancos pueden ser tan intensos que la región del flanco se deja enmarañada y empapada en saliva. Después del aseo, los hámsteres muestran un comportamiento de marcado con el flanco, un tipo de marcado de olor involucrado 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 del flanco de forma vigorosa contra cualquier superficie vertical. Normalmente se induce el marcado con el flanco inducido por la vasopresina un minuto después de la microinyección (Ferris *et al.*, Science, 224, 521-523 (1984)). El comportamiento es específico de la vasopresina, ya que las

microinyecciones de otros neuropéptidos, aminoácidos excitadores y catacolaminas no provocan el marcado con el flanco (Ferris *et al.*, Science, 224, 521-523 (1984); Albers y Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260 (1985)). Además, el marcado con el flanco es específico del receptor de la vasopresina V₁, ya que el comportamiento se inhibe de forma selectiva por los antagonistas del receptor V₁ y se activa por los agonistas del receptor V₁ (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 de este ensayo son hámsteres dorados (*Mesocricetus auratus*) machos adultos que pesan aproximadamente 160 g. Los animales se someten a cirugía estereotáxica y se les permite recuperarse antes de los ensayos de comportamiento. Los hámsteres se mantienen en un ciclo de luz inverso (14 h de luz, 10 h de oscuridad, las luces se encienden a las 19:00) en jaulas de Plexiglás™ y reciben comida y agua *ad libitum*.

La cirugía estereotáxica se realiza con anestesia de pentobarbital. Las coordenadas estereotáxicas son: 1,1 mm anterior al bregma, 1,8 mm lateral a la sutura sagital media en un ángulo de 8° desde la línea vertical y 4,5 mm por debajo de la dura. La barra de la nariz se ubica al nivel de la línea interaural. Una cánula guía de calibre 26 se baja al sitio y se asegura al cráneo con cemento dental. Las cánulas guía se cierran con un obturador del calibre 33 que se extienden 1 mm más allá de la guía. Las intercánulas utilizadas para las microinyecciones se extienden 3,0 mm más allá de la guía para alcanzar el hipotálamo anterior.

Se microinyecta a los hámsteres con vasopresina 1 µM en un volumen de 150 nl. La vasopresina se administra en forma de cóctel con 200 mM, 20 mM, 2 mM del compuesto de ensayo o sola, en el vehículo, dimetilsulfóxido. Tanto la vasopresina como el compuesto de ensayo se disuelven en dimetilsulfóxido al 100 %. Todas las inyecciones se dirigen al hipotálamo anterior. Los animales se evalúan en cuanto al marcado con el flanco durante un periodo de 10 minutos en una jaula limpia.

Ejemplo del método 17. Uso en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina. Otro aspecto de esta invención es el uso de compuestos de fórmula (I) junto con un inhibidor de la recaptación de la serotonina para su uso en el tratamiento de la enfermedad obsesivo compulsiva, el trastorno obsesivo o la depresión. Los compuestos útiles como inhibidores de la recaptación de la serotonina incluyen pero no se limitan a:

Fluoxetina, N-metil-3-(p-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, se comercia en forma de sal de clorhidrato y como la mezcla racémica de sus dos enantiómeros. La patente de Estados Unidos n.º 4.314.081 es una referencia temprana al compuesto. Robertson *et al.*, J. Med. Chem., 31, 1412 (1988), mostró la separación de los enantiómeros R y S de la fluoxetina y mostró que su actividad como inhibidores de la recaptación de la serotonina es similar a la de otros. En este documento, la palabra "fluoxetina" se usará para referirse a cualquier sal de adición de ácido o la base libre y para incluir tanto la mezcla racémica como cualquiera de los enantiómeros R y S;

La duloxetina, N-metil-3-(1-naftalenilo)-3-(2-tienil)propanamina, normalmente se administra en la forma de sal de clorhidrato y como el enantiómero (+). Se mostró primero en la patente de Estados Unidos n.º 4.956.388, que mostró su gran potencia. La palabra "duloxetina" se usará en el presente documento para referirse a cualquier sal de adición de ácido 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 la serotonina y la norepinefrina se muestran en la patente de Estados Unidos n.º 4.761.501. La venlafaxina se identifica como compuesto A en esa patente;

El milnacipran (N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclopropanocarboxamida) se muestra en la patente de Estados Unidos n.º 4.478.836, que preparó milnacipran como su ejemplo 4. La patente describe sus compuestos como antidepresivos. Moret *et al.*, Neuropharmacology, 24, 1211-19 (1985), describe sus actividades farmacológicas como un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina;

El citalopram, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 4.136.193 como un inhibidor de la recaptación de la serotonina. Su farmacología se divulgó en Christensen *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977) y pueden encontrarse informes de su efectividad clínica en la depresión en Dufour *et al.*, Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987) y en Timmerman *et al.*, *ibíd.*, 239;

La fluvoxamina, O-(2-aminoetil)oxima de 5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanona, se muestra en la patente de Estados Unidos n.º 4.085.225. Se han publicado artículos científicos sobre los fármacos en Claassen *et al.*, Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); y De Wilde *et al.*, J. Affective Disord., 4, 249 (1982); y Benfield *et al.*, Drugs, 32, 313 (1986);

La paroxetina, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilo)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, puede encontrarse en las patentes de Estados Unidos n.º 3.912.743 y 4.007.196. Los informes sobre la actividad del fármaco están 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-tetrahydro-N-metil-1-naftilamina, un inhibidor de la recaptación de la serotonina divulgado en la patente de Estados Unidos n.º 4.536.518, se marca como un antidepresivo.

La terapia complementaria de este aspecto de la presente invención se lleva a cabo administrando los antagonistas

de la vasopresina V_{1a} descritos en el presente documento junto con un inhibidor de la recaptación de la serotonina en cualquier forma que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el cuerpo al mismo tiempo. Todos los compuestos en cuestión están disponibles por vía oral y normalmente se administran por vía oral y se prefiere dicha administración oral de la combinación complementaria. Pueden administrarse juntos, en forma de una única dosis o pueden administrarse por separado.

Este aspecto de la presente invención proporciona una potenciación de la disminución de la concentración de la vasopresina, observada como un efecto de la administración de un antagonista de la vasopresina V_{1a} mediante la administración de un inhibidor de la recaptación de la serotonina. Este aspecto de la presente invención es particularmente adecuado para su uso en el tratamiento de la depresión y el trastorno obsesivo compulsivo. Dichos trastornos a menudo pueden ser resistentes al tratamiento con solamente un inhibidor de la recaptación de la serotonina.

Si bien es posible administrar un compuesto empleado en los métodos descritos en el presente documento directamente sin ninguna formulación, los compuestos normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un principio activo. Estas composiciones pueden administrarse por una diversidad de vías incluyendo oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Muchos de los compuestos empleados en los métodos descritos en el presente documento son eficaces tanto en composiciones inyectables como orales. Dichas composiciones se preparan de manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un principio activo. Véase, por ejemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16ª ed. 1980).

En la fabricación de las composiciones farmacéuticas usadas en los métodos descritos en el presente documento, el principio activo normalmente se mezcla con un excipiente, se diluye por un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de una cápsula, un sobrecito, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, transportador o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partículas apropiado, antes de la combinación con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler normalmente hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, de aproximadamente 40 mesh.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir de forma adicional: agentes de lubricación 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 descritas en el presente documento pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de su administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones se formulan preferentemente en forma de una dosis unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg, más normalmente de 1,0 a aproximadamente 30 mg, del principio activo. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente adecuado.

Los compuestos activos normalmente son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosis diarias normalmente están en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En variaciones ilustrativas, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal. Dichos intervalos de dosificación se aplican al tratamiento de cualquier paciente o mamífero. Además, para el tratamiento de seres humanos adultos, las dosis ilustrativas están en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal o en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Sin embargo, debe entenderse que la cantidad del compuesto realmente administrado lo determinará un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente y, por lo tanto, los anteriores intervalos de dosificación pretenden ser ilustrativos y no pretenden y no deben interpretarse que limitan la invención de ningún modo. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo de límite inferior de los intervalos mencionados anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros

casos pueden emplearse dosis aún más grandes sin provocar efectos secundarios perjudiciales. Se apreciará que dichas dosis mayores primero pueden dividirse en varias dosis más pequeñas para su administración a lo largo del día.

- 5 El tipo de formulación empleado para la administración de los compuestos empleados en los métodos descritos en el presente documento puede dictarse por los compuestos particulares empleados, el tipo de perfil farmacocinético deseado de la vía de administración del compuesto o los compuestos y el estado del paciente.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1. Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Compuesto de fórmula (I)	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

10

Los ingredientes anteriores se mezclan y vacían en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 340 mg.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2. Se prepara una fórmula de comprimido usando los ingredientes siguientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto de fórmula (I)	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

15

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

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3. Se prepara una formulación de inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Ingrediente	% en peso
Compuesto de fórmula (I)	5
Lactosa	95

20

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

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 4. Comprimidos, que contienen cada uno 30 mg de principio activo, se preparan como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto de fórmula (I)	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como una solución al 10 % en agua)	4,0 mg
Almidón carboximetil sódico	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

El principio activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 de Estados Unidos y se mezclan vigorosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de Estados Unidos de 16 mesh. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60 °C y se pasan a través de un tamiz de 16 mesh de Estados Unidos. El almidón carboximetil sódico, el estearato de magnesio y el talco, pasados previamente a través de un tamiz de malla N.º 30 de Estados Unidos, se añaden entonces a los gránulos que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos con un peso cada uno de 120 mg.

10 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 5. Cápsulas, que contienen cada una 40 mg de medicamento, se fabrican como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Compuesto de fórmula (I)	40,0 mg
Almidón	109,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	150,0 mg

El principio activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 de Estados Unidos y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 150 mg.

15 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 6. Supositorios, que contienen cada uno 25 mg de principio activo, se fabrican como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto de fórmula (I)	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados a	2.000 mg

20 El principio activo se pasa a través de un tamiz de malla N.º 60 de Estados Unidos y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte luego en un molde de supositorio con una capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 7. Suspensiones, que contienen cada una 50 mg de medicamento por 5,0 ml de dosis se fabrican como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetil celulosa (11 %) Celulosa microcristalina (89 %)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Aroma y colorante	q.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

25 El medicamento, la sacarosa y la goma xantana se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 10 de Estados Unidos y después se mezclan con una solución fabricada previamente de la celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica en agua. El benzoato sódico, el sabor, y el color se diluyen con parte del agua y se añaden con agitación. Después se añade una cantidad suficiente de agua para producir el volumen requerido.

30 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 8. Cápsulas, que contienen cada una 15 mg de medicamento, se fabrican como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Compuesto de fórmula (I)	15,0 mg
Almidón	407,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Total	425,0 mg

El principio activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla n.º 20 de Estados Unidos y se cargan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 425 mg.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 9. Puede prepararse una formulación intravenosa como se indica a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto de fórmula (I)	250,0 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 10. Puede prepararse una formulación tópica como se indica a continuación:

5

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto de fórmula (I)	1-10 g
Cera emulsificante	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina blanda de color blanco para	100 g

La parafina blanda de color blanco se calienta hasta que se funde. La parafina líquida y la cera emulsificante se incorporan y se agita hasta que se disuelven. Se añade el principio activo y la agitación continúa hasta que se dispersa. Después, la mezcla se enfría hasta que se solidifica.

10 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 11. Comprimidos bucales o sublinguales, que contienen cada uno 10 mg de principio activo, pueden prepararse como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg
Glicerol	210,5 mg
Agua	143,0 mg
Citrato de sodio	4,5 mg
Alcohol polivinílico	26,5 mg
Polivinilpirrolidona	15,5 mg
Total	410,0 mg

15 El glicerol, el agua, el citrato de sodio, el alcohol polivinílico y la polivinilpirrolidona se mezclan juntos mediante agitación continua y manteniendo la temperatura a aproximadamente 90 °C. Cuando los polímeros se disuelven, la solución resultante se enfría a aproximadamente 50-55 °C y el medicamento se mezcla lentamente. La mezcla homogénea se vierte en formas hechas de un material inerte para producir una matriz de difusión que contiene el fármaco que tiene un espesor de aproximadamente 2-4 mm. Esta matriz de difusión se corta entonces para formar comprimidos individuales que tengan el tamaño apropiado.

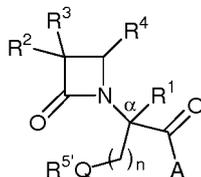
20 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 12. En los métodos descritos en el presente documento, otra formulación ilustrativa emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos descritos en el presente documento en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.023.252, concedida el martes 11 de junio de 1991. Dichos parches pueden construirse para administración continua, pulsátil o bajo demanda de los agentes farmacéuticos.

30 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 13. Con frecuencia, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al cerebro, ya sea directa o indirectamente. Las técnicas directas normalmente implican la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del huésped para superar la barrera hematoencefálica. Tal sistema de administración implantable, 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.

35 EJEMPLO DE FORMULACIÓN 14. Las técnicas indirectas, que se prefieren en general, normalmente implican formular las composiciones para proporcionar la latenciación del fármaco mediante la conversión de fármacos hidrófilos en fármacos solubles en lípidos. La latenciación normalmente se consigue bloqueando los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y de amina primaria presentes en el fármaco para hacer que el fármaco sea más soluble en lípidos y se pueda transportar a través de la barrera hematoencefálica. Como alternativa, la administración de fármacos hidrófilos puede mejorarse mediante infusión intraarterial de soluciones hipertónicas que pueden abrir transitoriamente la barrera hematoencefálica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



5

en donde:

- Q es oxígeno, azufre, -S(O)- o -SO₂-;
 n es 1 o 2;
 A es amino monosustituido, amino disustituido o un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido unido a un nitrógeno;
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
 R² es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquiltio, halo, haloalquilo, ciano, formilo, alquilcarbonilo, alcocarbonilo o un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁸ y -NR⁸(COR⁹);
 R³ es un grupo amino, amido, acilamido o ureido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R³ es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno unido a un átomo de nitrógeno;
 R⁴ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilcarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcohalquilo opcionalmente sustituido, arilalquenilo opcionalmente sustituido, arilhaloalquenilo opcionalmente sustituido o arilalquinilo opcionalmente sustituido;
 R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo, heterociclil(alquilo C₁-C₄) y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄); donde el heterociclilo se selecciona independientemente en cada ocasión entre el grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; en donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido;
 R⁶ es hidrógeno o alquilo y R⁷ es alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido; o R⁶ y R⁷ se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo; en donde dicho piperazinilo u homopiperazinilo está opcionalmente N-sustituido con R¹³;
 cada uno de R⁸ y R⁸ se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido; o R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno unido para formar un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo y homopiperazinilo;
 R⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcocalquilo, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y R⁶R⁷N-(alquilo C₁-C₄);
 R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido;
 R¹⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido, heterociclilo, heterociclil(alquilo C₁-C₄) y R⁶R⁷N-(alquilo C₂-C₄); donde el heterociclilo se selecciona independientemente en cada ocasión entre el grupo que consiste en tetrahydrofurilo, morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo; en donde dicho morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o quinuclidinilo está opcionalmente N-sustituido con alquilo C₁-C₄ o aril(alquilo C₁-C₄) opcionalmente sustituido e hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que cuando Q es oxígeno, n es 2 y R⁵ no es -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵ o -SO₂R¹⁵.
- 50 2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es oxígeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es azufre y n es 1.
4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Q es azufre y n es 2.
- 55 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R⁵ es alquilo C₁-C₄.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R⁵ es arilalquilo opcionalmente sustituido.
- 60 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R⁵ es un arilalquilo (C₁-C₂) opcionalmente

sustituido.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^5 es bencilo.

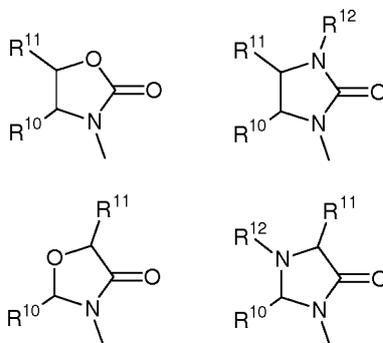
5 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^5 es un heteroaril(alquilo C_1-C_2) opcionalmente sustituido.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde A es un heterociclo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido.

10 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde A es un heterociclo sustituido, en donde el heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

15 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde A es piperidinilo o piperazinilo y donde A está sustituido en la posición 4 con pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirrolidinil(alquilo C_1-C_4), piperidinil(alquilo C_1-C_4), piperazinil(alquilo C_1-C_4) u homopiperazinil(alquilo C_1-C_4).

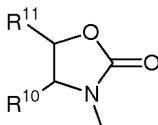
20 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^3 es una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en



25 en donde cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo oxo opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, difenilmetoxi y trifenilmetoxi y

30 R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido y ariloilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde R^3 es



35 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en 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.

40 16. El compuesto de la reivindicación 15 en donde R^4 es fenil(alqueno C_2-C_4) opcionalmente sustituido.

45 17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo, un diluyente, un excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos; donde el compuesto está presente en una cantidad eficaz para tratar un estado patológico que responde al antagonismo de los receptores de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} o V_2 en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento que comprende una cantidad eficaz del compuesto para el tratamiento de un estado patológico que responde al antagonismo de un receptor de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} o V_2 receptor en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

50 19. El compuesto de una cualquiera de estas reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento de un estado patológico que responde al antagonismo de un receptor de la vasopresina V_{1a} , V_{1b} o V_2 en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

20. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde el compuesto está en una composición que comprende además un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.
- 5 21. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde el estado patológico es trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos de agresividad, ansiedad, depresión, psicosis, esquizofrenia, demencia, parto prematuro, dismenorrea primaria, dismenorrea y disforia premenstrual, dolor, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis, emesis y combinaciones de los mismos.
- 10 22. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde el estado patológico es trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad, depresión, dismenorrea primaria, dismenorrea y disforia premenstrual y combinaciones de los mismos.
23. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde la enfermedad es ansiedad.
- 15 24. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde la enfermedad es depresión.
25. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde la enfermedad es dismenorrea primaria.
- 20 26. El compuesto de la reivindicación 18 o 19 en donde la enfermedad es dismenorrea y disforia premenstrual.

