



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020005107-1 A2



* B R 1 1 2 0 2 0 0 0 5 1 0 7 A 2 *

(22) Data do Depósito: 17/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 03/11/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE LESÃO CEREBRAL

(51) Int. Cl.: C07D 229/02.

(30) Prioridade Unionista: 10/11/2017 US 62/584,343; 15/09/2017 US 62/559,113; 17/04/2018 US 62/658,758.

(71) Depositante(es): AZEVAN PHARMACEUTICALS, INC..

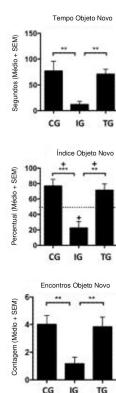
(72) Inventor(es): MICHAEL J. BROWNSTEIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2018051331 de 17/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/055913 de 21/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/03/2020

(57) Resumo: Os compostos e composições, métodos e usos destes são descritos neste documento para o tratamento de lesões cerebrais.



COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE LESÃO CEREBRAL CAMPO TÉCNICO

[0001] A invenção descrita neste documento refere-se a compostos e composições, métodos e usos dos mesmos, para o tratamento de lesões cerebrais. Por exemplo, a invenção descrita neste documento refere-se a moduladores do receptor de vasopressina e composições, métodos e usos dos mesmos para o tratamento de lesões cerebrais.

FUNDAMENTOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0002] Foi relatado que 2,5 milhões de americanos sofrem por ano de uma lesão cerebral traumática (TBI). São reladas que essas lesões resultam em 50.000 mortes e 275.000 internações hospitalares. Além disso, esses ferimentos relatadamente resultam em uma despesa média vitalícia de US \$ 550.000 por paciente e um fardo econômico anual estimado em US \$ 86 bilhões. O TBI contribui para um terço das mortes relacionadas a lesões nos EUA e está entre as principais causas de morte e invalidez em menores de 35 e mais de 65 anos.

[0003] As lesões cerebrais geralmente têm uma característica comum em edema e inchaço cerebral. O edema cerebral, muitas vezes denominada lesão secundária no TBI, segue o insulto primário e é um dos principais contribuintes para a morbimortalidade. Se não tratada, a lesão cerebral também pode levar a graves comprometimentos cognitivos, de aprendizado e de memória. Além disso, lesões cerebrais podem levar à perda da função motora. O edema cerebral pode resultar de trauma cerebral, bem como de outras causas não traumáticas, como acidente vascular cerebral isquêmico, câncer e inflamação cerebral que podem surgir de outras doenças ou condições, como meningite ou encefalite. É necessário um tratamento que mitigue ou impeça os efeitos de TBI moderado a grave, incluindo TBIs moderados não penetrante com cabeça fechada que resultam de incidentes únicos, tais como acidentes de carro, quedas e semelhantes para preencher essa lacuna crítica nos cuidados. Por conseguinte, existe uma necessidade atual de compostos, composições e métodos para o tratamento de lesões cerebrais.

[0004] Foi descoberto que os antagonistas seletivos do receptor de arginina vasopressina V1a (V1aR) descritos neste documento são úteis no tratamento de lesões cerebrais. Também foi inesperadamente descoberto que os compostos são

eficazes no tratamento de edema, bem como déficits de aprendizado, cognitivos e de memória que surgem de lesões cerebrais. Deve ser entendido que as composições, métodos e usos descritos neste documento não são limitados pela fonte da lesão cerebral, que pode resultar de uma ampla variedade de causas, incluindo mas não limitado a impactos, aceleração rápida ou desaceleração da cabeça, ondas de choque, quimioterapia, como terapia com CAR-T ou como uma comorbidade com outra doença.

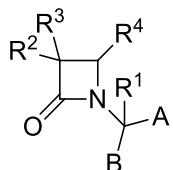
[0005] A arginina vasopressina (AVP) é um sinal químico no cérebro que influencia a resistência vascular cerebral e a permeabilidade à água no cérebro. Sem estar limitado pela teoria, sugere-se neste documento que o AVP é um sinal químico no cérebro que influencia a resistência vascular cerebral e a permeabilidade à água no cérebro e pode contribuir para a fisiopatologia após lesão ou traumatismo craniano. Esses efeitos cerebrovasculares são mediados pelo receptor V1aR, que é altamente expresso nas áreas corticais e subcorticais do cérebro em todos os mamíferos. No entanto, foi relatado que o tratamento sistêmico da lesão cerebral é complicado por efeitos colaterais indesejados decorrentes do antagonismo competitivo dos receptores periféricos V1aR, tal como diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, pressão arterial ou outra perda da função cardiovascular. Krieg et al., J. Neurotrauma 32: 221-27 (2015).

[0006] Foi inesperadamente descoberto que os compostos descritos neste documento podem ser administrados sistemicamente, incluindo administração por via oral em doses que são terapeuticamente eficazes no sistema nervoso central (CNS), sem efeitos adversos clinicamente significativos na pressão arterial ou na função cardiovascular.

[0007] Em uma modalidade ilustrativa da invenção, antagonistas seletivos de V1aR e composições e métodos para o uso de tais antagonistas de vasopressina são descritos neste documento. Em outra modalidade ilustrativa, são descritos antagonistas seletivos de V1aR e composições e métodos para o uso de tais antagonistas de V1aR, configurados para atingir ou capazes de gerar concentrações de CNS na faixa de 1 nM a pelo menos cerca de 100 nM mediante administração a um animal hospedeiro descrito neste documento. Em outra modalidade ilustrativa, são descritos neste documento antagonistas seletivos de

V1aR e composições e métodos para o uso de tais antagonistas de V1aR, que são configurados para atingir ou capazes de gerar concentrações de CNS na faixa de 1 nM a pelo menos cerca de 10 nM, ou pelo menos cerca de 1nM mediante administração a um animal hospedeiro descrito. Em outra modalidade ilustrativa, são descritos neste documento antagonistas de V1aR altamente potentes e seletivos, e composições e métodos para uso de tais antagonistas de V1aR, que são configurados para atingir ou capazes de gerar concentrações de CNS de pelo menos cerca de 100 pM, pelo menos cerca de 10 pM ou pelo menos cerca de 1 pM, mediante administração a um animal hospedeiro.

[0008] Foi descoberto neste documento que lesões cerebrais são tratáveis com os antagonistas seletivos de V1aR descritos neste documento. Em uma modalidade, os antagonistas do receptor de vasopressina são da fórmula



e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

A é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida;

B é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida; ou B é um álcool ou tiol, ou um derivado do mesmo, incluindo derivados alquil, aril ou acil do mesmo;

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

R² é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, alquiltio, halo, haloalquil, ciano, formil, alquilcarbonil ou um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R^{8'} e -NR⁸(COR⁹); onde R⁸ e R^{8'} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído, ou arilalquil opcionalmente substituído; ou R⁸ e R^{8'} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio para formar um grupo heterociclico; e onde R⁹ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil opcionalmente substituído e R⁸R^{8'}N-(C₁-C₄ alquil);

R³ é um grupo amino, amido, acilamido ou ureido, que é opcionalmente

substituído; ou R³ é um grupo heterociclíco contendo nitrogênio ligado em um átomo de nitrogênio; e

R⁴ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilcarbonil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, aril-haloalquil opcionalmente substituído, arilalcoxialquil opcionalmente substituído, arilalquenil opcionalmente substituído, aril-haloalquenil opcionalmente substituído ou arilalquinil opcionalmente substituído.

[0009] Em outra modalidade, as composições farmacêuticas contendo um ou mais dos compostos estão também descritas neste documento. Em um aspecto, as composições incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos para o tratamento de um animal hospedeiro com uma lesão cerebral. É para ser entendido que as composições podem incluir outros componentes e/ou ingredientes, incluindo, mas não limitados a, outros compostos terapeuticamente ativos, e/ou um ou mais carreadores, diluentes, excipientes, e semelhantes e combinações dos mesmos. Em outra modalidade, métodos para usar os compostos e composições farmacêuticas para o tratamento de animais hospedeiros com uma lesão cerebral também são descritos neste documento. Em um aspecto, os métodos incluem a etapa de administração de um ou mais dos compostos e/ou composições descritas neste documento ao animal hospedeiro. Em outro aspecto, os métodos incluem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos e/ou composições descritas neste documento para o tratamento de animais hospedeiros com lesão cerebral. Em outra modalidade, os usos dos compostos e composições na fabricação de um medicamento para o tratamento de animais hospedeiros com uma lesão cerebral são também descritos neste documento. Em um aspecto, os medicamentos incluem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos e/ou composições descritas neste documento.

[00010] É também para ser entendido neste documento que os compostos descritos neste documento podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com outros compostos úteis para o tratamento de lesões cerebrais, incluindo aqueles compostos que podem ser terapeuticamente eficazes pelo mesmo ou por diferentes modos de ação. Além disso, deve ser entendido neste documento que os

compostos descritos neste documento podem ser usados em combinação com outros compostos que são administrados para tratar outros sintomas de uma lesão cerebral, como dor, inflamação, náusea, vômito, visão turva, desmaio e semelhantes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[00011] A Figura 1 mostra resultados para o Teste de Reconhecimento de Objeto Novo; Grupo Controle (CG), Grupo Lesão (IG), Grupo Tratamento (TG); * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$), *** ($p < 0,001$).

[00012] A Figura 2A mostra resultados para o Teste de Barnes Maze; Grupo Controle (GC), Grupo Lesão (IG), Grupo Tratamento (TG); * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$).

[00013] A Figura 2B mostra resultados para o teste de Barnes Maze dividido por dias; Grupo Controle (●), Grupo Lesão (○), Grupo Tratamento (□); * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$).

[00014] A Figura 3 mostra a Conectividade Funcional do Estado de Repouso comparando o Grupo de Lesões com o Grupo de Tratamento.

[00015] A Figura 4A mostra cérebros de vidro mostrando as organizações 3D da hipoconectividade observada no Grupo de Lesões para a Área G.

[00016] A Figura 4B mostra cérebros de vidro mostrando as organizações 3D da hiperconectividade observada no Grupo de Tratamento para a Área G.

[00017] A Figura 5 mostra varreduras e volumes de ventrículos laterais; Grupo Controle (CG), Grupo Lesão (IG), Grupo Tratamento (TG).

[00018] A Figura 6 mostra cérebros de vidro mostrando as organizações 3D da hipoconnectividade observada no Grupo de Lesões e no Grupo de Tratamento da Área M.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[00019] É descrito neste documento o uso de um ou mais antagonistas de V1aR para o tratamento de lesões cerebrais. Os compostos descritos neste documento podem ter o potencial de melhorar significativamente a vida das pessoas que sofrem de lesões cerebrais, incluindo, mas não se limitando a, lesões cerebrais traumáticas (TBI), incluindo TBI explosivo, edema cerebral, encefalopatia traumática crônica (CTE), hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral, concussão e quedas.

[00020] Várias modalidades ilustrativas da invenção são descritas pelas seguintes

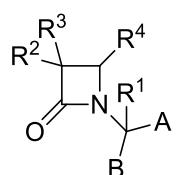
cláusulas ilustrativas:

[00021] É descrito um método para o tratamento de uma lesão cerebral em um animal hospedeiro, em que o método compreende administrar uma composição compreendendo um ou mais antagonistas seletivos de V1aR descritos neste documento para o animal hospedeiro.

[00022] É descrito um método para o tratamento de uma lesão cerebral em um animal hospedeiro, em que a lesão cerebral é causada pelo menos em parte por impacto, lesão cerebral traumática (TBI), TBI leve, TBI explosivo, edema cerebral, encefalopatia traumática crônica (CTE), hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, concussão, quedas ou uma combinação dos mesmos, e onde o método compreende administrar uma composição compreendendo um ou mais antagonistas seletivos de V1aR descritos neste documento para o animal hospedeiro.

[00023] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a lesão cerebral é caracterizada por edema, como edema do ventrículo lateral, déficits cognitivos, déficits de aprendizado, déficits de memória ou déficits motores, ou uma combinação de qualquer um dos anteriores.

[00024] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que um ou mais dos antagonistas são selecionados a partir de compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

A é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida;

B é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida; ou B é um álcool ou tiol, ou um derivado deste;

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

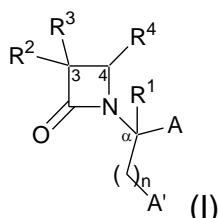
R² é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, alquiltio, halo, haloalquil, ciano, formil, alquilcarbonil ou um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R⁸' e -NR⁸(COR⁹); onde R⁸ e R⁸' são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído, ou arilalquil opcionalmente substituído; ou R⁸ e R⁸' são

tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio para formar um grupo heterociclic; e onde R⁹ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil opcionalmente substituído e R⁸R^{8'}N-(C₁-C₄ alquil);

R³ é um grupo amino, amido, acilamido ou ureido, que é opcionalmente substituído; ou R³ é um grupo heterociclic contendo nitrogênio ligado em um átomo de nitrogênio; e

R⁴ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilcarbonil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, aril-haloalquil opcionalmente substituído, arilalcoxialquil opcionalmente substituído, arilalquenil opcionalmente substituído, aril-haloalquenil opcionalmente substituído ou arilalquinil opcionalmente substituído.

[00025] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que um ou mais dos antagonistas são selecionados a partir de compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que

A e A' são, cada um, independentemente selecionados dentre -CO₂H, ou um derivado de éster ou de amida destes;

n é um número inteiro selecionado entre 0 a cerca de 3;

R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

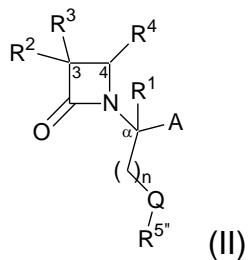
R² é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, alquitio, halo, haloalquil, ciano, formil, alquilcarbonil, ou um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R^{8'} e -NR⁸(COR⁹); onde R⁸ e R^{8'} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído, ou um arilalquil opcionalmente substituído; ou R⁸ e R^{8'} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ligado para formar um heterociclo; e onde R⁹ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído,

heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil opcionalmente substituído e R⁸R^{8'}N-(C₁-C₄ alquil);

R³ é um grupo amino, amido, acilamido ou ureido, que é opcionalmente substituído; ou R³ é um grupo heterociclíl contendo nitrogênio ligado a um átomo de nitrogênio; e

R⁴ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilcarbonil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, aril-haloalquil opcionalmente substituído, arilalcoxialquil opcionalmente substituído, arilalquenil opcionalmente substituído, aril-haloalquenil opcionalmente substituído ou arilalquinil opcionalmente substituído.

[00026] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que um ou mais dos antagonistas são selecionados a partir de compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que

A é -CO₂H, ou um derivado de éster ou amida deste;

Q é oxigênio; ou Q é enxofre ou dissulfureto, ou um derivado oxidado deste;

n é um número inteiro entre 1 a 3;

R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos na fórmula I; e

R^{5''} é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclíl opcionalmente substituído ou heterocicliclalquil opcionalmente substituído e aminoalquil opcionalmente substituído.

[00027] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é -CO₂R⁵; em que R⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclíl, heterociclíl (C₁-C₄ alkyl), e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil).

[00028] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é amido

monossubstituído, amido dissubstituído ou um heterociclolamido contendo nitrogênio opcionalmente substituído.

[00029] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o heterociclo é selecionado independentemente a partir de tetra-hidrofural, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, homopiperazinil, or quinuclidinil; em que o referido morfolinil, prrolidinil, piperidinil, piperazinil, homopiperazinil, ou quinuclidinil é opcionalmente N-substituído com C₁-C₄ alquil ou aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil). Deve ser entendido que em cada ocorrência das várias modalidades descritas neste documento, o heterociclo é selecionado independentemente em cada instância.

[00030] O método de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores em que R6 é independentemente selecionado dentre hidrogenio ou alquil; e R7 é independentemente selecionado em cada instância dentre alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído ou aril alquil opcionalmente substituído. o método de qualquer uma das cláusulas anteriores em que R6 e R7 são levados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo opcionalmente substituído, tais como pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, piperazinil e homopiperazinil; em que tal piperazinil ou homopiperazinil também é opconalmente N-substituído com R13; onde R13 é independentemente selecionado em cada instância dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, e ariloil opcionalmente substituído. Deve ser tambem compreendido que em cada ocorrencia das várias modalidades aquui descritas, R6 e R7 são cada um independentemente selecionados em cada instância.

[00031] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e A' são amidas. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de uma amina secundária, também referida neste documento como amida secundária. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e A' são amidas secundárias. Deve ser entendido que as amidas secundárias incluem amidas de aminas cíclicas ligadas ao nitrogênio.

[00032] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é uma amida.

O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é uma amida de uma amina secundária, também referida neste documento como amida secundária.

[00033] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que os antagonistas são diésteres, ésteres de ácido ou diácidos, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em que cada um de A e A' é selecionado independentemente. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que os antagonistas são éster-amidas, em que um de A e A' é um éster e o outro é uma amida. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que os antagonistas são diamidas, em que cada um de A e A' são selecionados independentemente a partir de amido monossubstituído, amido dissustituído e heterocicilamido contendo nitrogênio opcionalmente substituído.

[00034] Método, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' são um amido monossubstituído da fórmula independentemente selecionado da fórmula C(O)NHX-, em que X é selecionado dentre alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterocicil, heterocicil-(C₁-C₄ alquil), R⁶R⁷N- e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil), em que cada heterocicil é independentemente selecionado.

[00035] Método, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' são um amido dissustituído independentemente selecionado da fórmula C(O)NR¹⁴X-, em que R¹⁴ é selecionado dentre hidroxi, alquil, aloxicarbonil e benzil; e X é selecionado dentre alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterocicil-(C₁-C₄ alquil), R⁶R⁷N- e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil), onde cada heterocicil é independentemente selecionado.

[00036] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um heterocíclio contendo nitrogênio opcionalmente substituído independentemente selecionado, ligado a um nitrogênio. Os heterocíclos ilustrativos que contêm nitrogênio incluem, mas não são limitados a, pirrolidinil, pirrolidinonil, piperidinil, piperidinonil, piperazinil, homopiperazinil, triazolidinil, triazinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, 1,2-oxazinil, 1,3-oxazinil, morfolinil, oxadiazolidinil, tiadiazolidinil e 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-il; cada um dos quais é opcionalmente substituído. Tais substituições opcionais incluem os grupos R¹⁰, R¹², R⁶R⁷N-, e R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), conforme definido neste

documento.

[00037] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é independentemente 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il opcionalmente substituído, ligado em um nitrogênio.

[00038] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é independentemente 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il opcionalmente substituído, ligado a um nitrogênio.

[00039] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida selecionada independentemente de um piperidinil opcionalmente substituído ligado ao nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxcarbonil, hidroxialquinoxialquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy))-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil), e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil).

[00040] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um piperidinil selecionado independentemente, substituído na posição 4 e ligado ao nitrogênio.

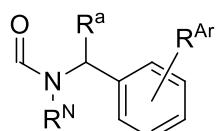
[00041] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida selecionada independentemente de um piperazinil opcionalmente substituído ligado em um nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxcarbonil, hidroxialquinoxialquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy))-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil) e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um piperazinil selecionado independentemente, substituído na posição 4 e ligado ao nitrogênio.

[00042] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida selecionada independentemente de um homopiperazinil opcionalmente substituído ligado em um nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxcarbonil, hidroxialquinoxialquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy))-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído

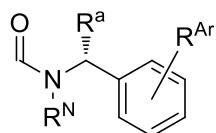
(C₁-C₄ alquil), e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um homopiperazinil selecionado independentemente, substituído na posição 4 e ligado em um nitrogênio. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um homopiperazinil selecionado independentemente, substituído na posição 4 com alquil, aril, aril(C₁-C₄ alquil) e ligado em um nitrogênio.

[00043] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é amido monossubstituído, amido dissustituído ou um heterociclolamido contendo nitrogênio opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A' é -CO₂R⁵; em que R⁵ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclit, heterociclit (C₁-C₄ alquil), e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil); em que heterociclit é, em cada ocorrência, selecionado independentemente de tetra-hidrofural, morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, homopiperazinil, ou quinuclidinil; em que o referido said morfolinil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, homopiperazinil, ou quinuclidinil é opcionalmente N-substituído com C₁-C₄ alquil ou aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R⁵ é heterociclolalquil opcionalmente substituído ou aminoalquil opcionalmente substituído, incluindo R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil).

[00044] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é da fórmula



em que R^N é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído ou um grupo formador de pró-fármaco amida; R^a é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; e R^{Ar} é hidrogênio ou um ou mais substituintes aril, tais como, mas não limitados a, halo, hidroxi, alquil opcionalmente substituído, alcoxi opcionalmente substituído, nitro e semelhantes. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um de R^N, R^a, e R^{Ar} não é hidrogênio. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um de R^N e R^a não é hidrogênio. Em outra modalidade, A é da fórmula



onde R^N , R^a , e R^{Ar} são como definidos neste documento.

[00045] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é selecionado dentre amido monossubstituído, amido dissustituído e um heterocicliclamido contendo nitrogênio opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é uma amida de 1-tetrahidronaftilamina opcionalmente substituída.

[00046] Método, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, m que A e/ou A' é um amido monossubstituído da fórmula $C(O)NHX$, em que X é selecionado de alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclic, heterociclic-(C₁-C₄ alquil), R^6R^7N -, e R^6R^7N -(C₂-C₄ alquil), em que cada heterociclic é independentemente selecionado.

[00047] Método, de acordo com qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um amido dissustituído da fórmula $C(O)NR^{14}X$ -, em que R^{14} é selecionado dentre hidroxi, alquil, alcoxicarbonil e benzil; e X é selecionado dentre alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclic-(C₁-C₄ alquil), R^6R^7N - e R^6R^7N -(C₂-C₄ alquil), em que cada heterociclic é independentemente selecionado.

[00048] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído ligado a um nitrogênio. Os heterociclos ilustrativos contendo nitrogênio incluem, mas não são limitados a, pirrolidinil, pirrolidinonil, piperidinil, piperidinonil, piperazinil, homopiperazinil, triazolidinil, triazinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, 1,2-oxizinil, 1,3-oxizinil, morfolinil, oxadiazolidinil, tiadiazolidinil e 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-il; cada um dos quais é opcionalmente substituído. Tais substituições opcionais incluem os grupos R^{10} , R^{12} , R^6R^7N -, e R^6R^7N -(C₁-C₄ alquil), conforme definido neste documento.

[00049] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il opcionalmente substituído, ligado em um nitrogênio.

[00050] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il opcionalmente substituído, ligado em um nitrogênio.

[00051] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um piperidinil opcionalmente substituído ligado ao nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxicarbonil, hidroxialquiloalquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy)-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil), e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um piperidinil substituído na posição 4 e ligado ao nitrogênio.

[00052] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um piperazinil opcionalmente substituído ligado em um nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxicarbonil, hidroxialquiloalquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy)-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil), e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um piperazinil substituído na posição 4 e ligado em um nitrogênio.

[00053] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um homopiperazinil opcionalmente substituído ligado em um nitrogênio. As substituições opcionais ilustrativas incluem hidroxi, alquil, cicloalquil, alcoxi, alcoxicarbonil, hidroxialquiloalquil, incluindo (hidroxi(C₂-C₄ alquiloxy)-(C₂-C₄ alquil), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquil, incluindo R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil), difenilmetil, aril opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído (C₁-C₄ alquil), e piperidin-1-il(C₁-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um homopiperazinil substituído na posição 4 e ligado em um nitrogênio. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é um homopiperazinil substituído na posição 4 com alquil, aril, aril(C₁-C₄ alquil) e ligado em um nitrogênio.

[00054] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um heterociclo ligado em um nitrogênio, em que o heterociclo é substituído por heterociclolil, heterociclolalquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril,

arilalquil.

[00055] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um benzil opcionalmente substituído, 1-naftilmetyl opcionalmente substituído ou amina 2-naftilmetylamina opcionalmente substituída. As substituições opcionais incluem, mas não se limitam a, 2,3-dicloro, 2,5-dicloro, 2,5-dimetoxi, 2-trifluorometil, 2-fluoro-3-trifluorometil, 2-fluoro-5-trifluorometil, 2-metil, 2-metoxi, 3,4-dicloro, 3,5-ditrifluorometil, 3,5-dicloro, 3,5-dimetil, 3,5-difluoro, 3,5-dimetoxi, 3-bromo, 3-trifluorometil, 3-cloro-4-fluoro, 3-cloro, 3-fluoro-5-trifluorometil, 3-fluoro, 3-metil, 3-nitro, 3-trifluorometoxi, 3-metoxi, 3-fenil, 4-trifluorometil, 4-cloro-3-trifluorometil, 4-fluoro-3-trifluorometil, 4-metil e semelhantes.

[00056] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de uma benzil-N-metylamina opcionalmente substituída. Noutra modalidade, A na fórmula (I) ou (II) é uma amida de uma benzil-N-butilamina opcionalmente substituída, incluindo n-butil e t-butil. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é uma amida de uma benzil-N-benzilamina opcionalmente substituída. As substituições opcionais incluem, mas não estão limitadas a, 2,3-dicloro, 3,5-dicloro, 3-bromo, 3-trifluorometil, 3-cloro, 3-metil e semelhantes.

[00057] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de 1-feniletil, 2-feniletil, 2-fenilpropil ou 1-fenilbenzilamina opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de 1-feniletil, 2-fenilpropil, 2-fenilpropil, 1-fenilbenzilamina-N-metylamina opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de uma 2-fenil-β-alanina opcionalmente substituída, ou derivado do mesmo, 1-fenilpropanolamina, e semelhantes. As substituições opcionais incluem, mas não estão limitadas a, 3-trifluorometoxi, 3-metoxi, 3,5-dimetoxi, 2-metil e semelhantes.

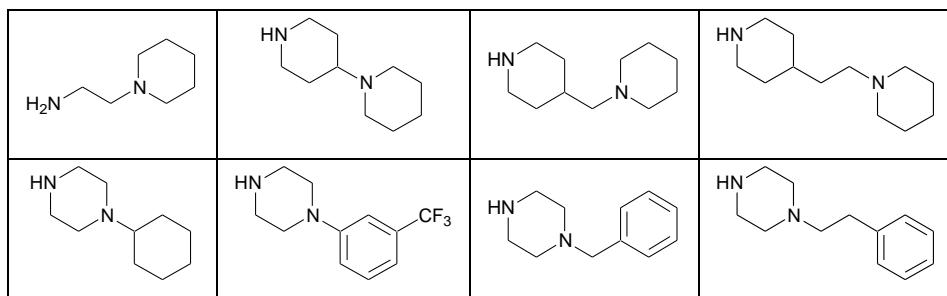
[00058] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de 1-fenilciclopropil, 1-fenilciclopentil ou 1-fenilciclo-hexilamina opcionalmente substituído. As substituições opcionais incluem, mas não estão limitadas a, 3-fluoro, 4-metoxi, 4-metil, 4-cloro, 2-fluoro e semelhantes.

[00059] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é

uma amida de uma heteroarilmetilamina opcionalmente substituída, incluindo mas não se limitando a 2-furil, 2-tienil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, e semelhantes. As substituições opcionais incluem, mas não estão limitadas a, 5-metil, 3-cloro, 2-metil e semelhantes.

[00060] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de um aril bicíclico parcialmente saturado, incluindo mas não se limitando a 1-, 2-, 4- e 5-indanilamina, 1- e 2- tetra-hidronaftilamina, indolinil, tetra-hidroquinolinil, tetra-hidroisoquinolinil e semelhantes, cada um dos quais opcionalmente substituído.

[00061] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A e/ou A' é uma amida de uma piperidina ou piperazina substituída. Substituintes na piperidina ou piperazina incluem heterociclíl, heterociclilalquil, aril opcionalmente substituído e arilalquil opcionalmente substituído. As piperidinas e piperazinas ilustrativas incluem as fórmulas:



[00062] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A' é uma amida de um heterociclo substituído ligado ao nitrogênio. Os substituintes incluem alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclíl, heterociclilalquil, aril e arilalquil. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A' é uma amida de um heterociclo ligado a nitrogênio substituído com alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclíl ou heterociclilalquil.

[00063] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A' é uma amida de uma aril-heterociclilamina opcionalmente substituída, arilalquil-heterociclilamina, heterociclilalquilamina ou heteroarilalquilamina. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A' é uma amida de piperidin-1-ilpiperidina ou piperidin-1-ilalquilpiperidina. Em outra modalidade, alquil é C₁-C₂-alquil.

[00064] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que A é uma amida de uma piperidina ou piperazina substituída.

[00065] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que B é um álcool ou tiol, ou um derivado do mesmo, incluindo seus derivados alquil, aril ou acil.

[00066] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que Q é oxigênio ou enxofre.

[00067] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R^{5'} é arilalquil opcionalmente substituído.

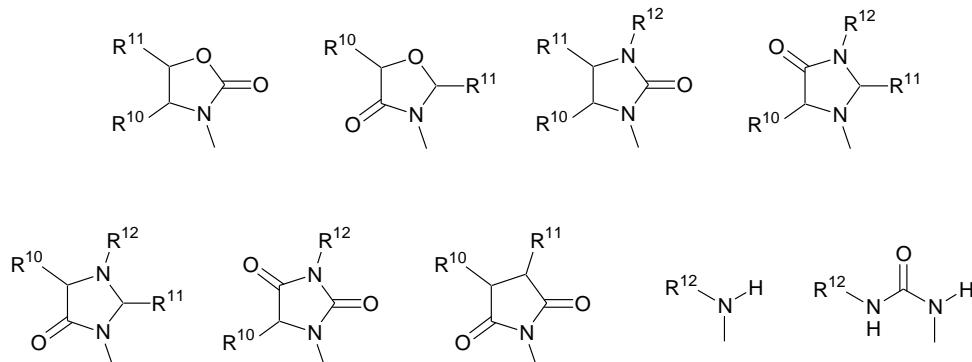
[00068] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R^{5'} é aril opcionalmente substituído (C₂-C₄ alquil). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R^{5'} é aril (C₁-C₂ alquil) opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R^{5'} é benzil opcionalmente substituído. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R^{5'} é alquil opcionalmente substituído.

[00069] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1 ou 2. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1.

[00070] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R² é hidrogênio, alquil, alcoxi, alquiltio, ciano, formil, alquilcarbonil ou um substituinte selecionado do grupo que consiste em -CO₂R⁸ e -CONR⁸R^{8'}, em que R⁸ e R^{8'} são cada um independentemente selecionado a partir de hidrogênio e alquil. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R² é hidrogênio ou alquil. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R² é hidrogênio.

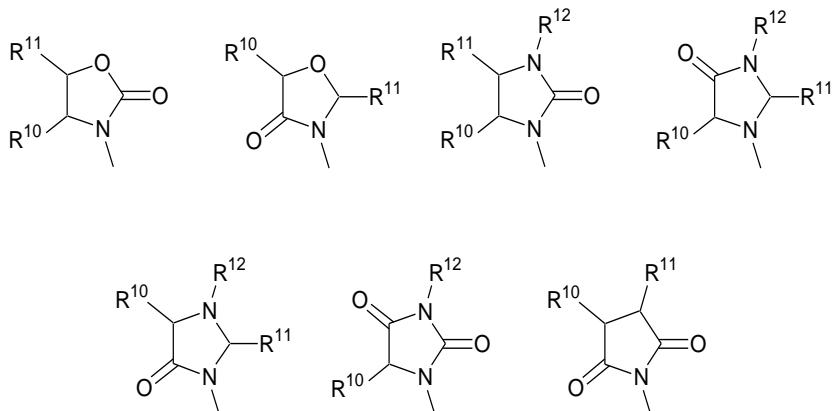
[00071] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R¹ é hidrogênio. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R¹ é metil. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R¹ e R² são hidrogênio.

[00072] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R³ é das fórmulas:



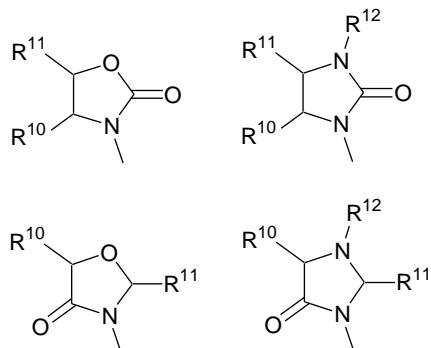
em que R¹⁰ e R¹¹ são cada um independentemente selecionados a partir de hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, alcoxicarbonil, alquilcarboniloxi, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, arilalquilogxi opcionalmente substituído, arilalquilcarboniloxi opcionalmente substituído, arilalquilcarboniloxi difenilmethoxy e trifenilmethoxy e semelhantes; e R¹² é selecionado a partir de hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxicarbonil, ariloxicarbonil opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, ariloil opcionalmente substituído e semelhantes.

[00073] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R³ é das fórmulas:



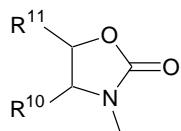
em que R¹⁰, R¹¹ e R¹² são conforme definidos neste documento.

[00074] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R³ é das fórmulas:



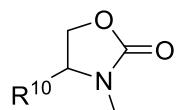
em que R¹⁰, R¹¹ e R¹² são conforme definidos neste documento.

[00075] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R³ é das fórmulas:



em que R¹⁰ e R¹¹ são conforme definidos neste documento.

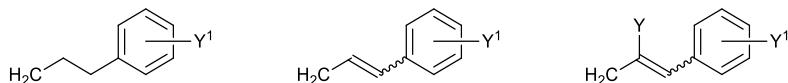
[00076] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R³ é das fórmulas:



em que R¹⁰ é definido neste documento.

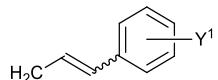
[00077] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R¹⁰ é alquil, aril ou arilalquil, cada um dos quais é opcionalmente substituído, ou em que R¹⁰ é aril opcionalmente substituído.

[00078] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R⁴ é das fórmulas:



em que Y é um grupo de retirada de elétrons, como halo, e Y¹ é hidrogênio ou um ou mais substituintes aril, tais como mas não se limitando a halo, hidroxi, amino, nitro, alquil opcionalmente substituído, alcoxi opcionalmente substituído e semelhantes. Deve ser entendido que a ligação dupla nas fórmulas pode ser toda ou substancialmente toda (E), toda ou substancialmente toda (Z), ou uma mistura das mesmas. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a

ligação dupla nas fórmulas é toda ou substancialmente toda (E). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que R⁴ é das fórmulas:



em que Y^1 é como definido neste documento. Em outra modalidade, Y^1 não é hidrogênio.

[00079] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1, a estereoquímica do α -carbono é (S) ou (R), ou é uma mistura epimérica. O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1, a estereoquímica do α -carbono é (R). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 2, a estereoquímica do α -carbono é (S). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1 e Q é oxigênio, a estereoquímica do carbono α é (R). O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que n é 1 e Q é enxofre, a estereoquímica do α -carbono é (S). Entende-se que os compostos das fórmulas (I) e (II) são quirais no α -carbono, exceto quando A = A' e n = 0.

[00080] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto tem uma afinidade de ligação ao receptor de vasopressina V1a (IC_{50}) menor que cerca de 100 nM, menor que cerca de 50nM, menor que cerca de 25 nM ou menor que cerca de 10 nM.

[00081] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto é AVN228 (Exemplo 233).

[00082] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto é AVN246 (Exemplo 224).

[00083] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto é AVN251 (Exemplo 225).

[00084] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto é AVN296 (Exemplo 232E).

[00085] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que pelo menos um composto é AVN576 (Exemplo 266).

[00086] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui uma dose diária total de cerca de 160 a cerca de 700 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na

forma única ou dividida.

[00087] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui uma dose diária total de cerca de 160 a cerca de 500 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[00088] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui uma dose diária total de cerca de 160 a cerca de 400 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[00089] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui uma dose diária total de cerca de 160 a cerca de 320 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[00090] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui uma dose diária total de cerca de 160 a cerca de 240 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[00091] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a forma é para administração por via oral.

[00092] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a forma é para administração por via oral de liberação rápida ou imediata.

[00093] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a forma é para administração parenteral.

[00094] Entende-se que em situações de emergência, a administração por via oral de liberação rápida ou imediata e/ou a administração parenteral fornecerão uma Cmax alta com uma Tmax muito curta. Sem estar limitado pela teoria, acredita-se neste documento que a administração por via oral de liberação imediata ou rápida e/ou a administração parenteral evitarão os danos a jusante causados por lesão ao cérebro deixadas sem tratamento, tais como eventos de lesões secundárias decorrentes surgindo de processos celulares e cascatas bioquímicas que ocorrerem nos dias a dias após o trauma. Os eventos secundários de lesões incluem danos à barreira hematoencefálica, liberação de fatores que causam

inflamação, sobrecarga de radicais livres, excitotoxicidade (liberação excessiva do neurotransmissor glutamato), influxo de íons cálcio e sódio nos neurônios, disfunção das mitocôndrias, axônios lesionados na substância branca do cérebro se separando de seus corpos celulares, alterações no fluxo sanguíneo para o cérebro, incluindo isquemia, hipóxia cerebral, edema cerebral e aumento da pressão intracraniana.

[00095] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui um protocolo de dosagem de qd.

[00096] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui um protocolo de dosagem de b.i.d.

[00097] O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a etapa de administração inclui um protocolo de dosagem de liberação prolongada.

[00098] Composição farmacêutica adaptada ou comabilidade de tratar uma lesão ou distúrbio cerebral em um animal hospedeiro, a composição compreendendo um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes e, opcionalmente, um ou mais veículos, diluentes ou adjuvantes ou uma combinação dos mesmos.

[00099] Uma dose unitária ou forma de dosagem unitária adaptada ou capaz de tratar uma lesão ou distúrbio cerebral em um animal hospedeiro, a composição compreendendo um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes e, opcionalmente, um ou mais carreadores, diluentes ou adjuvantes ou uma combinação dos mesmos.

[000100] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas precedentes compreendendo cerca de 80 a cerca de 350 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas anteriores, na forma única ou dividida.

[000101] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas anteriores compreendendo cerca de 80 a cerca de 250 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[000102] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas anteriores compreendendo cerca de 80 a cerca de 200 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[000103] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas

precedentes compreendendo cerca de 80 a cerca de 160 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

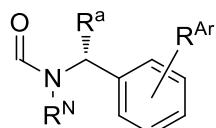
[000104] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas anteriores compreendendo cerca de 80 a cerca de 120 mg no total de um ou mais compostos de qualquer uma das cláusulas precedentes, na forma única ou dividida.

[000105] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas precedentes, adaptada para administração por via oral.

[000106] A dose unitária ou forma de dosagem unitária de qualquer uma das cláusulas precedentes, adaptada para liberação prolongada.

[000107] Deve ser entendido que cada uma das cláusulas anteriores e em cada uma das modalidades descritas neste documento da fórmula (I), os vários gêneros, subgêneros e espécies de cada um de A, A', Y, Y¹, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e semelhantes, podem ser combinados sem limitação e, portanto, cada uma dessas modalidades adicionais da invenção é assim descrita pela combinação. Também deve ser entendido que cada uma das cláusulas anteriores e em cada uma das modalidades descritas aqui da fórmula (II), os vários gêneros, subgêneros e espécies de cada um de A, Q, Y, Y¹, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^{5'} e similares podem ser combinados sem limitação e, portanto, cada uma dessas modalidades adicionais da invenção é assim descrita pela combinação. Por exemplo, o método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que os compostos de fórmula (I) são descritos onde

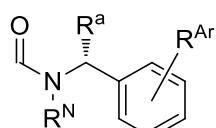
a) A é da fórmula



onde R^N, R^a e R^{Ar} são como definidos neste documento; e n é 1;

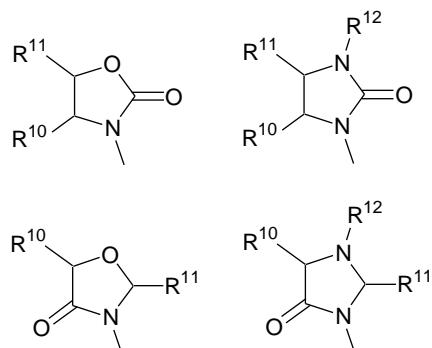
(b) n é 1 e R¹ é hidrogênio;

c) A é da fórmula



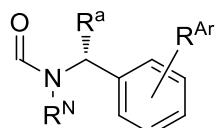
onde R^N , R^a e R^{Ar} são como definidos neste documento; n é 1; e R^1 é hidrogênio;

- (d) R^1 e R^3 ambos são hidrogênio;
 (e) R^1 e R^2 são ambos hidrogênio; e R^3 é da fórmula

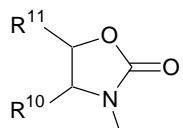


em que R^{10} , R^{11} e R^{12} são conforme definidos neste documento;

- (f) A é da fórmula

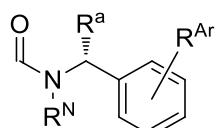


onde R^N , R^a e R^{Ar} são como definidos neste documento; n é 1; R^1 e R^2 são ambos hidrogênio; e R^3 é da fórmula

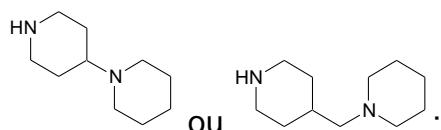


em que R^{10} e R^{11} são como definidos neste documento;

- (g) A é da fórmula



onde R^N , R^a , e R^{Ar} são como definidos neste documento; n é 1; R^1 e R^2 são ambos hidrogênio; e A' é da fórmula



e semelhantes.

[000108] Entende-se que nas cláusulas e modalidades ilustrativas descritas neste documento, A e/ou A' podem incluir um centro quiral, qualquer um dos enantiômeros opticamente puros pode ser incluído nos compostos descritos neste documento; alternativamente, a forma racêmica pode ser usada. Por exemplo, um ou ambos dos seguintes enatiômeros podem ser incluídos nos compostos descritos aqui (R)-1-(3-metoxifenil)etilamina, (R)-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina, (R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamina, (R)-1-indanilamina, (R)- α ,N-dimetilbenzilamina, (R)- α -metilbenzilamina, (S)-1-(3-metoxifenil)etilamina, (S)-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina, (S)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamina, (S)-1-indanilamina e (S)- α -metilbenzilamina e semelhantes.

[000109] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento atravessam a barreira hematoencefálica (BBB) e mostram alta permeabilidade ao SNC (CSN). Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento mostram níveis de dose eficazes no cérebro para o tratamento de lesões cerebrais. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento exibem níveis plasmáticos iguais ou superiores aos necessários para a eficácia clínica no tratamento de lesões cerebrais. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento exibem farmacocinética consistente com dosagem (bid) duas vezes por dia. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento exibem farmacocinética consistente com a dosagem (q.d.) uma vez por dia. Entende-se aqui que tanto a dosagem b.i.d. quanto a q.d. podem ser um recurso importante na melhoria da adesão do paciente, levando a uma eficácia clínica aprimorada geral. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são metabolicamente estáveis no estômago e no sangue. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento exibem perfis de segurança cardiovascular tanto in vivo quanto in vitro consistentes com o tratamento de lesões cerebrais. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento exibem segurança respiratória in vivo.

[000110] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento e as composições farmacêuticas e medicamentos que os contêm exibem altos níveis plasmáticos e altos níveis cerebrais, inclusive com administração por via oral. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento e composições farmacêuticas e medicamentos que os contêm, têmabilidade de atravessar a

barreira hematoencefálica (BBB), inclusive com administração por via oral. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento e composições farmacêuticas e medicamentos que os contêm, exibem alta biodisponibilidade do CNS e alta afinidade sem ligação significativa ou competitiva com outros GPCRs predeterminados ou outros receptores predeterminados, incluindo mas não limitados a receptores relacionados a neurotransmissores, receptores de esteróides, canais iônicos, receptores do segundo mensageiro, receptores de prostaglandina, receptores de fator de crescimento e hormônios, outros receptores peptídicos do cérebro e do trato gastrointestinal, outras enzimas e semelhantes. Em um aspecto, os compostos descritos neste documento e as composições farmacêuticas e medicamentos que os contêm, são inativos ou substancialmente inativos a 100 nM contra um painel padrão de 64 receptores, incluindo 35 GPCRs (painel Novascreen), incluindo receptores relacionados a neurotransmissores, receptores esteroidais, canais iônicos, receptores do segundo mensageiro, receptores de prostaglandina, receptores de fator de crescimento, receptores hormonais, peptídeos de cérebro/intestino (não incluindo vasopressina 1) e enzimas.

[000111] Sem estar limitado pela teoria, acredita-se neste documento que AVP e peptídeos relacionados representam uma família de sinais químicos em vertebrados e servem a uma função importante no controle de comportamentos e emoções sociais. O AVP é sintetizado nos neurônios no hipotálamo de todos os mamíferos. É liberado a partir das terminações nervosas na eminência mediana e transportado para a glândula pituitária, onde aumenta a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e, finalmente, o nível de hormônios do estresse na circulação por meio de suas ações nos receptores da AVP da hipófise. A partir das terminações nervosas da hipófise, a AVP também entra na corrente sanguínea geral, onde atua no coração e nos vasos sanguíneos para afetar o desempenho cardíaco e nos rins para diminuir o volume da urina. Neurônios AVP e fibras nervosas também são encontradas em todo o sistema límbico do cérebro. O AVP exerce seus efeitos fisiológicos e comportamentais ao se ligar a receptores específicos acoplados à proteína G (GPCRs) no sistema nervoso central e em certos tecidos/sítios periféricos. Foram identificados três subtipos distintos de

receptores AVP, - V1a, V1b e V2. V1a é o receptor AVP predominante encontrado no sistema límbico e no córtex, o receptor V1b está localizado no sistema límbico e na glândula da hipófise, embora seja menos difundido que o V1a. O receptor V2 está localizado no rim, onde medeia os efeitos antidiuréticos da vasopressina. De modo geral, acredita-se neste documento que V2 não é expresso nos sistemas nervosos de animais adultos ou humanos.

[000112] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são seletivamente ativos no receptor V1a AVP. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são seletivamente ativos no receptor V1a AVP e são menos ativos, substancialmente menos ativos e/ou inativos em outros receptores AVP, tais como os subtipos V1b e/ou V2 dos receptores AVP. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 10 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com o receptor V1b e/ou V2. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 100 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com o receptor V1b e/ou V2. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 1000 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com o receptor V1b e/ou V2. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 10,000 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com o receptor V1b e/ou V2.

[000113] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são seletivamente ativos no receptor V1a AVP em comparação com outros receptores acoplados à proteína G (GPCRs). Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são seletivamente ativos no receptor V1a AVP e são menos ativos, substancialmente menos ativos e/ou inativos em outros GPCRs. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 10 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com outros GPCRs. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 100 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com outros GPCRs. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 1000 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com outros GPCRs. Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento são 10,000 vezes seletivos para o receptor V1a em comparação com outros GPCRs.

[000114] Em outra modalidade, os compostos descritos neste documento e as composições farmacêuticas e medicamentos que os contêm, têm efeitos comportamentais específicos que dependem do contexto (*consultar, por exemplo, Ferris & Potegal Physiology and Behavior, 44: 235-239 (1988)*). Por exemplo, em outra modalidade, os compostos descritos neste documento e as composições e medicamentos farmacêuticos que os contêm são eficazes na modulação de distúrbios neuropsiquiátricos, mas têm pouco ou nenhum efeito no comportamento sexual.

[000115] Em cada uma das modalidades precedentes e das cláusulas precedentes descritas neste documento, é para ser entendido que as fórmulas incluem e não representam apenas todos os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos, mas também inclui quaisquer e todos os hidratos e/ou solvatos dos compostos das fórmulas. Aprecia-se que certos grupos funcionais, tais como a hidroxila, amino, e grupos semelhantes formem complexos e/ou compostos de coordenação com água e/ou diversos solventes, nas várias formas físicas dos compostos. Por conseguinte, as fórmulas acima são para ser entendidas como sendo uma descrição de tais hidratos e/ou solvatos, incluindo os solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

[000116] Em cada uma das cláusulas e modalidades descritas neste documento, também deve ser entendido que as fórmulas incluem e representam cada isômero possível, tais como estereoisômeros e isômeros geométricos, individualmente e em todas e quaisquer misturas possíveis. Em cada uma das precedentes e modalidades a seguir, é também para ser entendido que as fórmulas incluem e representam qualquer e todas as formas cristalinas, formas parcialmente cristalinas, e não cristalinas e/ou formas amorfas dos compostos.

[000117] Tal como utilizado neste documento, o termo "solvatos" referem-se a compostos descritos neste documento, complexados com uma molécula de solvente. Aprecia-se que os compostos descritos neste documento podem formar tais complexos com solventes por simples mistura dos compostos com um solvente, ou dissolvendo os compostos em um solvente. Aprecia-se que, onde os compostos devem ser utilizados como produtos farmacêuticos, tais solventes são solventes farmaceuticamente aceitáveis. É adicionalmente preferido que, quando os compostos devem ser utilizados como produtos farmacêuticos, a quantidade

relativa de solvente que forma o solvato deve ser inferior a diretrizes estabelecidas para tais utilizações farmacêuticas, tais como menos do que na Conferência de Diretrizes Internacional de Harmonizações (ICH). É para ser entendido que os solvatos podem ser isolados a partir de solvente em excesso por evaporação, precipitação e/ou cristalização. Em algumas modalidades, os solvatos são amorfos, e em outras modalidades, os solvatos são cristalinos.

[000118] Os compostos descritos neste documento podem conter um ou mais centros quirais, ou de outra forma podem ter aabilidade de existir como múltiplos estereoisômeros. É para ser entendido que em uma modalidade, a invenção descrita neste documento não se limita a qualquer requisito estereoquímico particular, e que os compostos e as composições, métodos, utilizações, e medicamentos que os incluem podem ser opticamente puros, ou podem ser qualquer um de uma variedade de misturas estereoisoméricas, incluindo as misturas racêmicas e outras misturas de enantiômeros, outras misturas de diastereômeros e semelhantes. É também para ser entendido que tais misturas de estereoisômeros podem incluir uma única configuração estereoquímica em um ou mais centros quirais, enquanto se inclui as misturas de configuração estereoquímica em um ou mais outros centros quirais.

[000119] Do mesmo modo, os compostos descritos neste documento podem incluir centros geométricos, tais como cis, trans, E e ligações Z duplas. É para ser entendido que, em outra modalidade, a invenção descrita neste documento não se limita a qualquer requisito isômero geométrico específico, e que os compostos e composições, métodos, utilizações, e medicamentos que os incluem podem ser puros, ou pode ser qualquer um de uma variedade de misturas de isômeros geométricos. É também para ser entendido que tais misturas de isômeros geométricos podem incluir uma única configuração em uma ou mais ligações duplas, enquanto se inclui as misturas de geometria em uma ou mais outras ligações duplas.

[000120] Como utilizado neste documento, o termo "alquil" inclui uma cadeia de átomos de carbono que é opcionalmente ramificada. Tal como utilizados neste documento, os termos "alquenil" e "alquinil" incluem cada um uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada, e incluem, pelo menos, uma

ligação dupla ou ligação tripla, respectivamente. Fica entendido que alquinil também pode incluir uma ou mais ligações duplas. Deve ser ainda entendido que em certas modalidades, alquil é vantajosamente de comprimento limitado, incluindo C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆ E C₁-C₄ E C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ e C₂-C₄ e os ilustrativamente semelhantes, tais grupos alquil de comprimento particularmente limitado, incluindo C₁-C₈, C₁-C₆ E C₁-C₄ E C₂-C₈, C₂-C₆ e C₂-C₄, e semelhantes podem ser referidos como alquil inferior. Deve ser ainda entendido que em certas modalidades alquenil e/ou alquinil podem ser cada um, vantajosamente, de comprimento limitado, incluindo C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ E C₂-C₄ E C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ e C₃-C₄ e os ilustrativamente semelhantes, tais grupos alquenil e/ou alquinil de comprimento particularmente limitado, incluindo C₂-C₈, C₂-C₆ E C₂-C₄ e C₃-C₈, C₃-C₆ e C₃-C₄, e semelhantes podem ser referidos como alquenil e/ou alquinil inferior. Fica apreciado neste instrumento que os grupos de alquil, alquenil e/ou alquinil curtos podem adicionar menos lipofilicidade ao composto e, portanto, terá um comportamento farmacocinético diferente. Em modalidades da invenção descrita neste documento, é para ser entendido, em cada caso, que a recitação de alquil refere-se a alquil como definido neste documento, e, opcionalmente, alquil inferior. Em modalidades da invenção descrita neste documento, é para ser entendido, em cada caso, que a recitação de alquenil refere-se a alquenil, tal como definido neste documento, e, opcionalmente, alquenil inferior. Em modalidades da invenção descrita neste documento, é para ser entendido, em cada caso, que a recitação de alquinil refere-se a alquinil como definido neste documento e, opcionalmente, alquinil inferior. Os grupos alquil, alquenil, e alquinil ilustrativos são, mas não se limitando a, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, sec-butil, terc-butil, pentil, 2-pentil, 3-pentil, neopentil, hexil, heptil, octil, e semelhantes, e os grupos correspondentes contendo uma ou mais ligações duplas e/ou triplas, ou uma combinação das mesmas.

[000121] Como utilizado neste documento, o termo "alquileno" inclui uma cadeia divalente de átomos de carbono que é opcionalmente ramificada. Tal como utilizado neste documento, o termo "alquenileno" e "alquinileno" inclui uma cadeia divalente de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada, e inclui, pelo menos, uma ligação dupla ou ligação tripla, respectivamente. É para ser entendido que

alquinileno também pode incluir uma ou mais ligações duplas. Deve ser entendido adicionalmente que em certas modalidades, alquíleno é, vantajosamente, de comprimento limitado, incluindo C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆ e C₁-C₄ e C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆ e C₂-C₄, e semelhantes. Ilustrativamente, tais grupos alquíleno de comprimento particularmente limitado, incluindo C₁-C₈, C₁-C₆ e C₁-C₄ e C₂-C₈, C₂-C₆ e C₂-C₄, e semelhantes podem ser referidos como alquíleno inferior. Deve ser entendido adicionalmente que, em certas modalidades, alceníleno e/ou alciníleno podem ser vantajosamente de comprimento limitado, incluindo C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, e C₂-C₄, e C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ e C₃-C₄ e similares. Ilustrativamente, tais grupos alqueníleno e/ou alquiníleno de comprimento particularmente limitado, incluindo C₂-C₈, C₂-C₆, e C₂-C₄, e C₃-C₈, C₃-C₆, e C₃-C₄, e semelhantes podem ser referidos como alqueníleno e/ou alquiníleno inferior. É entendido neste documento que grupos alquíleno, alqueníleno, e/ou alquiníleno podem adicionar menos lipofilicidade para o composto, e portanto, podem ter um comportamento farmacocinético diferente. Em modalidades da invenção descrita neste documento, é para ser entendido, em cada caso, que a recitação de alquíleno, alqueníleno e alquiníleno refere-se a alquíleno, alqueníleno e alquiníleno como definido neste documento, e, opcionalmente, alquíleno, alqueníleno e alquiníleno inferiores. Os grupos alquil ilustrativos são, mas não limitados a, metíleno, etíleno, n-propíleno, isopropíleno, n-butíleno, isobutíleno, sec-butíleno, pentíleno, 1,2-pentíleno, 1,3-pentíleno, hexíleno, heptíleno, octíleno e semelhantes.

[000122] Como usado neste documento, o termo "cicloalquil" inclui uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada, em que pelo menos uma parte da cadeia é cíclica. Fica entendido que o cicloalquilalquil é um subconjunto do cilcoalquil. Fica entendido que o cicloalquil pode ser policíclico. O cicloalquil ilustrativo inclui, mas não está limitado ao ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, 2-metilciclopropil, ciclopentil-2-etil, adamantil e semelhantes. Como utilizado neste instrumento, o termo "cicloalquenil" inclui uma cadeia de átomos de carbono, que é opcionalmente ramificada, e inclui pelo menos uma ligação dupla, em que pelo menos uma parte da cadeia é cíclica. Fica entendido que uma ou mais cadeias duplas podem estar na parte cíclica do cicloalquenil e/ou na parte não-cíclica do cicloalquenil. Fica entendido que cicloalquenilalquil e cicloalquilalquenil são cada

um subconjuntos do cicloalquenil. Fica entendido que o cicloalquil pode ser policíclico. O cicloalquenil ilustrativo inclui, mas não está limitado a, ciclopentenil, ciclohexileten-2-il, cicloheptenilpropenil e semelhantes. Deve ser entendido adicionelmente que cicloalquil e/ou cicloalquenil formadores de cadeia são, vantajosamente, de comprimento limitado, incluindo C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆ e C₅-C₆. Fica apreciado neste documento que as cadeias curtas de alquil e/ou alquenil, cicloalquil e/ou cicloalquenil formadores de cadeias, respectivamente, podem adicionar menos lipofilicidade ao composto e, portanto, terão um comportamento farmacocinético diferente.

[000123] Como utilizado neste documento, o termo "heteroalquil" inclui uma cadeia de átomos que inclui tanto carbono quanto pelo menos um heteroátomo e é, opcionalmente, ramificado. Heteroátomos ilustrativos incluem nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas variações, os heteroátomos ilustrativos também incluem fósforo e selênio. Tal como utilizado neste documento, o termo "cicloheteroalquil", incluindo heterociclil e heterociclo, inclui uma cadeia de átomos que inclui tanto carbono e, pelo menos, um heteroátomo, tais como heteroalquil, e está, opcionalmente, ramificado, em que pelo menos uma parte da cadeia é cíclica. Heteroátomos ilustrativos incluem nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em determinadas variações, os heteroátomos ilustrativos também incluem fósforo e selênio. Cicloheteroalquil ilustrativo inclui, mas não está limitado ao tetrahidrofuril, pirrolidinil, tetrahidropiranyl, piperidinil, morfolinil, piperazinil, homopiperazinil, quinuclidinil e semelhantes.

[000124] Como utilizado neste instrumento, o termo "aril" inclui grupos carboxílicos aromáticos policíclicos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído. Os grupos carboxílicos aromáticos ilustrativos descritos neste documento incluem, entre outros, fenil, naftil e semelhantes. Como utilizado neste documento, o termo "heteroaril" inclui grupos heterocíclicos aromáticos, sendo que cada um pode ser opcionalmente substituído. Os grupos heterocíclicos aromáticos ilustrativos incluem, entre outros, piridinil, pirimidinil, pirazinil, triazinil, tetrazinil, quinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, tienil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, tiazolil, isoxazolil, isotiazolil, oxadiazolil, tiadiazolil, triazolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzitiazolil, benzisoxazolil, benzisotiazolil, e semelhantes.

[000125] Como utilizado neste documento, o termo "amina" inclui o grupo NH₂, alquilamina e diaquilamina, onde os dois grupos alquil em dialquilamina podem ser os mesmos ou diferentes, por exemplo, alquilalquilamina. Ilustrativamente, amina inclui metilamina, etilamina, dimetilamina, metilamina e semelhantes. Além disso, fica entendido que quando a amina modifica ou é modificada por outro termo, tal como aminoalquil ou acilamino, as variações do termo amina acima estão ali incluídas. Ilustrativamente, aminoalquil inclui H₂N-alquil, metilaminaalquil, etilaminaalquil, dimetilaminaalquil, metiletilaminaalquil e semelhantes. Ilustrativamente, acilamino inclui aciletilamino, acilmetylamino e semelhantes.

[000126] Tal como utilizado neste documento, o termo "amina e os derivados da mesma" inclui amino, como descrito neste documento, e alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroarilalquenilamino, heteroarilalquinilamino, acilamino, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído. O termo "derivado de amino" também inclui ureia, carbamato e semelhantes.

[000127] Tal como utilizado neste documento, o termo "hidroxi e derivados do mesmo" inclui OH, e alquiloglioxi, alqueniloglioxi, alquiniloglioxi, heteroalquiloglioxi, heteroalquiniloglioxi, cicloalquiloglioxi, cicloalceniloglioxi, cicloheteroalquiloglioxi, cicloheteroalqueniloglioxi, ariloglioxi, arilalquiloglioxi, arilalqueniloglioxi, arilalquiniloglioxi, heteroariloglioxi, heteroarilalquiloglioxi, heteroarilalqueniloglioxi, heteroarilalquiniloglioxi, aciloglioxi, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído. O termo "derivado de hidroxi" também inclui carbamato e semelhantes.

[000128] Tal como utilizado neste documento, o termo "tio e derivados do mesmo" inclui SH, e alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, heteroalquiltio, heteroalqueniltio, heteroalquiniltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, cicloheteroalquiltio, cicloheteroalqueniltio, ariltio, arilalquiltio, arilalqueniltio, arilalquiniltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilalqueniltio, heteroarilalquiniltio, aciltio, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído. O termo "derivado de tio" também inclui tiocarbamato e semelhantes.

[000129] Tal como utilizado neste documento, o termo "acil" inclui formil e alquilcarbonil, alquenilcarbonil, alquinilcarbonil, heteroalquilcarbonil, heteroalquenilcarbonil, heteroalquinilcarbonil, cicloalquilcarbonil, cicloalquenilcarbonil, cicloheteroalquilcarbonil, cicloheteroalquenilcarbonil, arilcarbonil, arilalquilcarbonil, arilalquenilcarbonil, arilalquinilcarbonil, heteroarilcarbonil, heteroarilalquilcarbonil, heteroarilalquenilcarbonil, heteroarilalquinilcarbonil, acilcarbonil, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

[000130] Tal como utilizado neste documento, o termo "carbonil e os derivados do mesmo" inclui o grupo C(O), C(S), C(NH) e derivados de amino substituídos dos mesmos.

[000131] Como utilizado neste documento, o termo "ácido carboxílico e derivados do mesmo" incluem o grupo CO₂H e sais dos mesmos e ésteres e amidas dos mesmos e CN.

[000132] Tal como utilizado neste documento, o termo "ácido sulfínico ou um derivado do mesmo" inclui SO₂H e sais dos mesmos, e ésteres e amidas dos mesmos.

[000133] Tal como utilizado neste documento, o termo "ácido sulfônico ou um derivado do mesmo" inclui SO₃H e sais do mesmo, e ésteres e amidas destes.

[000134] Tal como utilizado neste documento, o termo "sulfonil" inclui alquilsulfonil, alquenilsulfonil, alquinilsulfonil, heteroalquilsulfonil, heteroalquenilsulfonil, heteroalquinilsulfonil, cicloalquilsulfonil, cicloalquenilsulfonil, cicloheteroalquilsulfonil, cicloheteroalquenilsulfonil, arilsulfonil, arilalquilsulfonil, arilalquenilsulfonil, arilalquinilsulfonil, heteroarilsulfonil, heteroarilalquilsulfonil, heteroarilalquenilsulfonil, heteroarilalquinilsulfonil, acilsulfonil, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

[000135] Tal como utilizado neste documento, o termo "hidroxilamina e derivados da mesma" inclui NHOH, e alquilogoxilNH alquenilogoxilNH alquinilogoxilNH heteroalquilogoxilNH heteroalquenilogoxilNH heteroalquinilogoxilNH cicloalquilogoxilNH cicloalquenilogoxilNH cicloheteroalquilogoxilNH cicloheteroalquenilogoxilNH arilogoxilNH arilalquilogoxilNH arilalquenilogoxilNH arilalquinilogoxilNH heteroarilogoxilNH heteroarilalquenilogoxilNH heteroarilalquinilogoxilNH acilogoxi, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

[000136] Tal como utilizado neste documento, o termo "hidrazino e derivados do mesmo" inclui alquilNHNH, alquenilNHNH, alquiniNHNH, heteroalquilNHNH, heteroalquenilNHNH, heteroalquinilNHNH, cicloalquilNHNH, cicloalquenilNHNH, cicloheteroalquilNHNH, cicloheteroalquenilNHNH, arilNHNH, arilalquilNHNH, arilalquenilNHNH, arilalquinilNHNH, heteroarilNHNH, heteroarilalquilNHNH, heteroarilalquenilNHNH, heteroarilquinilNHNH, acilNHNH, e semelhantes, cada um dos quais é opcionalmente substituído.

[000137] O termo "opcionalmente substituído" como utilizado neste documento inclui a substituição de átomos de hidrogênio com outros grupos funcionais no radical que é opcionalmente substituído. Esses outros grupos funcionais incluem ilustrativamente, entre outros, amina, hidroxil, halo, tiol, alquil, haloalquil, heteroalquil, aril, aril alquil, aril heteroalquil, heteroaril, heteroaril alquil, heteroaril heteroalquil, nitro, ácidos sulfônicos e derivados dos mesmos, ácidos carboxílicos e derivados dos mesmos e semelhantes. Ilustrativamente, qualquer amina, hidroxila, halo, tiol, alquil, haloalquil, heteroalquil, aril, aril alquil, aril heteroalquil, heteroaril, heteroaril alquil, heteroaril heteroalquil e/ou ácido sulfônico é opcionalmente substituído.

[000138] Como utilizado neste documento, os termos "aril opcionalmente substituído" e "heteroaril opcionalmente substituído" incluem a substituição de átomos de hidrogênio com outros grupos funcionais no aril ou heteroaril que é opcionalmente substituído. Esses outros grupos funcionais incluem, ilustrativamente, entre outros, amina, hidroxila, halo, tiol, alquil, haloalquil, heteroalquil, aril, aril alquil, aril heteroalquil, heteroaril, heteroaril alquil, heteroaril heteroalquil, nitro, ácidos sulfônicos e derivados dos mesmos, ácidos carboxílicos e derivados dos mesmos e semelhantes. Ilustrativamente, qualquer dentre amina, hidroxi, tio, alquil, haloalquil, heteroalquil, aril, aril alquil, aril heteroalquil, heteroaril, heteroaril alquil, heteroaril heteroalquil e/ou ácido sulfônico é opcionalmente substituído.

[000139] Os substituintes ilustrativos incluem, mas não estão limitados a, um radical - $(CH_2)_xZ^X$, em que x é um número inteiro de 0-6 e Z^X é selecionado a partir de halogênio, hidroxi, alcanoiloxi, incluindo C₁-C₆ alcanoiloxi, aroiloxi substituído opcionalmente, alquil, incluindo C₁-C₆ alquil, alcoxi, incluindo C₁-C₆ alcoxi, cicloalquil, incluindo C₃-C₈ cicloalquil, cicloalcoxi, incluindo C₃-C₈ cicloalcoxi, alcenil,

incluindo C₂-C₆ alquenil, alquinil, incluindo C₂-C₆ alquinil, haloalquil, incluindo C₁-C₆ haloalquil, haloalcoxi, incluindo C₁-C₆ haloalcoxi, halocicloalquil, incluindo C₃-C₈ halocicloalquil, halocicloalcoxi, incluindo C₃-C₈ halocicloalcoxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, (C₁-C₆ alquil) (C₁-C₆ alquil)amino, alquilcarbonilamino, N-(C₁-C₆ alquil)alquilcarbonilamino, aminoalquil, C₁-C₆ alquilaminoalquil, (C₁-C₆ alquil) (C₁-C₆ alquil)aminoalquil, alquilcarbonilaminoalquilo, N-(C₁-C₆ alquil)alquilcarbonilaminoalquil, ciano, e nitro; ou Z^X é selecionado a partir de -CO₂R⁴ e -CONR⁵R⁶, em que R⁴, R⁵, e R⁶ são cada um independentemente selecionados em cada ocorrência a partir de hidrogênio, C₁-C₆ alquil, aril-C₁-C₆ alquil, e heteroaril-C₁-C₆ alquil.

[000140] O termo "pró-fármaco" conforme utilizado neste documento, geralmente se refere a qualquer composto que, quando administrado a um sistema biológico gera um composto biologicamente ativo como resultado de uma ou mais reações químicas espontâneas, reações químicas catalisadas por enzima e/ou reações químicas metabólicas ou uma combinação das mesmas. In vivo, o pró-fármaco é normalmente atuado sobre uma enzima (como as esterases, amidases, fosfatases e semelhantes), química biológica simples ou outro processo in vivo para liberar ou regenerar o fármaco farmacologicamente mais ativo. Essa ativação pode ocorrer pela ação de uma enzima hospedeira endógena ou uma enzima não endógena que é administrada ao hospedeiro antes, depois ou durante a administração do pró-fármaco. Informações adicionais do uso do pró-fármaco estão descritos na Patente US 5.627.165. É apreciado que o pró-fármaco é vantajosamente convertido ao fármaco original assim que o objetivo, como a distribuição alvo, segurança, estabilidade e semelhantes sejam alcançados, seguido pela rápida eliminação subsequente ao remanescente liberado do grupo que forma o pró-fármaco.

[000141] Os pró-fármacos podem ser preparados a partir dos compostos descritos neste documento ligando grupos que, em última análise clivam in vivo a um ou mais grupos funcionais presentes no composto, tal como -OH-, -SH, -CO₂H, -NR₂. Os pró-fármacos ilustrativos incluem, mas não se limitam a ésteres de carboxilato em que o grupo é alquil, aril, arilalquil, heteroaril, heteroarilalquil, aciloxialquil, alcoxicarboniloxialquil, bem como ésteres de hidroxila, tiol e aminas em que o grupo ligado é um grupo acil, um alcoxicarbonil, aminocarbonil, fosfato ou sulfato. Ésteres

ilustrativos, também referidos como ésteres ativos, incluem, mas não estão limitados a 1-indanil, N-oxissuccinimida; grupos aciloxialquil, tais como acetoximetil, pivaloiloxyimetil, β -acetoxietila, β -pivaloiloxyetila, 1-(ciclo-hexilcarboniloxi)prop-1-il, (1 -aminoetila)carboniloximetil e semelhantes; grupos alcoxicarboniloxialquil, tais como etoxicarboniloximetil, α -etoxicarboniloxietila, β -etoxicarboniloxietila e semelhantes; grupos dialquilaminoalquil, incluindo grupos alquilaminaalquil difeiores, tais como dimetilaminometil, dimetilaminoetila, dietilaminometil, dietilaminoetila e semelhantes; grupos tal como 2-(alcoxicarbonil)-2-alquenil tais como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enil, 2-(etoxicarbonil)but-2-enil, e outros semelhantes; e grupos lactona tais como ftalidil, dimetoxiftalidil e semelhantes.

[000142] Outros pró-fármacos contêm uma fração química, tal como um amido ou um grupo fósforo funcionando para aumentar a solubilidade e/ou estabilidade dos compostos descritos neste documento. Mais pró fármacos ilustrativos para grupos amino incluem, mas não estão limitados a, (C₃-C₂₀)alcanoil; halo-(C₃-C₂₀)alcanoil; (C₃-C₂₀)alquenoil; (C₄-C₇)cicloalcanoil; (C₃-C₆)-cicloalcil(C₂-C₁₆)alcanoil; aroil opcionalmente substituído, como aroil não substituído ou aroil substituído por substituintes de 1 a 3 selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, trifluorometanesulfoniloxi, (C₁-C₃)alquil e (C₁-C₃)alcoxi, cada um dos quais é opcionalmente mais substituído com um ou mais dos átomos de halogênio de 1 a 3; aril opcionalmente C₂-C₁₆)alcanoil e heteroaril opcionalmente substituído (C₂-C₁₆)alcanoil, tal como o radical aril ou heteroaril sendo não substituído ou substituído por substituintes de 1 a 3 selecionados do grupo constituído por halogênio, (C₁-C₃)alquil e (C₁-C₃)alcoxi, cada um dos quais é ainda opcionalmente substituído com átomos de halogênio de 1 a 3; e, heteroarilalcanoil opcionalmente substituído tendo um a três heteroátomos selecionados de O, S e N na fração heteroaril e átomos de carbono de 2 a 10 na fração alcanoil, tal como o radical heteroaril sendo não substituído ou substituído por substituintes de 1 a 3 selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, trifluorometanesulfoniloxi, (C₁-C₃)alquil, e (C₁-C₃)alcoxi, cada um dos quais é ainda opcionalmente substituído com átomos de halogênio de 1 a 3. Os grupos ilustrados são exemplificativos, não exaustivos, e podem ser preparados por processos convencionais.

[000143] Fica entendido que os pró-fármacos, por si mesmos, não podem possuir

atividade biológica significativa, porém, em vez disso, eles passam por uma ou mais reações químicas espontâneas, reações químicas catalisadas por enzima e/ou reações químicas metabólicas, ou uma combinação das mesmas após a administração *in vivo* para produzir o composto descrito neste documento que é biologicamente ativo ou é um precursor do composto biologicamente ativo. No entanto, é apreciado que, em determinados casos, o pró-fármaco seja biologicamente ativo. Também é apreciado que os pró-fármacos possam, frequentemente, ser utilizados para melhorar a eficácia do fármaco ou a segurança através de uma biodisponibilidade por via oral, meia-vida farmacodinâmica e semelhantes. Os pró-fármacos também se referem aos derivados dos compostos descritos neste instrumento que incluem grupos que simplesmente mascaram propriedades indesejáveis do fármaco ou melhoram a distribuição do fármaco. Por exemplo, um ou mais compostos descritos neste documento podem apresentar uma propriedade indesejável que seja vantajosamente bloqueada ou minimizada, pode se tornar uma barreira farmacológica, farmacêutica ou farmacocinética em uma aplicação clínica do fármaco, tal como uma baixa absorção por via oral do fármaco, falta de especificidade do sítio, instabilidade química, toxicidade e aceitação do paciente deficiente (gosto e odor ruins, dor no sítio da injeção e semelhantes) e outros. É apreciado neste documento que um pró fármaco, ou outra estratégia utilizando derivados reversíveis, pode ser útil na otimização da aplicação clínica de um fármaco.

[000144] Tal como utilizado neste documento, o termo "grupo lábil" refere-se a um grupo funcional reativo que gera um sítio electrofílico no átomo ao qual está ligado, de tal forma que os nucleófilos podem ser adicionados ao sítio electrofílico no átomo. Os grupos lábeis ilustrativos incluem, mas não se limitam a, halogênios, fenóis opcionalmente substituídos, grupos aciloxi, grupos sulfonoxi, e semelhantes. É para ser entendido que tais grupos lábeis podem estar no alquil, acil e semelhantes. Estes grupos labéis podem também ser referidos neste documento como grupos de ativação, tais como quando o grupo lábil está presente no acil. Além disso, agentes acoplamento peptídeo, amida, e éster convencionais, tais como, mas não se limitadas a PyBop, BOP-Cl, BOP, pentafluorofenol, isobutilcloroformato, e semelhantes, formam vários intermediários que incluem um

grupo lábil, tal como definido neste documento, em um grupo carbonil.

[000145] É para ser entendido que em cada instância descrita neste documento, a recitação de uma faixa de números inteiros para qualquer variável descreve a faixa recitada, cada membro individual na faixa, e cada subfaixa possível para essa variável. Por exemplo, a recitação que n é um número inteiro de 0 a 8, descreve essa faixa, os valores selecionáveis e individuais de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, e 8, tal como n é 0, ou n é 1, ou n é 2, etc. Além disso, a recitação que n é um número inteiro de 0 a 8 também descreve cada sub-faixa, cada uma das quais pode, para a base de uma modalidade adicional, tal como n é um número inteiro de 1 a 8, de 1 a 7, a partir de 1-6, de 2 a 8, de 2 a 7, de 1 a 3, de 2 a 4, etc.

[000146] Tal como utilizado neste documento, os termos "tratar", "contactar" ou "reagir" quando se refere a uma reação química geralmente significam adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas que permitam que uma transformação química ou reação química ocorra e/ou produza o produto indicado e/ou o desejado. Deve ser entendido que a reação que produz o produto indicado e/ou o produto desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados. Em outras palavras, pode haver um ou mais intermediários que sejam produzidos na mistura que, em última instância, conduz à formação do produto indicado e/ou desejado.

[000147] Como utilizado neste documento, o termo "composição" geralmente se refere a qualquer produto compreendendo os ingredientes específicos nas quantidades específicas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, das combinações dos ingredientes específicos nas quantidades específicas. Fica entendido que as composições descritas neste documento podem ser preparadas a partir de compostos isolados descritos neste o documento ou a partir de sais, soluções, hidratos, solvatos e outras formas dos compostos descritos neste documento. Fica entendido também que as composições podem ser preparadas a partir de várias formas amorfas, não amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas e/ou outras formas morfológicas dos compostos descritos neste documento. Fica entendido também que as composições podem ser preparadas a partir de vários hidratos e/ou solvatos dos compostos descritos neste documento. Portanto, essas composições farmacêuticas que recitam compostos

descritos neste documento devem ser entendidas como a inclusão de cada combinação das várias formas morfológicas e/ou formas de solvato ou de hidrato dos compostos descritos neste documento. Além disso, é para ser entendido que as composições podem ser preparadas a partir de vários co-cristais dos compostos descritos neste documento.

[000148] Ilustrativamente, as composições podem incluir um ou mais carreadores, diluentes e/ou excipientes. Os compostos descritos neste documento, ou as composições que os contêm, podem ser formulados em uma quantidade terapeuticamente eficaz em quaisquer formas de dosagem convencionais apropriadas para os métodos descritos neste documento. Os compostos descritos neste documento, ou as composições que os contêm, incluindo essas formulações, podem ser administrados por uma ampla variedade de vias convencionais para os métodos descritos neste documento, e uma grande variedade de formatos de dosagem, utilizando procedimentos conhecidos (consultar, geralmente, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21st ed., 2005)).

[000149] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme utilizado neste documento, se refere àquela quantidade do composto ou agente farmacêutico ativo que elicia uma resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano, que está sendo pesquisado por um pesquisador, veterinário, clínico ou médico, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratados. Em um aspecto, a quantidade terapeuticamente eficaz é aquela que pode tratar ou aliviar a doença ou os sintomas da doença em uma razão de risco/benefício razoável aplicável a qualquer tratamento médico. No entanto, fica entendido que a utilização diária total dos compostos e das composições descritos neste documento pode ser decidido pelo médico atendente no escopo do julgamento médico satisfatório. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente específico dependerá de diversos fatores, incluindo o distúrbio que está sendo tratado e a sua gravidade; atividade do composto específico empregado; composição específica empregada; idade, peso, saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentemente com o composto específico empregado; e fatores

similares bem conhecidos pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico de habilidade comum.

[000150] Também é apreciado que a quantidade terapeuticamente eficaz, seja ela referente à monoterapia ou a uma terapia de combinação, seja vantajosamente selecionada com referência a qualquer toxicidade ou outro efeito colateral indesejável, que possa ocorrer durante a administração de um ou mais compostos descritos neste documento. Além disso, é apreciado que as co-terapias descritas neste documento possam permitir a administração de doses mais baixas de compostos que mostram tal toxicidade, ou outro efeito colateral indesejável, onde essas doses mais baixas estejam abaixo dos limites de toxicidade ou sejam inferiores na janela terapêutica que seria, de outro modo, administrada na ausência de uma co-terapia.

[000151] Além das dosagens ilustrativas e dos protocolos de dosagem descritos neste documento, é para ser entendido que uma quantidade eficaz de qualquer mistura dos compostos descritos neste documento pode ser prontamente determinada pelo médico atendente através da utilização de técnicas conhecidas e/ou pela observação dos resultados obtidos sob circunstâncias análogas. Para determinar a quantidade ou dose eficaz, uma série de fatores devem ser considerados pelo médico atendente ou do diagnóstico, incluindo, mas não limitados a espécies de mamíferos, incluindo humanos, seu tamanho, idade e estado geral de saúde, doença ou distúrbio envolvido, grau ou envolvimento da gravidade da doença ou do distúrbio, resposta do paciente individual, composto específico administrado, modo de administração, características de biodisponibilidade da preparação administrada, regime da dose selecionado, uso concomitante de medicamentos e outras circunstâncias relevantes.

[000152] A dosagem de cada composto das combinações reivindicadas depende de vários fatores, incluindo: o método de administração, a condição a ser tratada, a gravidade da condição, se a condição deve ser tratada ou prevenida e a idade, peso e saúde da pessoa a ser tratada. Além disso, a informação farmacogenômica (o efeito do genótipo na farmacocinética, farmacodinâmica ou perfil de eficácia de uma terapêutica) sobre um paciente específico pode afetar a dosagem utilizada.

[000153] Fica entendido que nos métodos descritos neste documento, os

componentes individuais de uma co-administração ou combinação podem ser administrados por quaisquer meios adequados, contemporâneo, simultâneo, sequencial, separadamente ou em uma única formulação farmacêutica. Se os compostos ou as composições co-administradas forem administradas em formas de dosagem separadas, o número de dosagens administradas por dia para cada composto pode ser igual ou diferente. Os compostos ou as composições podem ser administradas por vias de administração iguais ou diferentes. Os compostos ou composições podem ser administrados de acordo com regimes simultâneos ou alternados, em momentos iguais ou diferentes durante o curso da terapia, ao mesmo tempo em formas divididas ou únicas.

[000154] O termo "administrando" tal como utilizado neste documento, inclui todos os meios de introdução dos compostos e composições descritos neste documento para o animal hospedeiro, incluindo, mas não se limitando a, por via oral (po), intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutânea (sc), transdérmica, inalação, bucal, ocular, sublingual, vaginal, retal e semelhantes. Os compostos e composições descritos neste documento podem ser administrados em formas de dosagem unitária e/ou formulações contendo carreadores, adjuvantes e/ou veículos farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos convencionais.

[000155] Ao fazer as composições farmacêuticas dos compostos descritos neste documento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos em qualquer uma das várias formas descritas neste documento pode ser misturada com um ou mais excipientes, diluídos por um ou mais excipientes, ou vedado dentro desse carreador que pode estar na forma de cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Os excipientes podem servir como um diluente e podem ser materiais sólidos, semi-sólidos ou líquidos, que atuam como veículo, carreador ou meio para o ingrediente ativo. Assim, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, cápsulas, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), pomadas contendo, capsulas de gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis e pós embalados estéreis. As composições podem conter cerca de 0,1% a cerca de 99,9% de ingredientes ativos, dependendo da dose e forma de dosagem selecionadas.

[000156] O termo "antagonista", como utilizado neste documento, refere-se a um antagonista completo ou parcial. Embora um antagonista parcial de qualquer atividade intrínseca possa ser útil, os antagonistas parciais mostram ilustrativamente pelo menos cerca de 50% de efeito antagonista ou pelo menos cerca de 80% de efeito antagonista. O termo também inclui compostos que são antagonistas completos de um ou mais receptores de vasopressina. Entende-se que os métodos ilustrativos descritos neste documento requerem quantidades terapeuticamente eficazes de antagonistas do receptor de vasopressina; por conseguinte, os compostos que exibem antagonismo parcial em um ou mais receptores de vasopressina podem ser administrados em doses mais altas para exibir atividade antagonista suficiente para inibir os efeitos da vasopressina ou de um agonista da vasopressina.

[000157] A utilização eficaz dos compostos, composições e métodos descritos neste documento para o tratamento ou melhoria de um ou mais efeitos de uma lesão cerebral utilizando um ou mais compostos descritos neste documento podem basear-se em modelos de doença de modelos animais, tais como murino, canino, suíno e de primatas não-humanos. Por exemplo, entende-se que uma lesão cerebral em humanos podem ser caracterizadas por uma perda de função, e/ou o desenvolvimento de sintomas, cada um dos quais pode ser elicitado em animais, tais como camundongos, e outros animais de teste substitutos, tal como aqueles descritos neste documento. Em particular, os modelos de camundongo descritos neste documento podem ser utilizados para avaliar os métodos de tratamento e das composições farmacêuticas descritas neste documento para determinar as quantidades terapeuticamente eficazes descritas neste documento.

[000158] Cada publicação citada neste documento é aqui incorporada por referência.

[000159] Os seguintes exemplos ilustram ainda modalidades específicas da invenção; no entanto, os seguintes exemplos não devem ser interpretados, em nenhuma circunstância, de modo a limitar a invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLOS DE MÉTODOS

[000160] EXEMPLO. Modelo de lesão por impacto cortical controlado. Resumidamente, os animais de teste são anestesiados inicialmente com isoflurano

(4,5%), intubados e ventilados mecanicamente com uma mistura gasosa de N₂O (66%), O₂ (32%) e isoflurano (1,5–2,0%). A temperatura retal é mantida a 37,0 ± 0,5°C usando uma almofada de aquecimento autoajustável. Os cateteres são acolocados na artéria e veia femoral. A pressão arterial média (mABP) é monitorada continuamente usando um sistema de aquisição de dados e os parâmetros dos gases sanguíneos arteriais (pH, pO₂, pCO₂ econcentração plasmática de Na⁺) são obtidos em intervalos de 15 minutos. A veia femoral é usada para administrar o veículo, dimetilsulfóxido (DMSO) ou um ou mais compostos descritos neste documento. Os animais são protegidos em um quadro estereotáxico. É feita uma incisão na linha média do couro cabeludo, e a pele e o periosteio são retraídos da superfície do crânio. Uma craniotomia com 10 mm de diâmetro é feita a meio caminho entre Bregma e Lambda no lado direito, 1 mm lateral à linha média. A lesão é produzida usando um pêndulo pneumático (por exemplo, 5 mm de diâmetro) montado em um ângulo (por exemplo, 10°) a partir do plano vertical. Um único impacto (por exemplo, velocidade 6 m/s; profundidade de deformação 3,0 mm; tempo de espera, 0,3 s) é entregue no córtex parietal direito. Após a lesão, a seção do crânio excisado é substituída, selada com cera óssea e a incisão na pele é fechada. Animais operados simulados são expostos a procedimentos cirúrgicos idênticos, sem qualquer lesão causada por um pêndulo pneumático. Detalhes adicionais são descritos em Dixon et al., "A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat" J Neurosurg 67: 110-119 (1987) e Taya et al., "Modulation of AQP4 expression by the selective V1a receptor antagonist, SR49059, decreases trauma-induced brain edema" Acta Neurochir 102 (Suppl.): S425 – S429 (2008).

[000161] EXEMPLO. Modelo de impacto de troca de momento. Este modelo apresenta várias diferenças de tradução vantajosas em relação a alguns modelos de lesões na cabeça, tais como o modelo de lesão de impacto cortical controlado. Por exemplo, a cabeça, o pescoço e o corpo podem se mover com impacto, e a velocidade do movimento da cabeça e da transferência de energia pode ser calculada e escalonada moderadamente para fornecer uma faixa de concussões moderadas a graves. Estudos são conduzidos com impactos moderados, com evidências neurorradiológicas de contusões. Os ratos machos são concussos duas vezes em um dia. Detalhes adicionais são descritos em Viano et al., "Evaluation of

"three animal models for concussion and serious brain injury" Ann Biomed Eng. 40(1):213-26 (2012). Dentro de 24 horas do primeiro teste de concussão, os animais recebem veículo ou composto de teste, tal como um antagonista altamente seletivo do receptor V1a que atravessa a barreira hematoencefálica. Aos animais de teste não concussos simulados é dado veículo ou composto de teste. Os animais de teste são tratados duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos. Duas semanas após a concussão, os comportamentos cognitivos são avaliados, usando, por exemplo, o labirinto de Barnes e/ou novos modelos de reconhecimento. Além disso, os comportamentos motores são avaliados, usando, por exemplo, testes de caminhada de feixe e/ou rotarod. Em cada caso, a MRI neurorradiológica também é realizada.

[000162] EXEMPLO. Neuroanatomia por imageamento. No início de cada sessão de imageamento, um conjunto de dados anatômicos de alta resolução é coletado usando a sequência de pulsos RARE (20 cortes; 1 mm; campo de visão [FOV] 3,0 cm; 256 × 256; tempo de repetição [TR] 2,5 seg; tempo de eco [TE] 12,4 mseg; NEX 6; tempo de aquisição de 6,5 minutos).

[000163] EXEMPLO. T2 Medida de relaxometria do edema. A ressonância magnética foi realizada 24-28 dias após a lesão para caracterizar o volume edematoso nos ventrículos laterais, utilizando relaxometria T2. O tempo da imageamento foi baseado no modelo de rato usado para avaliação do TBI por Charles River. As imagens são adquiridas usando uma sequência de pulsos multi-corte e multi-eco (MSME). O tempo de eco (TE) é ilustrativamente de 11 ms, e 16 ecos são adquiridos durante o imageamento com um tempo de recuperação (TR) de 2500 ms. As imagens são obtidas com um campo de visão [FOV] 3 cm², matriz de dados = 256 × 256 × 20 cortes, espessura = 1 mm. Os valores do tempo de relaxamento longitudinal (T2) são obtidos de todas os cortes usando o software ParaVision 5.1. T2 é usado para caracterizar o volume edematoso no ventrículo lateral. Os valores de T2 são utilizados para segmentação e quantificação do volume ventricular. Os valores de T2 são computados usando a equação; $y = A + C \exp(-t/T2)$ (SD ponderado) obtido do software Paravision 5.1, em que A = desvio absoluto, C = intensidade do sinal, t = tempo de eco e T2 = tempo de relaxamento spin-spin. O ventrículo é identificado como uma hiperintensidade no mapa T2 em três seções

de 1 mm. O volume é calculado usando um algoritmo de crescimento da região de cobra no itk-SNAP (www.itksnap.org). O limite é ilustrativamente definido entre 6300 e 9000 como intensidade absoluta de pixel. Um ponto é semeado dentro do ventrículo e o algoritmo é executado até a segmentação estar completa.

[000164] EXEMPLO. Conectividade funcional do estado de repouso. A varredura fMRI em estado de repouso é coletada usando a sequência EPI de eco-spin triplo (parâmetros de imageamento: tamanho da matriz = 96x96x20, TR/TE = 3000/15 mseg, tamanho do voxel = 0,312x0,312x0,12 mm, espessura do corte = 1 mm. O pré-processamento é realizado de maneira ilustrativa, combinando a Análise de Neuroimagens funcionais (AFNI_17.1.12, <http://afni.nimh.nih.gov/afni/>), a biblioteca FMRIB Software (FSL, v5.0.9, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), Registro Deformável por Correspondência de Atributos e Consideração de Saliência Mútua (DRAMMS 1.4.1, <https://www.cbica.upenn.edu/sbia/software/dramms/index.html>) e MATLAB (Mathworks, Natick, MA). As máscaras de tecido cerebral para imagens funcionais em estado de repouso são desenhadas manualmente usando o 3DSlicer (<https://www.slicer.org/>) e aplicadas para remoção do crânio. A normalização é completa registrando dados funcionais no Modelo de Cérebro de Rato por MRI (Ekam Solutions LLC, Boston, MA) usando o registro afim através do DRAMMS. O método de conectividade funcional de região para região é ilustrativamente desempenhado para medir as correlações em flutuações espontâneas de BOLD. Uma rede é composta por nós e bordas; os nós sendo a região cerebral de interesse (ROI) e as bordas sendo as conexões entre as regiões. Os nós são definidos usando as ROIs segmentadas de um Atlas MRI RAT Brain apropriado. Ilustrativamente, 171 nós são definidos. Os dados de séries temporais do Voxel são calculados em média em cada nó, com base nas imagens residuais, usando o procedimento de regressão incômoda. Os coeficientes de correlação de Pearson em todos os pares de nós (14535 pares para 171 nós) são computados para cada sujeito entre os três grupos para avaliar as correlações temporais interregionais. Os valores r (variando de -1 a 1) são transformados em z usando a transformação Z de Fisher para melhorar a normalidade. Para 171 nós, matrizes de conectividade simétrica 171 x 171 são construídas com cada entrada representando a força da borda. A análise em nível de grupo é desempenhada para examinar a conectividade

funcional nos controles, um hit e três grupos de hits. As matrizes de escore Z resultantes dos testes t de um grupo são agrupadas usando o método de agrupamento de vizinhos mais próximos de K para identificar como os nós se agrupam e formam redes de estado em repouso. Um limite de escore Z de $|Z|=2.3$ é aplicado para remover conexões de nó espúrias ou fracas para fins de visualização.

[000165] EXEMPLO. Tratamento no modelo de impacto de troca de momento usando compostos descritos neste documento. Ratos machos Sprague Dawley ($n = 19$; 250-270g) com 65 dias de idade são obtidos a partir de Charles River (Worcester, MA). Os animais de teste são mantidos em um ciclo de luz:escuro 12:12 horas, com luzes acesas às 0700 horas e acesso permitido a comida e água ad libitum. Os protocolos utilizados neste estudo estão em conformidade com os regulamentos do Institutional Animal Care and Use Committee da Northeastern University.

[000166] O acionamento de pressão pneumática é replicado, compactador de 50g, conforme descrito por Viano e reproduzido de forma consistente, as velocidades de impacto de 7,4, 9,3 e 11,2 m/s descritas para lesões na cabeça leves, médias e graves, respectivamente. Os dados descritos neste documento são obtidos a partir de uma velocidade de impacto de 9,12 metros/sec, conforme determinado usando gravações de vídeo de alta velocidade.

[000167] Começando no pós-natal (P)70, os animais são divididos em 3 grupos ($n = 6-7/\text{grupo}$; Grupo de Controle Simulado (Controle, CG), Grupo de Lesões (IG) e Grupo de Tratamento (TG) e começam seu impacto principal, e regimes de fármacos. Todos os grupos são anestesiados com isoflurano a 4% em oxigênio, e o grupo lesão e o grupo Tratamento recebem o primeiro dos dois impactos totais da cabeça) usando uma configuração personalizada a partir do Animal Imaging Research (AIR; Holden, MA) na P70. No dia seguinte ao primeiro impacto (P71), o composto de teste, tal como AVN576 é administrado ao grupo Tratamento e ao grupo Controle Simulado. Além disso, um grupo de controle somente de veículo (VCG) é administrado com solução salina. Todas as administrações são administradas aos grupos Controle e Tratamento duas vezes por dia às 07:00 e 14:00 (IP @ 10mg/kg). O regime de fármaco é continuado nos 4 dias seguintes (5 dias no total). O segundo impacto principal é entregue dois dias após o primeiro na

P72. Duas semanas após o impacto, os animais são imageados e testados quanto a comportamentos cognitivos e motores. Em todas as avaliações realizadas, não houve diferença significativa entre o grupo de controle simulado (CG) recendo os compostos do teste e o grupo de controle simulado somente para veículo (VCG).

[000168] Os animais concussos não tratados (grupo de lesão) apresentaram déficits significativos no comportamento cognitivo, padrões alterados de conectividade funcional e índices de anisotropia localizados no rombencéfalo e na amígdala. Os animais do grupo de tratamento concussos e tratados com o Exemplo 266 (AVN576) não apresentaram déficits no aprendizado e na memória e não houve uma diferença significativa em comparação com o grupo de Controle Simulado. Da mesma forma, não houve diferença significativa no comportamento motor geral entre os grupos de Controle e Tratamento. Os animais do grupo de tratamento também apresentaram conectividade funcional aprimorada, mesmo em comparação com o grupo Controle nos circuitos de rede associados ao aprendizado, cognição, memória e atenção.

[000169] A lesão cerebral traumática moderada e repetitiva usando um modelo de troca de momento produziu evidência neurorradiológica clara de contusões, sinais de inflamação e danos à substância branca. A lesão no cérebro em animais não tratados causou déficits significativos na cognição, aprendizado e memória.

[000170] Lesões no cérebro em animais de teste não tratados foram associadas a volumes ventriculares laterais aumentados, indicativos de inflamação e edema aprimoradas. O tratamento com os compostos descritos neste documento por 5 dias reduziu o aumento edematoso dos ventrículos laterais. Os animais do grupo de tratamento também mostraram uma redução significativa no edema causado por lesão próximo ao sítio do impacto. Não houve diferença estatística entre o grupo Tratamento e o controle, indicando recuperação ou cura completa do impacto. A completa recuperação/cura do edema foi profundamente inesperada. Embora o conteúdo total de água no cérebro tenha diminuído em 1-2% em outros estudos, nem uma redução em um edema específico nem uma recuperação completa à linha de base foram relatadas. Kleindienst et al., Acta Neurochir 155: 151-64 (2013); Marmarou et al. Brain Research 1581: 89-102 (2014).

[000171] Lesões no cérebro em animais de teste não tratados também resultaram em

hipoconectividade em importantes redes cerebrais, tais como os neurocircuitos do hipocampo. O tratamento com os compostos descritos neste documento promoveu hiperconectividade nos neurocircuitos do hipocampo. O tratamento dentro de 24 h após a primeira concussão com os compostos descritos neste documento impediu e forneceu recuperação completa dos déficits cognitivos, de aprendizado e de memória que ocorrem após a lesão cerebral. O grupo Tratamento mostrou medidas comportamentais que não foram significativamente diferentes dos grupos Controle, indicando uma recuperação completa ou cura do impacto. A recuperação/cura completa dos déficits cognitivos, de aprendizado e de memória foi profundamente inesperada. Até agora não foi relatado que os déficits cognitivos, de aprendizado ou de memória decorrentes de lesão cerebral sejam melhorados pelo antagonismo de Va1R.

[000172] Sem estar limitado pela teoria, sugere-se que os compostos descritos neste documento possam tratar os efeitos cognitivos e neurobiológicos de lesões cerebrais moderadas a graves, não apenas reduzindo a inflamação e edema causados pela lesão na cabeça, mas também promovendo alterações neuroadaptativas na conectividade funcional para compensar o trauma. Por exemplo, os animais do grupo Tratamento mostraram uma hiperconectividade, mesmo quando comparados aos animais de Controle Simulados que não foram feridos, ainda receberam tratamento. A hiperconectividade observada é relativa à rede de modo default representada pelos grupos de controle, onde o grupo Lesão mostra hipoconnectividade grave. Sem estar limitado pela teoria, sugere-se que a hiperconectividade, resultante do tratamento com os compostos descritos neste documento, possa refletir uma reorganização de redes neurais integradas que preservem a função em resposta à lesão cerebral. Além disso, a conectividade interrompida é uma indicação de lesão axonal difusa e, portanto, os resultados obtidos neste documento para modelos de impacto, tais como o rmTBI, são aplicáveis a outras lesões cerebrais, incluindo, mas não se limitando a lesão cerebral traumática, TBI explosivo, edema cerebral, encefalopatia crônica traumática (CTE), hemorragia subaracnóidea, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, concussão e quedas.

[000173] EXEMPLO. Novos resultados do teste de reconhecimento de objetos. Este

teste avalia o aprendizado episódico e o reconhecimento de estímulos relacionados à memória. A Figura 1 mostra que os animais do grupo Lesão (IG) gastaram significativamente menos tempo (índice de reconhecimento), em comparação à chance (50% da investigação total de objetos) de investigar o novo objeto ($t(5) = 3,393, p <0,05$). Por outro lado, tanto os grupos de grupo de controle (CG) ($t(6)= 3,08, p <0,05$) quanto o grupo de tratamento (TG) ($t(5) = 2,61, p <0,05$) passaram significativamente mais do que uma quantidade de chances de tempo com o novo objeto. Quando comparados entre os grupos, todos os grupos passaram uma porcentagem de tempo significativamente mais longa com o novo objeto em comparação ao grupo de Lesão (CG: $P = 0,0006$, TG: $P = 0,003$; Tukey post hoc seguido de ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 9,14, P= 0,0005$). Da mesma forma, tanto o grupo de Controle ($P = 0,006$) quanto o grupo de Tratamento ($P = 0,02$) passaram significativamente mais tempo total com o novo objeto em comparação com os animais do grupo de Lesão (ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 5,78, P= 0,005$). O índice de exploração (novas instâncias de exploração/total de instâncias de exploração de qualquer objeto) mostrou que os grupos tiveram desempenho diferente em função da exposição AVN576 (ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 4,48, P = 0,01$), com apenas o grupo Controle de animais mostrando um número significativamente maior de instâncias de exploração do que os animais do grupo de Lesão ($P = 0,01$), e os animais do grupo Tratamento mostrando apenas uma tendência em relação à significância ($P = 0,06$).

[000174] EXEMPLO. Resultados do teste Barnes Maze. Este teste avalia a aprendizagem espacial e a memória. O grupo de lesão apresentou déficits significativos nas medidas comportamentais da cognição, enquanto o grupo de Tratamento não apresentou déficits no aprendizado e na memória e não diferiu do grupo de controle (CG e/ou VCG), conforme mostrado na Figura 2A e Figura 2B.

[000175] Quando entraram em colapso durante os dias de aquisição, os testes de labirinto de Barnes mostraram que os animais do IG tinham latências mais longas para encontrar a caixa de meta do que o grupo de controle (VCG: $P = 0,03$, CG: $P = 0,01$) e o grupo de Tratamento ($P = 0,04$; post hoc de Tukey seguido de ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 4,88, P = 0,009$). Da mesma forma, os animais do grupo de lesão percorreram uma distância significativamente maior procurando o labirinto

antes de encontrar a caixa de meta em comparação aos animais CG ($P = 0,009$) e TG ($P = 0,03$). Os animais do grupo de lesão também passaram muito mais tempo explorando os buracos errados (duração do erro) em comparação aos animais do CG ($P = 0,03$) e animais do TG ($P = 0,03$; post hoc de Tukey após ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 3,95$, $P = 0,02$). A avaliação da distância percorrida deu resultados idênticos (dados não mostrados). Quando a duração do erro é dividida ao longo dos dias, há diferenças adicionais entre os grupos e entre os dias (ANOVA de desenho misto, Efeito principal do dia: $F_{(3,63)} = 9,10$, $P < 0,0001$; e Grupo: $F_{(3,21)} = 3,95$, $P = 0,02$). Os animais do grupo de lesão cometem significativamente mais erros no dia 1 em comparação aos animais do CG ($P = 0,07$); e no dia 2 em comparação com animais CG ($P = 0,01$) e animais TG ($P = 0,02$). A avaliação da distância percorrida e dividida ao longo dos dias deu resultados idênticos (dados não mostrados).

[000176] EXEMPLO. Conectividade funcional do estado de repouso> A Figura 3 mostra matrizes de correlação de 166 áreas do cérebro do rato para conectividade funcional em estado de repouso (rsFC) comparando ao grupo de Lesão com o grupo de Tratamento. As áreas do cérebro com correlações significativas geralmente aparecem como agrupamentos porque são contíguas em sua neuroanatomia e função. Os agrupamentos incluem áreas:

- A: Hipotálamo
- B: Hipocampo dorsal - CA1, CA3, dentado
- C: Tálamo
- D: CTX Motor Sensorial e Estriado Dorsal - (CTX motor, cingulado anterior, SS CTX primário), estriado dorsal
- E: CTX pré-frontal e estriado ventral - (ctx pré-límbico, ctx infralímbico, orbital ventral e lateral), (estriado ventral)
- F: Amígdala & CTX piriforme/insular
- G: Hipocampo ventral e CTX temporal - CA1, CA3, dentado
- H: Cerebelo - Todos os lobos, Crus1&2, cerebelar medial n. (Fastigial)
- I: Medula e Cerebelo do Sistema Ativador Reticular - (interposição n., Cúpula, 10º lóbulo), (gigantocelular, parabraquial, reticular parvocelular, trato solitário n. Vestibular n., Trigêminal n. de Princípio sensorial)

J. Cerebellum & Medulla & Entorhinal CTX - (lóbulo paramediano, paraflocculus cerebellum, flocculus), (subículo ventral, entorhinal ctx, ectorhinal ctx), (rafe mediana, locus ceruleus, corpo de trapézio, tegmento dorsomedial, coeruleus de subnúcleo facial n., pontine reticular n. coclear n. paragigantocelular dorsal)

K. Dopamina do mesencéfalo - substância negra compacta, substância negra reticular, tegmento ventral

L. Conexões do hipotálamo, amígdala

M. Conexões do sistema de ativação reticular, conexões do cerebelo, conexões Raphe, hipocampo, sistema de ativação reticular

Conexões N. Amygdala, Medulla

O. Conexões da dopamina no mesencéfalo, hipocampo ventral

Conexões de P. da Dopamina no Mesencéfalo

[000177] A linha diagonal separa os diferentes grupos experimentais e os locais dos pixels são imagens espelhadas na diagonal (Áreas G e M marcadas com setas para ilustração). As áreas A-P mostram agrupamentos destacados de regiões do cérebro que têm relacionamentos funcionais e ilustram a rede de modo default no grupo de Controle (dados não mostrados). As áreas do cérebro com correlações significativas podem aparecer como agrupamentos porque são contíguas em sua neuroanatomia e função. Em geral, observa-se que a rede do grupo de Lesão mostra hipoconnectividade, enquanto a rede do grupo Tratamento mostra hiperconnectividade. A rede do grupo de Lesão também mostra hipoconnectividade em comparação com o grupo de Controle (dados não mostrados). A rede do grupo de tratamento também mostra hiperconnectividade em comparação com o grupo de controle (dados não mostrados).

[000178] Referindo-se à Área G na Figura 3, observa-se que o hipocampo ventral mostra hipoconnectividade no grupo de Lesão em comparação com o grupo de Controle (dados não mostrados), enquanto o grupo de Tratamento mostra hiperconnectividade em comparação com o grupo de Lesão e o grupo de Controle. As conexões de rede específicas, incluindo o grupo Controle, são mostradas na tabela.

Área G - Hipocampo/Amígdala/Côrte Temporal; Grupo de Controle (CG), Grupo de Lesão (IG), Grupo de Tratamento (GT).

Região do cérebro		CG	IG	TG
Hipocampo Ventral	Ventral CA1	X	X	X
	Ventral CA2	X	X	X
	dentado ventral	X	X	X
Amígdala adjacente	Amígdala cortical	X		X
	Amígdala basal	X		X
	Amígdala intercalada	X	X	X
	Amígdala medial	X		X
	Amígdala central	X		X
	Amígdala lateral	X	X	X
Côrte límbico	Côrte piriforme caudal	X	X	X
	Côrte piriforme rostral			X
	Côrte endopiriforme			X
	Côrte Temporal	X		X
	Côrte Entorrial	X	X	X
	Subículo Ventral	X	X	X
Núcleos Reticulares do Mesencéfalo	Núcleos Reticulares do Mesencéfalo	X		X
	Tegmento Pedunculopontino			X
	Núcleos Teticulares Pontinos			X
	Núcleos Reticulares Parvicelulares			X
	Núcleos Parabraquiais			X
	Rafe Mediano		X	X
	Substânci Cinzenta			X
	Periaquedatal			X
Outras Regiões do Cérebro	Área Tegmental Ventral			X
	Substânci Negra Compacta			X
	Substânci Negra Reticular			X

[000179] A organização 3D dessas áreas do cérebro e as diferenças na conectividade

também são ilustradas pelos cérebros de vidro na Figura 4A (grupo de lesão) e Figura 4B (grupo de tratamento). Conforme mostrado, há perda de conectividade no grupo de Lesão e hiperconectividade no grupo de Tratamento para os nós chave do hipocampo ventral, especialmente com a amígdala, córtex límbico e n. de reticular do mesencéfalo. A hiperconectividade também é observada no grupo de Tratamento para os nós chave do hipocampo ventral e do córtex temporal.

[000180] A análise da conectividade funcional do estado de repouso é útil na identificação de alterações sutis na organização cerebral traumatizada, ligada a sintomas cognitivos e emocionais da lesão cerebral. A perda de conectividade e agrupamento no grupo de Lesão reduz o comprimento do caminho ou as conexões neurais agregadas, reduzindo o custo metabólico da transdução de sinal. Sem tratamento, a amígdala permanece amplamente desconectada do hipocampo ventral e áreas adjacentes. A hipoconnectividade está bem estabelecida para estar fortemente associada ao comprometimento cognitivo e à neurodegeneração. A área G está associada à cognição, aprendizado e memória. A hiperconectividade observada no grupo de Tratamento pode refletir uma reorganização das redes neurais integradas para preservar a função em resposta a lesão cerebral.

[000181] Referindo-se à Área M na Figura 3, observa-se que o hipocampo mostra hipoconnectividade no grupo de Lesão em comparação com o grupo de Controle (dados não mostrados), enquanto o grupo de Tratamento mostra hiperconectividade em comparação com o grupo de Lesão e o grupo de Controle. As conexões de rede específicas, incluindo o grupo Controle, são mostradas na tabela.

Área M - Sistema de Ativação Hipocampo/Reticular; Grupo de Controle (CG),
Grupo Lesão (IG), Grupo Tratamento (TG).

Região do cérebro		CG	IG	TG
Sistema de Ativação Reticular	núcleos principais sensoriais trigêmeos	X	X	X
	Núcleos Reticulares Parvicelulares		X	X

	Núcleos Reticulares Giganitocelulares Núcleos Parabraquiais	X X X
Sistema do Motor	Magnus Rafe	X X
	rafe obscurus	X X X
	Núcleos Olivares	X X X
	Núcleos Periolivares	
	Núcleos Enteado Cerebelo	X X X
	1º Lóbulo Cerebelar	X X X
	Núcleos Interpedunculares	
	Geniculado Medial	X
Hipocampo Ventral	Côrtex Temporal	x X (*)
	CA1 Hipocampo Ventral	X
	CA3 Hipocampo Ventral	X
	Hipocampo Ventral, Dentado	X

(*) Conectividade de Baixo Nível Observada.

[000182] A organização 3D dessas áreas do cérebro e as diferenças na conectividade também são ilustradas pelos cérebros de vidro na Figura 6. Conforme mostrado, há perda de conectividade no grupo de Lesão e hiperconectividade no grupo de Tratamento para os nós chave do hipocampo ventral e sistema de ativação reticular.

[000183] Sem tratamento, o sistema de ativação reticular permanece amplamente desconectada do hipocampo ventral e áreas adjacentes. A hipoconnectividade está bem estabelecida para estar fortemente associada ao comprometimento cognitivo, da memória e atenção. A área M está associada à cognição, aprendizado e memória. A hiperconectividade observada no grupo de Tratamento, inclusive em comparação com o grupo de Controle, pode refletir uma reorganização de redes neurais integradas para preservar a função em resposta a lesão cerebral e fornece um benefício terapêutico que leva à recuperação da função.

[000184] EXEMPLO. Volumes Ventriculares e Edema. A Figura 5 mostra o volume de

ventrículos laterais no nível de impacto (fimbria do hipocampo/septo) calculado e comparado usando um teste T de cauda única. Há um aumento significativo no volume ventricular no grupo de Lesão em comparação ao grupo de Controle. O grupo de Tratamento mostrou uma resposta/cura completa em que o volume ventricular retorna aos níveis normais, onde não há diferença significativa entre o grupo de Controle e o grupo de Tratamento.

[000185] EXEMPLO. Comportamento motor. Usando um teste de desempenho padrão do feixe de balanceamento, não houve diferença na frequência total de falhas nos pés (ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 1,42$, $P = 0,26$) ou no tempo total de travessia do feixe (ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 2,40$, $P = 0,1$) para a tarefa no Feixe de equilíbrio. No entanto, houve diferenças significativas nas falhas por segmentos amplo e médio ($p < 0,0001$). Utilizando um teste de desempenho rotarod padrão, os animais do grupo de Lesão apresentaram latências significativamente menores em queda ($69,8 \pm 5,5$ segundos) em comparação com o grupo de Controle ($105,4 \pm 7,6$ segundos, $P = 0,01$). O grupo de Tratamento mostrou uma melhoria na latência em queda ($84,0 \pm 9,0$ segundos), com tendência à significância ($P = 0,2$). No entanto, as diferenças observadas no teste NOR não parecem ser uma função do comportamento motor alterado; não foi observada diferença significativa nas distâncias percorridas em nenhum grupo devido a qualquer comprometimento motor. (ANOVA unidirecional, $F_{(3,21)} = 1,22$, $P = 0,32$).

[000186] EXEMPLO. Ensaio de ligação ao receptor V_{1a} de vasopressão humana. Uma linha celular que expressa o receptor V_{1a} humano em células CHO (doravante a referida como linha celular hV_{1a}) foi obtida do Dr. Michael Brownstein, NIMH, Bethesda, MD, EUA. A sequência de cDNA de hV_{1a} é descrita por Thibonnier et al., Journal of Biological Chemistry, 269, 3304-3310 (1994), e o método de expressão foi o mesmo que descrito por Morel et al. (1992). A linha celular hV_{1a} foi cultivada em alfa-MEM com soro fetal bovino a 10% e 250 ug/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, EUA). Para um ensaio de ligação competitivo, as células hV_{1a} foram acolocadas em placas de cultura de 6 poços com diluição 1:10 de um balão de confluência e mantidas em cultura por pelo menos dois dias. O meio de cultura foi então removido, as células foram lavadas com 2 ml de tampão de ligação (Hepes 25 mM, BSA a 0,25%, 1x DMEM, PH = 7,0). A cada poço, adicionou-se 990 µl de

tampão de ligação contendo 3H-AVP 1 nM e seguiu-se 10 µL de compostos de Exemplo diluídos em série dissolvidos em DMSO. Todas as incubações foram realizadas triplamente e as curvas de inibição da dose consistiram em ligação total (DMSO) e 5 concentrações (0,1, 1,0, 10, 100 e 1000 nM) de agentes de teste que abrangem o IC₅₀. 100 nM de AVP frio (Sigma) foi usado para avaliar a ligação não específica. As células foram incubadas por 45 minutos a 37°C, a mistura de ensaio foi removida e cada poço foi lavado três vezes com PBS (pH = 7,4). Foi adicionado 1 ml de SDS a 2% por poço e as placas foram deixadas em repouso por 30 minutos. Todo o conteúdo de um poço foi transferido para um frasco de cintilação. Cada poço foi enxaguado com 0,5 ml de PBS o qual foi então adicionado ao frasco correspondente. O fluido de cintilação (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Geórgia) foi então adicionado a 3 ml por frasco. As amostras foram contadas em um contador de cintilação líquida (Beckman LS3801). Os valores de IC₅₀ foram calculados pelo software de encaixe Prism Curve.

[000187] Todos os ésteres alcanodioicos e amidas exemplificados nos exemplos precedentes dissolvidos em DMSO foram testados neste ensaio. As curvas de ligação foram geradas de acordo com os métodos descritos por Thibonnier et al. (1994). Adicionou-se [³H]-AVP às culturas de células hV1a seguidas de diluições de 10 vezes de cada composto de teste. Todos os compostos ativos mostraram uma curva de ligação competitiva dependente da dose, com valores de IC₅₀ e K_i característicos de ligação de alta afinidade a receptores V_{1a} em células CHO que expressam o receptor V_{1a} humano (a linha celular hV1a). Por exemplo, o Exemplo 225 mostrou uma curva de ligação competitiva dependente da dose, com valores de IC₅₀ (1,86-2,13 nM) e K_i (1,14-1,30 nM).

[000188] As afinidades de ligação (IC₅₀) e constantes de inibição (K_i) para compostos ilustrativos são mostradas na tabela a seguir.

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
18	35	-
19	35	-

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
215	0,61	0,38
216	1,83	1,12

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
20	35	-
35	1,9	1,17
37	5,5	3,39
38	< 25	85
39	23	13,3
40	11	6,5
41	< 20	18,2
42	< 20	26,4
42A	1,77	1,17
44	3,1	1,89
47	~ 50	-
59	< 100	-
63	1,84	1,13
66	~ 50	-
77	< 100	-
78	< 100	-
81	< 100	-
82	< 50	5,12
85	5,87	3,6
86A	9,79	6
87	15	-
88	2,4	1,45
91	3,24	1,99
95	1,76	1,08
96	4,35	2,66
100	< 100	-
101	~ 100	-

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
217	3,17	1,94
218	7,7	4,7
219	0,63	0,39
220	5,3	3,26
221	5,1	3,1
221A	2,71	1,66
221B	0,59	0,36
221C	3	1,84
221D	2,41	1,48
221E	20,2	12,4
221F	1,7	1,04
221G	1,5	0,93
221H	4	2,5
221I	12	7,4
221K	~ 5	-
221O	8,4	5,1
221P	1,7	1,1
221Q	18,1	11,1
221R	5,13	3,14
221S	5,03	3,08
221X	11,6	7,2
221Y	7,6	4,7
221AB	< 10	-
221AC	< 10	-
221AD	~ 50	-
221AE	~ 50	-
221AI	~ 50	-

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
102	< 100	-
103	0,81	0,49
104	1,85	1,13
106	~ 100	-
107	< 50	-
108	~ 100	-
109	~ 100	-
110	0,49	0,27
111	1,31	0,82
112	1,34	0,8
120	0,75	0,46
120A	16,2	9,9
120B	2,93	1,79
120E	3,2	1,95
120H	2,75	1,68
132D	6,3	3,9
132F	4,8	3
133	2,43	1,49
134A	12,9	7,9
134B	44,8	27,5
134C	9,1	5,58
134G	6	3,7
134J	5,29	3,25

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
221AL	~ 100	-
221AM	-	2,7
221AP	-	3,8
221AO	~ 100	-
221AQ	~ 50	-
221AS	~ 20	-
221AX	83	51
221AY	~ 30	-
221BD	2,7	1,66
221BI	56	35
222	1,83	1,13
224 (SRX246) (AVN246)	0,49	0,3
225 (SRX251) (AVN251)	1,08	0,66
225-HCl	-	1,36
225-Mel	4,8	3
226	0,49	0,3
227	11	6,71
228	13,6	8,35
229	1,53	0,94
230	7,07	4,33
230F	~ 100	-
230L	12,7	7,8
231	6,12	3,75

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
135	~ 50	-
136	11	33
137	17	10,5
138	21	13
139	9,5	5,84
172	4,5	2,78
173	< 100	-
174	1,46	0,89
175	4,56	2,79
176	0,61	0,38
177	0,67	0,41
178	< 50	-
179	0,81	0,51
180	0,33	0,2
181	< 50	-
182	1,52	0,93
183	< 10	-
184	< 10	-
185	1,27	0,82
186	< 10	-
187	1	0,66
188	7,26	4,45
189	1,7	1,04

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
232	1,37	0,84
232D	2,04	1,25
232E (SRX296) (AVN296)	0,28	0,17
233 (SRX228) (AVN228)	0,56	0,34
233A	-	11,6
234	2,37	1,45
234A	8,6	5,25
235	37	23
236	1,68	1,03
236A	9	5,5
238	0,11	0,07
239	6,6	4
240	25	15,5
241	2,0	1,24
242	2,2	1,36
243	0,5	0,3
244	3,4	2,1
245	1,1	0,68
246	2,1	1,3
247	0,6	0,39
248	5,3	3,3
249	1,7	1
250	6,5	4

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
190	0,88	0,54
191	2,92	1,79
192	< 10	-
193	1,17	0,72
194	< 100	-
195	< 50	-
196	< 100	-
198	~ 100	-
199	< 10	-
200	5,08	3,11
201	10,5	6,43
203	2,46	1,5
204	6	3,7
205	0,34	0,21
206	1,58	0,97
207	4,48	2,74
208	16,3	10
209	16	9,8
210	29,5	18,1
211	5,37	3,29
212	0,95	0,58
213	0,78	0,48
214	1,86	1,14

Exemplo	Afinidade de Ligação V _{1a} IC ₅₀ (nM)	V _{1a} K _i (nM)
251	0,5	0,3
252	1,8	1,1
253	9,5	5,8
254	10	6,2
255	1,9	1,2
256	2,8	1,7
266 (SRX576) (AVN576)	1,8	1,1
559	0,12	0,073
594	-	19
597	6,2	3,8
599	1,2	0,73
600	14,4	8,8
601	1	0,62
606	0,53	0,32
617	-	0,69
623	-	0,85
626	-	0,27
670	-	3,1
672	-	1,1
677	-	3
682	-	0,9
778	-	0,63

[000189] EXEMPLO. Células que expressam receptores V1b de vasopressão humana. cDNA do receptor 1b (hV1b) de vasopressina humana (consultar, Lolait et

al., "Extrapituitary expression of the rat V1b vasopressin receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. US A. 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)) foi inserido num vector de expressão celular de mamífero PCI-neo (Promega) no sítio EcoR1. O plasmídeo recombinante que transporta o cDNA de hV1b foi identificado a partir de clones de *E. Coli* transformados e utilizado para a transfecção de células de ovário de hamster chinês (CHO-K1, ATCC). Dois microgramas de DNA do receptor de hV1b foram introduzidos em células 10^5 CHO cultivadas em placa de 6 poços, utilizando a técnica de transfecção mediada por Fugene-6 (Boehringer Mannheim). Vinte e quatro horas após a transfecção, as células foram então cultivadas sob seleção de G-418 (0,25 mg/ml) suplementado ao meio de cultura. Três dias depois, foi realizada uma diluição limitada para obter clones de célula única em placas de 96 poços. Após um período de 2 semanas de crescimento, os monoclones foram expandidos em dois conjuntos de placas de 12 poços. Quando a confluência foi alcançada, um conjunto de poços foi testado quanto à sua capacidade de ligar a arginina-vasopressina (NEN) marcada com tritio. Nove clones positivos foram inicialmente identificados em 60 clones rastreados, e os clones que demonstraram maior ligação ao AVP foram salvos como linhas celulares permanentes para o rastreamento de afinidade por hV1b.

[000190] EXEMPLO. Ensaio de ligação a receptor baseado em células V_{1b} de vasopressão humana ou de rato. As linhas de células V_{1b} (células que expressam o receptor V_{1b} humano ou de rato) foram cultivadas em meio alfa-MEM suplementado com soro fetal bovino a 10% e 250 ug/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY) num balão de <75 cm². Para um ensaio de ligação competitivo, as células hV1b foram dissociadas com solução de dissociação de células à base de PBS, livre de enzimas (Specialty Media, Phillipburg, NJ), seguindo o protocolo do fabricante. As células foram plaqueadas em placas de cultura de 12 poços a uma taxa de um balão para 18 placas (a taxa deve ser ajustada de acordo com a extensão da confluência) e mantidas em cultura por 2-3 dias. O meio de cultura foi então removido, as células foram lavadas uma vez com 2 ml de tampão de ligação

(Hepes 25 mM, BSA a 0,25%, 1x DMEM, PH = 7,0) em temperatura ambiente. A cada poço, adicionou-se 990 µl de tampão de ligação contendo 1nM 3 H-AVP e seguiu-se a adição de compostos de teste diluídos em série de 10 µl ou AVPfrio, todos dissolvidos em DMSO. Todas as incubações foram realizadas sem triplicado e as curvas de inibição da dose consistiram em ligação total (apenas DMSO) e 5 concentrações (0,1, 1,0, 10, 100 e 1000 nM) do agente de teste ou AVPfrio, abrangendo o IC₅₀. As células foram incubadas por 30 min a 37°C em uma incubadora hidratada. A mistura de ensaio foi então removida e cada poço foi lavado três vezes com PBS (pH = 7,4). Após a lavagem, 1 ml de SDS a 2% foi adicionado por poço e as placas foram deixadas em repouso por 15 min à RT. Batida levemente na placa para garantir que as células lisadas fossem removidas. Todo o conteúdo de um poço foi transferido para um frasco de cintilação. Cada poço foi então lavado com 0,5 ml de PBS e adicionado ao frasco correspondente. O fluido de cintilação (Ecoscint, National Diagnostics, Atlanta, Geórgia) foi então adicionado a 3 ml por frasco. As amostras foram contadas em um contador de cintilação líquida (Beckman LS3801). Os valores de IC₅₀ e Ki foram calculados usando o software de encaixe Prism Curve. Os compostos ilustrativos mostrados na tabela anterior mostram uma constante de ligação superior a 100 nM ou superior a 1000 nM. Dados de inibição ilustrativos (Ki, nM) são mostrados na tabela a seguir para compostos de exemplo selecionados.

Receptor	Exemplo 224 (AVN246)	Exemplo 225 (AVN251)	Exemplo 266 (AVN576)
V1a	0,30	0,66	1,1
V1b	>1000	>1000	>100
V2	>1000	>1000	>1000

[000191] EXEMPLO. Inibição do turnover do fosfatidilinositol (V_{1a}). Os efeitos fisiológicos da vasopressina são mediados por receptores específicos acoplados à proteína G. O V_{1a}R é acoplado à família G_q/G₁₁ de proteínas G e medeia o turnover do fosfatidilinositol. O caráter agonista ou antagonista dos compostos da invenção pode ser determinado por sua capacidade de inibir o turnover do fosfatidilinositol mediado por vasopressina pelo procedimento descrito nos parágrafos seguintes. Os compostos ilustrativos, exemplos 35, 44, 88, 110 e 133, foram testados neste

ensaio e verificaram-se ser antagonistas da vasopressina V_{1a}.

[000192] EXEMPLO. Inibição do turnover do fosfatidilinositol mediada por vasopressina V_{1b}, um ensaio funcional da atividade antagonista. Os efeitos fisiológicos da vasopressina são mediados por receptores específicos acoplados à proteína G. O receptor de vasopressina V_{1b} é acoplado a uma proteína G, que é acoplada a cAMP. O caráter agonista ou antagonista dos compostos descritos neste documento pode ser determinado por sua capacidade de inibir o turnover do fosfatidilinositol mediada por vasopressina usando métodos convencionais, incluindo o procedimento descrito nos parágrafos seguintes.

[000193] Cultura de células e marcação de células. Três dias antes do ensaio, as culturas quase confluentes das células hV1a ou hV1b foram dissociadas e semeadas em placas de cultura de tecidos de 6 poços, sendo semeados cerca de 100 poços de cada balão de 75 cm² (equivalente à razão de divisão de 12:1). Cada poço continha 1 mL de meio de crescimento com 2 µCi de [³H]mio-inositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO, EUA).

[000194] As células que expressam os receptores V_{1b} humano ou de rato cresceram em meio essencial mínimo modificado por alfa contendo 10% de soro fetal bovino e 0,25 mg/ml de G418. Três dias antes do ensaio, as culturas quase confluentes das células foram dissociadas e semeadas em placas de cultura de tecidos de 6 poços, sendo semeados cerca de cada balão de 75 cm² (equivalente à razão de divisão de 12:1). Cada poço contém 1 ml de meio de crescimento com 2 Ci de [³H]mio-inositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO).

[000195] Incubações (V_{1a} and V_{1b}). Todos os ensaios foram realizados em triplicado, exceto para basal e 10 nM AVP (ambos n = 6). OAVP ((arginina vasopressina), Peninsula Labs, Belmont, CA, EUA (# 8103)) foi dissolvido em ácido acético 0,1N. Os agentes de teste foram dissolvidos em DMSO e diluídos em DMSO até 200 vezes a concentração final de teste. Os agentes de teste e o AVP (ou volumes correspondentes de DMSO) foram adicionados separadamente como 5 µL em tubos de vidro de DMSO a 12x75 mm contendo 1 mL de tampão de ensaio (solução salina balanceada de Tyrode contendo glicose 50 mM, glicose 10 mM, LiCl 10 mM, HEPES 15 mM pH 7,4, 10 µM de fosforamidon e 100 µM de bacitracina). A ordem das incubações foi randomizada. As incubações foram iniciadas removendo o meio

de pré-marcação, lavando a monocamada uma vez com 1 mL de NaCl a 0,9% e transferindo o conteúdo dos tubos de ensaio para os poços correspondentes. As placas foram incubadas durante 1 hora a 37°C. As incubações foram terminadas removendo o meio de incubação e adicionando 500 µL de ácido tricloroacético 5% (p/v) gelado e deixando os poços repousarem por 15 min.

[000196] Medição de fosfatos de $[^3\text{H}]$ inositol (V_{1a} e V_{1b}). As Colunas Econo Poly-Prep da BioRad foram empacotadas com 0,3 mL de resina na forma de AG 1 X-8 100-200 formato. A resina foi misturada 1:1 com água e 0,6 mL foram adicionados a cada coluna. As colunas foram então lavadas com 10 mL de água. Frascos de cintilação (20 mL) foram colocados sob cada coluna. Para cada poço, o conteúdo foi transferido para uma minicoluna, após a qual o poço foi lavado com 0,5 mL de água destilada, que também foi adicionada à minicoluna. As colunas foram então lavadas duas vezes com 5 mL de mio-inositol 5 mM para eluir o inositol livre. Alíquotas (1 mL) foram transferidas para frascos de cintilação de 20 mL e foram adicionados 10 mL de Beckman Ready Protein Plus. Após a lavagem do mio-inositol ter sido completa, os frascos de cintilação vazios foram colocados sob as colunas e os fosfatos de $[^3\text{H}]$ inositol foram eluídos com três adições de 1 mL de formato de amônio 0,5 M contendo ácido fórmico 0,1 N. As condições de eluição foram otimizadas para recuperar inositol mono-, bis- e trifosfatos, sem eluir os tetrakis-, pentakis- e hexakis-fosfatos inertes metabolicamente mais inertes. A cada amostra foram adicionados 10 mL de um fluido de cintilação com alta capacidade de sal, tal como Tru-Count High Salt Capacity ou Packard Hionic-Fluor. Os lipídios de inositol foram medidos adicionando 1 mL de dodecilsulfato de sódio a 2% (SDS) a cada poço, permitindo que os poços permanecessem por pelo menos 30 min. e transferindo a solução para frascos de cintilação de 20 mL, aos quais 10 mL de fluido de cintilação Beckman Ready Protein Plus então adicionado. As amostras foram contadas em um contador de cintilação líquida Beckman LS 3801 por 10 min. A incorporação total de inositol para cada poço foi calculada como a soma de inositol livre, fosfatos de inositol e lipídios de inositol.

[000197] Análise de dados (V_{1a} e V_{1b}): experimentos de inibição de concentração. As curvas de concentração-resposta para AVP e curvas de concentração-inibição para agentes de teste versus 10 nM de AVP foram analisadas por ajuste de curva de

mínimos quadrados não lineares para uma função logística de 4 parâmetros. Os parâmetros para fosfatos inositol basais e máximos, EC₅₀ ou IC₅₀ e coeficiente de Hill foram variados para obter o melhor ajuste. O ajuste da curva foi ponderado sob a suposição de que o desvio padrão era proporcional a dpm de radioatividade. Curvas completas de concentração-resposta para AVP foram executadas em cada experimento. Os valores de IC₅₀ foram convertidos em valores de K_i, que refletem as atividades antagônicas contra o AVP na produção da molécula de sinalização IP3, pela aplicação da equação de Cheng-Prusoff, com base na EC₅₀ para AVP no mesmo experimento. Os fosfatos de inositol foram expressos em dpm por 10⁶ dpm de incorporação total de inositol.

[000198] Análise de dados (V_{1a} e V_{1b}): experimentos de competitividade. As experiências para testar a competitividade de V_{1a} dos agentes de teste consistiram em curvas de concentração-resposta para AVP na ausência e presença de duas ou mais concentrações de agente de teste. As experiências para testar a competição de V_{1b} pelos agentes de teste consistem em curvas de concentração-resposta para AVP na ausência e presença de pelo menos cinco concentrações de agente de teste. Os dados foram ajustados a uma equação logística competitiva

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

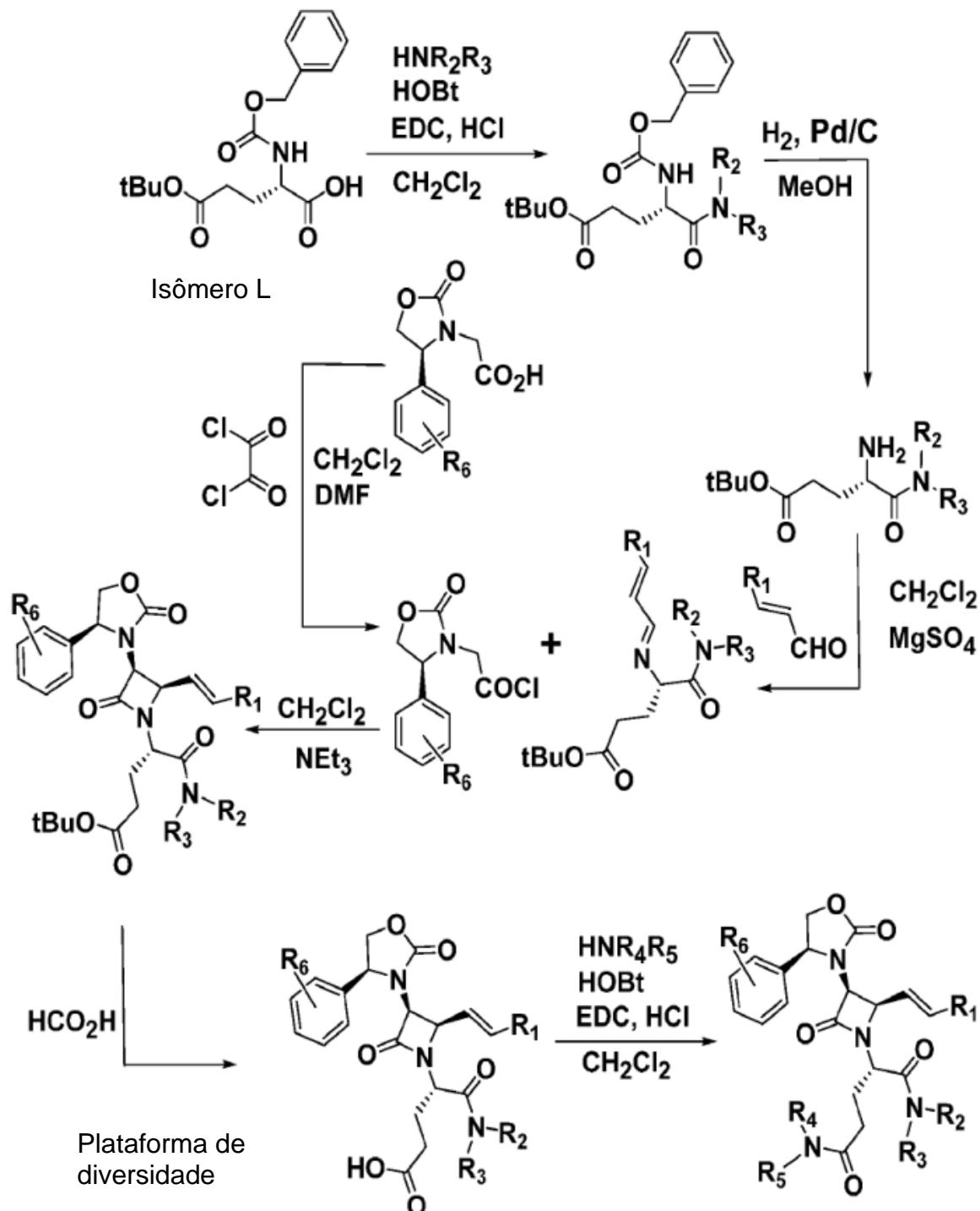
onde Y é dpm de fosfatos de inositol, B é a concentração de fosfatos de inositol basal, M é o aumento máximo na concentração de fosfatos de inositol, A é a concentração de agonista (AVP), E é a EC₅₀ para agonista, D é a concentração de antagonista (agente de teste), K é o K_i para antagonista e Q é a cooperatividade (coeficiente de Hill).

[000199] O Exemplo do Composto 225 produz uma supressão dependente da dose da ação de AVP com IC₅₀ (2,68 nM) e K_i (0,05 nM). Estes valores são consistentes com a ligação de alta afinidade do Exemplo 225 e sua inibição da síntese lipídica de inositol através do receptor V_{1a} humano.

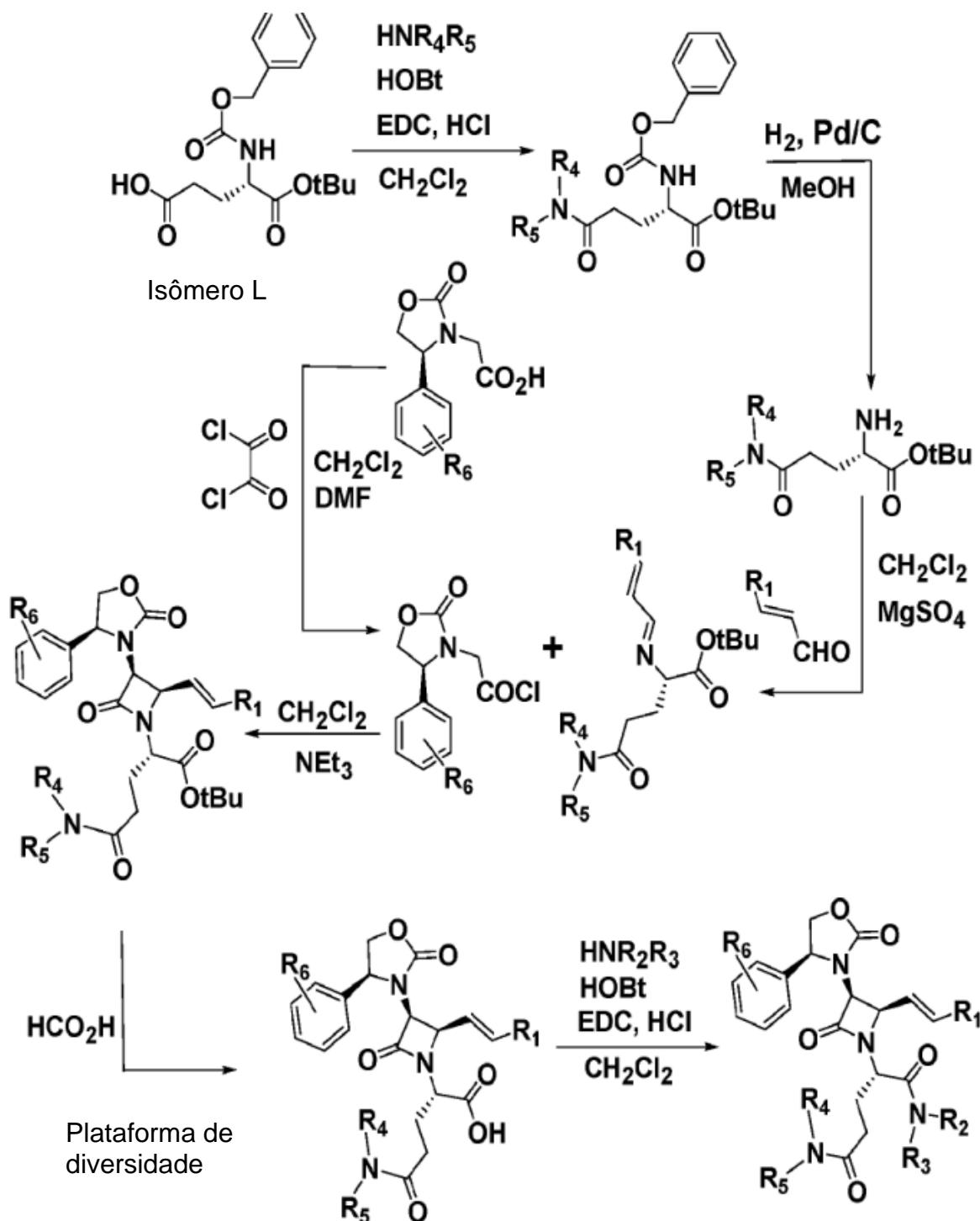
[000200] EXEMPLO. Farmacocinética Os compostos descritos neste documento são rapidamente absorvidos após administração por via oral. Os compostos descritos neste documento atravessam a barreira hematoencefálica e atingem concentrações terapeuticamente eficazes no CNS. Os compostos descritos neste

documento podem ser dosados de acordo com uma ampla variedade de protocolos, incluindo, mas não se limitando a, q.d., b.i.d. e semelhantes. Os compostos descritos neste documento exibem aumentos relacionados à dose na Cmax e AUC quando dosados de acordo com vários protocolos, incluindo, mas não se limitando a q.d., b.i.d. Por exemplo, a dosagem b.i.d. mostra uma acumulação de 1,7 vezes e $T_{1/2}$ aprimorado para AVN246.

[000201] EXEMPLO. Rotas Sintéticas Gerais Abordagem proximal da amida que permite variação sintética no local distal da amida; a amida proximal é fixada primeiro, seguida pela diversidade distal de amida por síntese paralela.

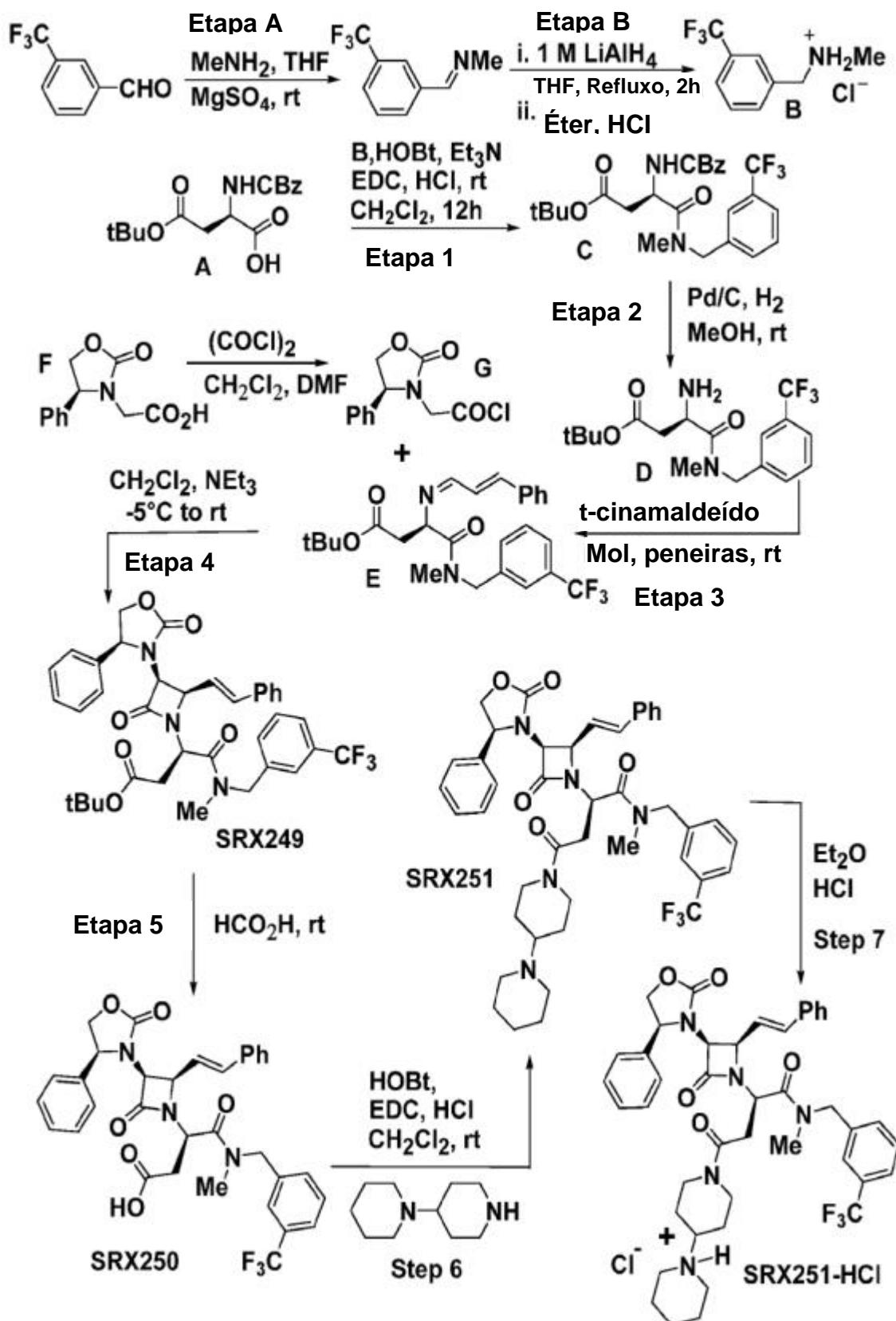


Abordagem da amida distal a qual permite variações sintéticas no local proximal; a amida distal é fixada primeiro, seguida pela diversidade de amida proximal por síntese paralela.



A síntese de AVN251 (SRX251) e AVN251 · HCl é mostrada abaixo.

Todos os outros compostos são preparados de maneira análoga à seleção apropriada de materiais de partida.



Detalhes adicionais e sínteses alternativas para a preparação de compostos descritos neste documento são descritos na patente US7.119.083, cuja

divulgação é incorporada neste documento por referência na sua totalidade. Os compostos descritos neste documento podem ser formulados e administrados de acordo com os processos descritos na patente US7.119.083. Detalhes adicionais são descritos em Guillon, CD, et al., Azetidinones as vasopressin V1a antagonists. Bioorg Med Chem. 15 (5):2054-80 (2007).

EXEMPLOS DE COMPOSTOS

[000202] Exemplo 1. Cloreto de (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetil. Uma solução de 1,0 equivalente de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (Evans, Patente US 4.665.171) e 1,3 equivalente de cloreto de oxalil em 200 mL de diclorometano foi tratada com uma quantidade catalítica de dimetilformamida anidra (85 µL / miliequivalente de derivado do ácido acético), resultando em vigorosa evolução gasosa. Após 45 minutos, toda a evolução do gás cessou e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado após secagem por 2 h sob vácuo.

[000203] Exemplo 1A. Cloreto de (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetil. O Exemplo 1A foi preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1, exceto que o ácido (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético foi usado em vez do ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (consultar Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)).

[000204] Exemplo 1B. Metil (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cetato. Uma solução de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acético (1 g, 4,52 mmol) (preparada de acordo com Evans na Patente US 4.665.171) em 20 mL de metanol anidro foi tratada de hora em hora com 5 equivalentes de cloreto de acetila, para um total de 20 equivalentes. A solução resultante foi agitada durante a noite. O resíduo obtido após a evaporação do MeOH foi redissolvido em 30 mL CH₂Cl₂ e tratado com 50 mL de Na₂CO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi evaporada e seca (MgSO₄) para dar o composto do título como um óleo incolor (1,001g, 94%); ¹H NMR (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).

[000205] Exemplo 1C. Metil 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) propanoato. Uma solução de metil (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) acetato (1 g, 4,25 mmol) em 10 mL de THF anidro a -78°C foi tratada com 4,68 mL (4,68 mmol) de um solução 1 M de

bis (trimetilsilil)amida de lítio em THF. A mistura de reação foi agitada por 1 h. em cerca de -70°C antes de adicionar Mel (1,59 mL, 25,51 mmol). Após conversão completa da azetidinona, a reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e particionada entre EtOAc e água. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com bissulfito de sódio aquoso saturado e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica resultante foi seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar o composto do título (uma mistura de diasterômeros) como um sólido branco (1,06 g, 93%); ¹H NMR (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), 488-4,92/4,98-5,02 (m/m, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H).

[000206] Exemplo 1D: Ácido 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) propanóico. A uma solução de metil 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) propanoato de metila (1 g, 4,01 mmol) em 35 mL de MeOH foi adicionado a 0°C, 14,3 mL (12,04 mmol) a 0°C de uma solução de LiOH a 0,84 M em água. A mistura da reação foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. Mediante a hidrólise completa da azetidinona, o MeOH foi removido por evaporação, o resíduo bruto dissolvido em CH₂Cl₂ tratado com NaCl aquoso saturado. A camada orgânica resultante foi seca (MgSO₄) e evaporada para proporcionar o composto do título (mistura racêmica) como um sólido branco (0,906 g, 96%); ¹H NMR (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).

[000207] Exemplo 1E. Cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) propanoilo. Uma solução de 1 equivalente do Exemplo 1D e 1,3 equivalente de cloreto de oxalil em 200 mL CH₂Cl₂ (150 mL /g de derivado de ácido propanóico) foi tratada com uma quantidade catalítica de DMF anidra (85 µL/mmole de derivado de ácido propanóico) resultando em vigorosa evolução de gás. Após 45 minutos, toda a evolução do gás cessou e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido esbranquiçado após secagem por 2 h sob vácuo.

[000208] Exemplo 2. Procedimento geral para formação de amida a partir de um derivado éster ativado. Éster t-butílico do ácido N-Benziloxicarbonil-L-aspártico β -t- α -(3-trifluorometil)benzilamida. Uma solução de éster N-benziloxicarbonil-L-aspártico β -t-butyl ester α -N-hidroxissuccinimida(1,95 g, 4,64 mmol, Advanced

ChemTech) em 20 mL de tetra-hidrofuranô seco foi tratada com 0,68 mL (4,74 mmol) de 3- (trifluorometil) benzil amina. Mediante a conclusão (TLC, 60:40 hexanos/acetato de etila), a mistura foi evaporada e o óleo resultante foi particionado entre diclorometano e uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O laer orgânico foi evaporado para dar 2,23 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3) 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). Os exemplos 2A-2C e 3-5 foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 2, exceto que ácido aspártico N-benziloxicarbonil-L β -*t*-butil éster α -N-hidroxissuccinimida éster foi substituído pelo derivado de aminoácido apropriado e 3-(trifluorometil) benzilamina foi substituída pela amina apropriada.

[000210] Exemplo 2A. Éster β -*t* butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]iperazinamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -N-hidroxissuccinimida (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) e 4-(feniletil)piperazina 2,27 mL (11,9 mmol) deu 5,89 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 2,45-2,80 (m, 10H), 3,50-3,80 (m, 4H), 4,87-4,91 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,62-5,66 (m, 1H), 7,17-7,33 (m, 10H).

[000211] Exemplo 2B. Éster *t*-butílico do ácido N-Benziloxicarbonil-L-aspártico γ - α -(3-trifluorometil)benzilamida. Ácido glutanímico N-benziloxicarbonil-L-glutâmico β -*t*-butil éster α -N-hidroxissuccinimida éster (4,83 g, 11,1 mmol, Advanced ChemTech) e 3-(trifluorometil)benzilamina 1,63 mL (11,4 mmol) deu 5,41 g (98%) do composto do título como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.19-4.25 (s, 1H), 4.46-4.48 (m, 2H), 5.05-5.08 (m, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).

[000212] Exemplo 2C. Ácido glutâmico N-Benziloxicarbonil-L γ -*t*-butil éster α -[4-(2-feniletil)]iperazinamida. Éster γ -*t* butílico do ácido α -N-hidroxissuccinimida (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) e 4-(feniletil)piperazina 2,19 mL (11,5 mmol) deu

5,87 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um óleo esbranquiçado ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H); 1.64-1.73 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.23-2.40 (m, 2H); 2.42-2.68 (m, 6H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 4H); 4.66-4.73 (m, 1H); 5.03-5.12 (m, 2H); 5.69-5.72 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 10H).

[000213] Exemplo 3. Éster β -*t* butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]iperazinamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -N-hidroxissuccinimida (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) e 4-(feniletil)piperazina 2,27 mL (11,9 mmol) deu 5,89 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 2.45-2.80 (m, 10H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.87-4.91 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.17-7.33 (m, 10H).

[000214] Exemplo 4. Éster *t*-butílico do ácido N-Benziloxicarbonil-L-aspártico γ - α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster β -*t* -butílico do ácido, N-benziloxicarbonil-L-glutâmico, éster α -N-hidroxissuccinimida (4,83 g, 11,1 mmol, Advanced ChemTech) e 3-(trifluorometil)benzilamina 1,63 mL (11,4 mmol) deu 5,41 g (98%) do composto do título como um sólido esbranquiçado.; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 4.19-4.25 (s, 1H), 4.46-4.48 (m, 2H), 5.05-5.08 (m, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H).

[000215] Exemplo 5. Acido glutâmico N-Benziloxicarbonil-L γ -*t*-butil éster α -[4-(2-feniletil)]iperazinamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido, éster α -N-benziloxicarbonil-L-glutâmico (5,0 g, 12 mmol, Advanced ChemTech) e 4-(feniletil)piperazina 2,19 mL (11,5 mmol) deu 5,87 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H); 1.64-1.73 (m, 1H); 1.93-2.01 (m, 1H); 2.23-2.40 (m, 2H); 2.42-2.68 (m, 6H); 2.75-2.85 (m, 2H); 3.61-3.74 (m, 4H); 4.66-4.73 (m, 1H); 5.03-5.12 (m, 2H); 5.69-5.72 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 10H).

[000216] Exemplo 5A Éster *t*-butílico de N-[(9H-Fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(benzil)-D-serina. N-[(9H-Fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(benzil)-D-serina (0,710 g, 1,70 mmole) em diclorometano (8 mL) foi tratado com acetato de *t*-butil (3 mL) e concentrado ácido sulfúrico (40 μL) em um frasco vedado a 0°C. Após a conclusão (TLC), a reação foi extinta com diclorometano (10 mL) e bicarbonato de potássio

aquoso saturado (15 mL). A camada orgânica foi lavada com água destilada e evaporada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna flash (diclorometano/metanol 98:2) para produzir o composto do título como um óleo incolor (0,292 g, 77%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H); 3.68 (dd, $J=2.9$ Hz, $J=9.3$ Hz, 1H); 3.87 (dd, $J=2.9$ Hz, $J=9.3$ Hz, 1H); 4.22 (t, $J=7.1$ Hz, 1H); 4.30-4.60 (m, 5H); 5.64-5.67 (m, 1H); 7.25-7.39 (m, 9H); 7.58-7.61 (m, 2H); 7.73-7.76 (m, 2H).

[000217] Exemplo 5B. Éster *t*-butílico de O-(benzil)-D-serina. Exemplo 5A (0,620 g, 1,31 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratado com tris(2-aminoetil)amina (2,75 mL) por 5 h. A mistura resultante foi lavada duas vezes com um tampão de fosfato (pH = 5,5), uma vez com bicarbonato de potássio aquoso saturado, e evaporada para dar 0,329 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H); 3.48 (dd, $J=J'=4.2$ Hz, 1H); 3.61 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=9.2$ Hz, 1H); 3.72 (dd, $J=4.6$ Hz, $J=9.2$ Hz, 1H); 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1H); 4.55 (d, $J=12.0$ Hz, 1H); 7.26-7.33 (m, 5H).

[000218] Exemplo 6. Procedimento geral para formação de amida a partir de um ácido carboxílico. Éster β -*t*-butílico do ácido N-Benziloxicarbonil-D-aspártico, α -(3-trifluorometil)benzilamida. Uma solução de 1 g (2,93 mmol) de éster monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico (Novabiochem) em 3-4 mL de diclorometano foi tratada por adição sequencial de 0,46 mL (3,21 mmol) de 3-(trifluorometil)benzilamina, 0,44 g (3,23 mmol) de 1-hidroxi-7-benzotriazol e 0,62 g (3,23 mmol) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida. Após pelo menos 12 horas à temperatura ambiente ou até completar como determinado por cromatografia em camada fina (95:5 diclorometano/eluente metanol), a mistura de reação foi lavada sequencialmente com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e com água destilada. A camada orgânica foi evaporada para dar 1,41 g (rendimento quantitativo) do composto do título como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 2.61 (dd, $J=6.5$ Hz, $J=17.2$ Hz, 1H); 2.98 (dd, $J=4.2$ Hz, $J=17.2$ Hz, 1H); 4.41 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=15.3$ Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.96-6.01 (m, 1H); 6.91-7.00 (m, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.39-7.43 (m, 2H); 7.48-7.52 (m, 2H).

[000219] Os exemplos 7-7H foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 6, exceto que ácido aspártico N-benziloxicarbonil-D, β -*t*-butil éster

monohidratado foi substituído pelo derivado de aminoácido apropriado e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela amina apropriada.

[000220] Exemplo 7. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-Benziloxicarbonil-D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida. O éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico (1,14 g, 3,37 mmol) e 0,53 mL (3,70 mmol, Novabiochem) de 3-(trifluorometil)benzilamina deu 1,67 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 7 como uma amostra sólido branco. O Exemplo 7 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000221] Exemplo 7A. Éster α -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico γ -(4-ciclohexil)piperazinamida. Éster α -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico (1,36 g, 4,03 mmol) e 0,746 g (4,43 mmol) de 1-ciclo-hexilpiperazina deu 1,93 g (98%) do Exemplo 7A como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02-1.12 (m, 5H); 1.43 (s, 9H), 1.60-1.64 (m, 1H); 1.80-1.93 (m, 5H); 2.18-2.52 (m, 8H); 3.38-3.60 (m, 4H); 4.20-4.24 (m, 1H); 5.03-5.13 (m, 2H); 5.53-5.57 (m, 1H); 7.28-7.34 (m, 5H).

[000222] Exemplo 7B. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil) benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) e 0,12 mL de (2-fluoro-3-trifluorometil)benzilamina originou 0,365 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 7B como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H); 2.59 (dd, $J=6.5$ Hz, $J=17.0$ Hz, 1H); 2.95 (dd, $J=4.3$ Hz, $J=17.0$ Hz, 1H); 4.46-4.56 (m, 3H); 5.11 (s, 2H); 5.94-5.96 (m, 1H); 7.15 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.30-7.36 (m, 5H); 7.47-7.52 (m, 2H).

[000223] Exemplo 7C. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(S)- α -metilbenzil]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) e 0,094 mL de (S)- α -metilbenzilamina deu 0,281 g (90%) do Exemplo 7C como um branco sujo sólido; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H); 1,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); 2,61 (dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 17,0$ Hz, 1H); 2,93 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 17,5$ Hz, 1H); 4,50-4,54 (m, 1H); 5,04-5,14 (m, 3H); 5,94-5,96 (m, 1H); 6,76-6,80 (m, 1H); 7,21-7,37 (m, 10H).

[000224] Exemplo 7D. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -

[(R)- α -metilbenzil]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico monohidratado (Novabiochem) (0,25 g, 0,73 mmol) e 0,094 mL de (R)- α -metilbenzilamina deu 0,281 g (90%) do Exemplo 7D como um esbranquiçado sólido 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H); 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); 2.54 (dd, $J=7.3$ Hz, $J=17.2$ Hz, 1H); 2.87 (dd, $J=4.1$ Hz, $J=17.3$ Hz, 1H); 4.46-4.50 (m, 1H); 4.99-5.15 (m, 3H); 5.92-5.96 (m, 1H); 6.78-6.82 (m, 1H); 7.21-7.33 (m, 10H).

[000225] Exemplo 7E. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida. O éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico (0,303 g, 0,89 mmol, Novabiochem) e 0,168 g (0,89 mmol) de N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil) amina deu 0,287 g (65%) do Exemplo 7E como um sólido esbranquiçado; 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H); 2.55 (dd, $J=5.8$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 2.81 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 3.10 (s, 3H); 4.25 (d, $J=15.0$ Hz, 1H); 4.80 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 5.01-5.13 (m, 3H); 5.52-5.55 (m, 1H); 7.25-7.52 (m, 10H).

[000226] Exemplo 7F. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil] amida. Éster mono-hidratado do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico (β -*t*-butílico) (Novabiochem) (84 mg, 0,25 mmol) e 47 mg de (S)-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina deu 122 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 7F como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 7F exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000227] Exemplo 7G. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil] amida. Éster mono-hidratado do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico (β -*t*-butílico) (Novabiochem) (150 mg, 0,44 mmol) e 83 mg de (S)-1-(3-trifluorometilfenil)etilamina deu 217 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 7G como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 7G exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000228] Exemplo 7H. Éster α -metílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico γ -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster α -metílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico (508 mg, 1,72 mmol) e 317 mg (1,81 mmol) de 3-(trifluorometil)benzilamina deu 662 mg (85%) do Exemplo 7H como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 7H exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000229] Exemplo 8. Procedimento geral para hidrogenação de uma benziloxicarbonilamina. Éster β -*t*-butílico do ácido L-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Uma suspensão de 2,23 g (4,64 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido α N-benziloxicarbonil-L-aspártico - (3-trifluorometil)benzilamida e paládio (5% em peso de carvão ativado, 0,642 g) em 30 mL de metanol foi mantido sob uma atmosfera de hidrogênio até a conversão completa, conforme determinado por cromatografia em camada fina (95:5 diclorometano/eluente de metanol). A reação foi filtrada para remover o paládio sobre carbono e o filtrado foi evaporado para dar 1,52 g (96%) do composto do título como um óleo; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (s, 9H); 2.26 (brs, 2H); 2.63-2.71 (m, 1H); 2.82-2.87 (m, 1H); 3.75-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.90 (brs, 1H).

[000230] Os Exemplos 9-13P foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 8, exceto que o éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -(3-trifluorometil) benzilamida foi substituído pelo derivado de aminoácido apropriado.

[000231] Exemplo 9. Éster β -*t*-butílico do ácido L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida. Éster β -*t*-b-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida (5,89 g, 11,9 mmol) deu 4,24 g (98%) do Exemplo 9 como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H); 2.61-2.95 (m, 10H); 3.60-3.90 (m, 4H); 4.35-4.45 (m, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H).

[000232] Exemplo 10. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida (1,41 g, 2,93 mmol) deu 0,973 g (96%) do Exemplo 10 como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=16.8$ Hz, 1H); 2.84 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=16.7$ Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).

[000233] Exemplo 11. Éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida (5,41 g, 10,9 mmol) deu 3,94 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 11 como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H);

3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77 (m, 1H).

[000234] Exemplo 12. Éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida (5,86 g, 11,50 mmol) deu 4,28 g (99%) do Exemplo 12 como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H); 2,00-2,08 (m, 1H); 2,38-2,46 (m, 1H); 2,55-2,90 (m, 9H); 3,61-3,82 (m, 4H); 4,48-4,56 (m, 1H); 7,17-7,26 (m, 5H).

[000235] Exemplo 13. Éster γ -*t*-butílico do ácido D-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida (1,667 g, 3,37 mmol) deu 1,15 g (94%) do Exemplo 13 como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H); 1,80-2,20 (m, 4H); 2,31-2,40 (m, 2H); 3,51-3,59 (m, 1H); 4,47-4,49 (m, 2H); 7,39-7,52 (m, 4H); 7,71-7,79 (m, 1H).

[000236] Exemplo 13A. Éster α -*t*-butílico do ácido L-glutâmico γ -(4-ciclohexil)piperazinamida. Éster α -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico γ -(4-ciclo-hexil)piperazinamida (1,93 g, 3,96 mmol) deu 1,30 g (93%) do Exemplo 13A como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,02-1,25 (m, 5H); 1,41 (s, 9H); 1,45-1,50 (m, 1H); 1,56-1,60 (m, 1H); 1,69-1,80 (m, 6H); 3,30 (dd, J =4.8 Hz, J =8.5 Hz, 1H); 3,44 (t, J =9.9 Hz, 2H); 3,56 (t, J =9.9 Hz, 2H).

[000237] Exemplo 13B. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil)benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil)benzilamida (0,36 g, 0,72 mmol) deu 0,256 g (92%) do Exemplo 13B como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (s, 9H); 2,50 (brs, 2H); 2,74 (dd, J =7.0 Hz, J =16.5 Hz, 1H); 2,86 (dd, J =4.8 Hz, J =16.8 Hz, 1H); 3,89 (brs, 2H); 4,47-4,57 (m, 2H); 7,16 (t, J =7.8 Hz, 1H); 7,48 (t, J =7.3 Hz, 1H); 7,56 (t, J =7.3 Hz, 1H); 7,97-8,02 (m, 1H).

[000238] Exemplo 13C. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[(S)- α -metil]benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(S)- α -metilbenzil] amida (0,275 g, 0,65 mmol) deu 0,17 g (90%) do Exemplo 13C como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H); 1,47 (d, J =6.9 Hz, 3H);

1.98 (brs, 2H); 2.49 (dd, J=7.9 Hz, J=17.7 Hz, 1H); 2.83 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.69 (brs, 1H); 4.99-5.10 (m, 1H); 7.19-7.33 (m, 5H); 7.65-7.68 (m, 1H).

[000239] Exemplo 13D. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[(R)- α -metilbenzil]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(R)- α -metilbenzil]amida (0,273 g, 0,64 mmol) deu 0,187 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 13D como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H); 1.46 (d, J=6.9 Hz, 3H); 1.79 (brs, 2H); 2.51 (dd, J=7.8 Hz, J=17.5 Hz, 1H); 2.87 (dd, J=3.6 Hz, J=16.9 Hz, 1H); 4.19 (brs, 1H); 4.99-5.11 (m, 1H); 7.18-7.34 (m, 5H); 7.86-7.90 (m, 1H).

[000240] Exemplo 13E. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida (0,282 g, 0,57 mmol) deu 0,195 g (95%) do Exemplo 13E como um óleo esbranquiçado. O Exemplo 13E exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000241] Exemplo 13F. Éster β -*t*-butílico do ácido L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida (5,89 g, 11,9 mmol) deu 4,24 g (98%) do Exemplo 13F como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H); 2.61-2.95 (m, 10H); 3.60-3.90 (m, 4H); 4.35-4.45 (m, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H).

[000242] Exemplo 13G. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida (1,41 g, 2,93 mmol) deu 0,973 g (96%) do Exemplo 13G como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H); 2.21 (brs, 2H); 2.67 (dd, J=7.1 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 2.84 (dd, J=3.6 Hz, J=16.7 Hz, 1H); 3.73-3.77 (m, 1H); 4.47-4.50 (m, 2H); 7.41-7.52 (m, 4H); 7.83-7.87 (m, 1H).

[000243] Exemplo 13H. Éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida (5,41 g, 10,9 mmol) deu 3,94 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 13H como um óleo esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H); 1.73-1.89 (m, 3H); 2.05-2.16 (m, 1H); 2.32-2.38 (m, 2H); 3.47 (dd, J=5.0 Hz, J=7.5 Hz, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.36-7.54 (m, 4H); 7.69-7.77

(m, 1H).

[000244] Exemplo 13I. Éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida (5,86 g, 11,50 mmol) deu 4,28 g (99%) do Exemplo 13I como um óleo esbranquiçado; 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 2.00-2.08 (m, 1H); 2.38-2.46 (m, 1H); 2.55-2.90 (m, 9H); 3.61-3.82 (m, 4H); 4.48-4.56 (m, 1H); 7.17-7.26 (m, 5H).

[000245] Exemplo 13J. Éster γ -*t*-butílico do ácido D-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster γ -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida (1,667 g, 3,37 mmol) deu 1,15 g (94%) do Exemplo 13J como um óleo esbranquiçado; 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H); 1.80-2.20 (m, 4H); 2.31-2.40 (m, 2H); 3.51-3.59 (m, 1H); 4.47-4.49 (m, 2H); 7.39-7.52 (m, 4H); 7.71-7.79 (m, 1H).

[000246] Exemplo 13K. Éster α -*t*-butílico do ácido L-glutâmico γ -(4-ciclohexil)piperazinamida. Éster α -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-glutâmico γ -(4-ciclo-hexil)piperazinamida (1,93 g, 3,96 mmol) deu 1,30 g (93%) do Exemplo 13K como um óleo esbranquiçado 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.02-1.25 (m, 5H); 1.41 (s, 9H); 1.45-1.50 (m, 1H); 1.56-1.60 (m, 1H); 1.69-1.80 (m, 6H); 3.30 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H); 3.44 (t, $J=9.9$ Hz, 2H); 3.56 (t, $J=9.9$ Hz, 2H).

[000247] Exemplo 13L. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil)benzilamida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil)benzilamida (0,36 g, 0,72 mmol) deu 0,256 g (92%) do Exemplo 13L como um óleo esbranquiçado 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 2.50 (brs, 2H); 2.74 (dd, $J=7.0$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H); 2.86 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=16.8$ Hz, 1H); 3.89 (brs, 2H); 4.47-4.57 (m, 2H); 7.16 (t, $J=7.8$ Hz, 1H); 7.48 (t, $J=7.3$ Hz, 1H); 7.56 (t, $J=7.3$ Hz, 1H); 7.97-8.02 (m, 1H).

[000248] Exemplo 13M. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida (120 mg, 0,24 mmol) deu 91 mg (91%) do Exemplo 13M como um óleo branco e exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000249] Exemplo 13N. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida (217 mg, 0,44 mmol) deu 158 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 13N como um óleo branco e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000250] Exemplo 13O. Éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida. Éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida (0,282 g, 0,57 mmol) deu 0,195 g (95%) do Exemplo 13O como um óleo esbranquiçado e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000251] Exemplo 13P. Éster α -metílico do ácido D-glutâmico γ -(3-trifluorometil)benzilamida. Éster α -metílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-glutâmico γ -(3-trifluorometil)benzilamida (764 mg, 1,69 mmol) deu g (516 mg, 96%) do Exemplo 13P como um óleo esbranquiçado e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000252] Exemplo 14. Procedimento geral para a formação de uma 2-azetidinona a partir de uma imina e um cloreto de acetila.

[000253] Etapa 1: Procedimento geral para a formação de uma imina a partir de um derivado de aminoácido. Uma solução de 1 equivalente de um α éster ou amida de aminoácido em diclorometano é tratada sequencialmente com 1 equivalente de um aldeído apropriado e um agente dessecante, como sulfato de magnésio ou sílica gel, na quantidade de cerca de 2 gramas de agente dessecante por grama de α éster ou amida de aminoácido de partida. A reação é agitada à temperatura ambiente até que todos os reagentes sejam consumidos como medido por cromatografia em camada fina. As reações geralmente estão completas dentro de uma hora. A mistura de reação é então filtrada, o resíduo do filtro é lavado com diclorometano e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer a imina desejada que é usada como é na etapa subsequente.

[000254] Etapa 2: Procedimento geral para a cicloadição 2 +2 de uma imina e de um cloreto de acetila. Uma solução de diclorometano da imina (10 mL de diclorometano/1 grama de imina) é arrefecida a 0°C. A esta solução arrefecida são adicionados 1,5 equivalentes de uma amina apropriada, tipicamente trietilamina,

seguida pela adição gota a gota de uma solução de diclorometano de 1,1 equivalentes de um cloreto de acetila apropriado, como a descrita no Exemplo 1 (10 mL de diclorometano/1 g de acetila apropriada cloreto). A mistura de reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1 hora e é então extinta pela adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi particionada entre água e diclorometano. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada sucessivamente com ácido clorídrico 1 N, bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo pode ser usado diretamente para outras reações, ou purificado por cromatografia ou por cristalização de um sistema de solvente apropriado, se desejado. Em cada caso, após a reação 2 +2, a estereoquímica da β-lactama pode ser confirmada por dicroísmo circular/dispersão rotativa ótica (CD/ORD). Ilustrativamente, exemplos das configurações estereoquímicas da plataforma $\alpha R,3S,4R$ e $(\alpha S,3S,4R)$ β-lactama de sínteses anteriores podem ser usadas como padrões CD/ORD.

[000255] Exemplo 15. *terc*-Butil [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-stiril)azetidin-2-on-1-il]acetato Utilizando o procedimento do Exemplo 14, a imina preparada a partir de 4,53 g (34,5 mmol) de éster *terc-butílico deglicina* e cinamaldeído foi combinada com cloreto de 2-(4 (S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetil (Exemplo 1) para dar 5,5 g (30%) do Exemplo 15 como cristais incolores (recristalizados, *n*-clorobutano); pf 194-195°C.

[000256] Exemplo 16. Procedimento geral para acilação de um azetidin-2-on-1-ilacetato. Uma solução de (azetidin-2-on-1-il acetato em tetra-hidrofurano (0,22 M em azetidinona) é arrefecida a -78°C e é com bis (trimetilsilil) amida de lítio (2,2 equivalentes). O anião resultante é tratado com um halogeneto de acilo apropriado (1,1 equivalentes). Após a conversão completa da azetidinona, a reação é extinta com cloreto de amônio aquoso saturado e particionada entre acetato de etila e água. A fase orgânica é lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1N, bicarbonato de sódio aquoso saturado e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica resultante é seca (sulfato de magnésio) e evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica gel com um eluente apropriado, como

hexano/acetato de etila 3:2.

[000257] Exemplo 17. 2,2,2-Tricloroetil 2(RS)-(terc-butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4 (S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] acetato.

[000258] Utilizando o procedimento do Exemplo 16, 9,0 g (20 mmol) do Exemplo 15 foi acilado com 4,2 g (20 mmol) de cloroformato de tricloroetil etil para dar 7,0 g (56%) do Exemplo 17; pf 176-178°C.

[000259] Exemplo 18. 2 (RS)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-I]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. Uma solução de 0,20 g (0,32 mmol) do Exemplo 17 e 52 µL (0,36 mmol) de (3-trifluorometilbenzil)amina em THF foi aquecida ao refluxo. Mediante a conversão completa (TLC), o solvente foi evaporado e o resíduo foi recristalizado (clorofórmio/hexano) para dar 0,17 g (82%) do Exemplo 18 como um sólido branco; pf 182-184°C.

[000260] Exemplo 18A. 2(RS)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 18A foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 18, usando 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzilamina em vez de (3-trifluorometilbenzil) amina. O Exemplo 18A foi obtido como um sólido branco (140 mg, 41%) e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000261] Os Exemplos 19-25AF foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 14, em que o derivado de aminoácido apropriado e o aldeído foram usados na Etapa 1 e o cloreto de acetila apropriado foi usado na Etapa 2.

[000262] Exemplo 19. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 1,52 g (4,39 mmol) de éster β -t-butílico do ácido L-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 2,94 g de um óleo marrom-alaranjado que deu, após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila), 2,06 g (70%) do Exemplo 19 como um sólido branco; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 2.46 (dd, $J=11.1$ Hz, $J=16.3$ Hz, 1H); 3.18 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H); 4.12-4.17 (m, 1H); 4.26 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.45 (dd,

$J=6.0$ Hz, $J=14.9$ Hz, 1H); 4.54 (dd, $J=5.3$ Hz, $J=9.8$ Hz, 1H); 4.58-4.66 (m, 3H); 4.69-4.75 (m, 1H); 4.81 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=11.1$ Hz, 1H); 6.25 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.14-7.17 (m, 2H); 7.28-7.46 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27-8.32 (m, 1H).

[000263] Exemplo 19A. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 19A foi preparado de acordo com o método do Exemplo 19, exceto que o cloreto de 2-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il) acetil (Exemplo 1A) foi usado em vez de cloreto 2-(4(S)-feniloxazolidina-2-on-3-yl) acetila. O Exemplo 19A foi obtido como um sólido branco (41 mg, 13%); 1 H NMR ($CDCl_3$) δ 1.37 (s, 9H); 3.11 (dd, $J=3.7$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 3.20 (dd, $J=10.6$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 4.02 (dd, $J=3.7$ Hz, $J=10.6$ Hz, 1H); 4.10-4.17 (m, 1H); 4.24 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.4652-4.574 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=15.1$ Hz, 1H); 4.58-4.76 (m, 4H); 6.27 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.79 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.23-7.53 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.51-8.55 (m, 1H).

[000264] Exemplo 20. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 3,94 g (10,93 mmol) de éster γ -t-butílico do ácido L-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 5,53 g (75%) do Exemplo 20 após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etilo); 1 H NMR ($CDCl_3$) δ 1.36 (s, 9H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.18-2.49 (m, 3H); 4.14-4.19 (m, 1H); 4.30 (d, $J=4.9$ Hz, 2H); 4.44 (dd, $J=6.1$ Hz, $J=14.9$ Hz, 1H); 4.56-4.67 (m, 4H); 4.71-4.75 (m, 1H); 6.26 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.71 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.16-7.18 (m, 2H); 7.27-7.49 (m, 11H); 7.60 (s, 1H); 8.08-8.12 (m, 1H).

2-on-3-yl)-4(R)-(2-styryl)azetidin-2-on-1-yl]acetic acid N-[4-(2-phenylethyl)]piperazinamide.

[000265] Exemplo 21. 2(S)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida. A imina preparada a partir de 4,20 g (11,6 mmol) de éster β -t-butílico do ácido L-aspártico α -[4-(2-feniletil)] piperazinamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 4,37 g (55%) do Exemplo 21 após purificação por cromatografia em coluna

flash (50:50 hexanos/acetato de etilo); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (s, 9H); 2.26-2.32 (m, 1H); 2.46-2.63 (m, 4H); 2.75-2.89 (m, 4H); 3.24-3.32 (m, 1H); 3.49-3.76 (m, 3H); 4.07-4.13 (m, 1H); 4.30 (d, $J=4.6$ Hz, 1H); 4.22-4.48 (m, 1H); 4.55-4.61 (m, 1H); 4.69-4.75 (m, 1H); 5.04-5.09 (m, 1H); 6.15 (dd, $J=9.3$ Hz, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.63 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.18-7.42 (m, 15H).

[000266] Exemplo 22. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3 (S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida. A imina preparada a partir de 2,54 g (6,75 mmol) de éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -[4-(2-feniletil)]piperazinamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto acetilo (Exemplo 1) para dar 3,55 g (76%) do Exemplo 22 após purificação por cromatografia em coluna flash (50:50 hexanos/acetato de etilo); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H); 1.96-2.07 (m, 1H); 2.15-2.44 (m, 6H); 2.54-2.62 (m, 2H); 2.69-2.81 (m, 3H); 3.28-3.34 (m, 1H); 3.59-3.68 (m, 1H); 4.08-4.13 (m, 1H); 4.33-4.44 (m, 2H); 4.48-4.60 (m, 2H); 4.67-4.77 (m, 1H); 6.14 (dd, $J=8.9$ Hz, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.62 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.16-7.42 (m, 15 H).

[000267] Exemplo 23. 2 (R)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 0,973 g (2,81 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 1,53 g (82%) do Exemplo 23 após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etilo); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (s, 9H); 3.10 (dd, $J=3.7$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 3.20 (dd, $J=10.7$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 4.02 (dd, $J=3.6$ Hz, $J=10.6$ Hz, 1H); 4.11-4.17 (m, 1H); 4.24 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.46 (dd, $J=5.8$ Hz, $J=15.1$ Hz, 1H); 4.58-4.67 (m, 3H); 4.70-4.76 (m, 1H); 6.27 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.79 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.25-7.50 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.50-8.54 (m, 1H).

[000268] Exemplo 23A. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 23A foi preparado de acordo com o método do Exemplo 23, exceto que o cloreto de 2-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de

acetila (Exemplo 1A) foi usado em vez de 2-(4(S)-feniloxazolidina-2-on-3-yl) cloreto de acetila. O Exemplo 23A foi obtido como um sólido branco (588 mg, 49%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 2.47 (dd, $J=11.2$ Hz, $J=16.3$ Hz, 1H); 3.18 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=16.3$ Hz, 1H); 4.15 (t, $J=8.25$, Hz 1H); 4.26 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.45 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=15.0$ Hz, 1H); 4.52-4.57 (m, 3H); 4.63 (t, $J=9$ Hz, 1H); 4.70 (t, $J=8$ Hz, 1H); 4.81 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=10.8$ Hz, 1H); 6.25 (dd, $J=9.8$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.15-7.17 (m, 2H); 7.27-7.51 (m, 11H); 7.62 (s, 1H); 8.27-8.32 (m, 1H).

[000269] Exemplo 24. 2(R)-(terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 1,15 g (3,20 mmol) de éster γ -*t*-butílico do ácido D-glutâmico α -(3-trifluorometil) benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 1,84 g (85%) do Exemplo 24 após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etilo); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (s, 9H); 2.23-2.39 (m, 4H); 3.71-3.75 (m, 1H); 4.13-4.18 (m, 1H); 4.31 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.44-4.51 (m, 2H); 4.56-4.68 (m, 2H); 4.71-4.76 (m, 1H); 6.26 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.71 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.25-7.52 (m, 13H); 7.63 (s, 1H); 8.25-8.30 (m, 1H).

[000270] Exemplo 25. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida. A imina preparada a partir de 2,58 g (5,94 mmol) de éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -(4-ciclo-hexil) piperazinamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 3,27 g (94%) do Exemplo 25 após purificação por cromatografia em coluna flash (95:5 diclorometano/metanol); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H); 1.10-1.18 (m, 1H); 1.20-1.31 (m, 2H); 1.38-1.45 (m, 2H); 1.61-1.66 (m, 1H); 1.84-1.89 (m, 2H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.04-2.14 (m, 3H); 2.20-2.24 (m, 1H); 2.29-2.35 (m, 1H); 2.85-2.92 (m, 1H); 3.24-3.32 (m, 1H); 3.36-3.45 (m, 2H); 3.80-3.86 (m, 1H); 4.08 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.27 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.31-4.55 (m, 4H); 4.71 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.83-4.90 (m, 1H); 6.18 (dd, $J=9.1$ Hz, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.67 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 7.25-7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).

[000271] Exemplo 25A. terc-Butil 2(S)-(2-(4-ciclo-hexilpiperazinilcarbonil)etyl)-2-[3(S)-

(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] acetato. A imina preparada a partir de 1,282 g (3,63 mmol) de éster α -*t*-butílico do ácido L-glutâmico γ -(4-ciclo-hexil) piperazinamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 1,946 g (80%) do Exemplo 25A após purificação por cromatografia em coluna flash (50:50 hexanos/acetato de etilo); 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.15-1.26 (m, 6H); 1.39 (s, 9H); 1.55-1.64 (m, 2H); 1.77-1.83 (m, 3H); 2.22-2.35 (m, 2H); 2.40-2.50 (m, 6H); 2.75-2.79 (m, 1H); 3.43-3.48 (m, 1H); 3.56-3.60 (m, 2H); 3.75-3.79 (m, 1H); 4.10 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.31-4.35 (m, 2H); 4.58 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 4.73 (t, $J=8.4$ Hz, 1H); 6.17 (dd, $J=8.6$ Hz, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.27-7.42 (m, 10H).

[000272] Exemplo 25B. 2(R)-(tert-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 0,256 g (0,70 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(2-fluoro-3-trifluorometil) benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 0,287 g (60%) do Exemplo 25B após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 9H); 3.12 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 3.20 (dd, $J=10.4$ Hz, $J=17.8$ Hz, 1H); 4.05 (dd, $J=3.9$ Hz, $J=10.4$ Hz, 1H); 4.14 (dd, $J=J'=8.2$ Hz, 1H); 4.25 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.59-4.67 (m, 4H); 4.74 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 6.36 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.83 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.02-7.07 (m, 1H); 7.28-7.55 (m, 12H); 8.44-8.48 (m, 1H).

[000273] Exemplo 25C. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido N-[(S)- α -metilbenzil]amida. A imina preparada a partir de 0,167 g (0,57 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico [(S)- α -metilbenzil]amida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 0,219 g (63%) do Exemplo 25C após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etilo); 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H); 1.56 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); 2.97 (dd, $J=3.5$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H); 3.15 (dd, $J=11.0$ Hz, $J=17.5$ Hz, 1H); 4.01 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=11.0$ Hz, 1H); 4.14 (t, $J=8.5$ Hz, 1H); 4.24 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.57 (dd, $J=5.0$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 4.64 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 5.07 (t, $J=8.5$ Hz, 1H); 5.03-5.09

(m, 1H); 6.43 (dd, J=9.5 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.83 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.16-7.20 (m, 1H); 7.27-7.49 (m, 14H); 8.07-8.10 (m, 1H).

[000274] Exemplo 25D. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)- α -metilbenzil]amida. A imina preparada a partir de 0,187 g (0,46 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico [(R)- α -metilbenzil]amida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 0,25 g (64%) do Exemplo 25D após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etilo); 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H); 1.59 (d, J=7.1 Hz, 3H); 3.10 (dd, J=3.5 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.22 (dd, J=10.9 Hz, J=17.8 Hz, 1H); 3.93 (dd, J=3.5 Hz, J=10.8 Hz, 1H); 4.14 (t, J=8.1 Hz, 1H); 4.24 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.58 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.65 (t, J=8.7 Hz, 1H); 4.74 (t, J=8.2 Hz, 1H); 5.06-5.14 (m, 1H); 6.32 (dd, J=9.5 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.74 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.19-7.43 (m, 15H); 8.15-8.18 (m, 1H).

[000275] Exemplo 25E. 2 (R)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 0,195 g (0,41 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)]amida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidina-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 0,253 g (69%) do Exemplo 25E após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); 1 H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H); 2.53 (dd, J=4.0 Hz, J=17.0 Hz, 1H); 3.06 (dd, J=10.8 Hz, J=16.8 Hz, 1H); 3.13 (s, 3H); 4.12 (dd, J=8.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H); 4.26 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.38 (d, J=15.0 Hz, 1H); 4.46 (dd, J=5.0 Hz, J=9.5 Hz, 1H); 4.56 (t, J=6.8 Hz, 1H); 4.70-4.79 (m, 2H); 5.27 (dd, J=4.0 Hz, J=11.0 Hz, 1H); 6.22 (dd, J=9.3 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.33-7.45 (m, 14H).

[000276] Exemplo 25F. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-chloro-estir-2-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 1,62 g (4,44 mmol) de éster γ -*t*-butílico do ácido L-glutâmico α -(3-trifluorometil) benzilamida e α -clorocinnamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 0,708 g (22%) do Exemplo 25F após purificação por

cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19-2.35 (m, 2H); 2.40-2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.22 (t, $J=7.0$ Hz, 1H); 4.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); 4.45 (dd, $J=5.5$ Hz, $J=15.0$ Hz, 1H); 4.51-4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28-7.54 (m, 14H).

[000277] Exemplo 25G. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-methoxi-estir-2-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 0,34 g (0,98 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α - (3-trifluorometilbenzil) amida e 2'-metoxicinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetilo (Exemplo 1) para dar 0,402 g (59%) do Exemplo 25G após purificação por chromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (s, 9H); 1.68 (brs, 1H); 2.19-2.35 (m, 2H); 2.40-2.61 (m, 2H); 4.13 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.22 (t, $J=7.0$ Hz, 1H); 4.34 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); 4.45 (dd, $J=5.5$ Hz, $J=15.0$ Hz, 1H); 4.51-4.60 (m, 3H); 4.89 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 7.28-7.54 (m, 14H).

[000278] Exemplo 25H. *tert*-Butil (2R)-(Benziloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4 (R)-(2-estiril) azetidin-2-on-1-il]acetato. A imina preparada a partir de 0,329 g (1,31 mmol) de éster *t*-butílico de O-(benzil)-D-serina (Exemplo 5B) e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 0,543 g (73%) do Exemplo 25H após purificação por chromatografia em coluna flash (90:10 hexanos/acetato de etila); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (s, 9H); 3.56 (dd, $J=2.7$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 3.82 (dd, $J=4.8$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 4.11 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.21-4.29 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 3H); 4.71-4.78 (m, 2H); 6.19 (dd, $J=9.1$ Hz, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.49 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.07-7.11 (m, 1H); 7.19-7.40 (m, 14H).

[000279] Exemplo 25I. *tert*-Butil 2(S)-(2-(4-ciclo-hexilpiperazinilcarbonil)etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]acetato. A imina preparada a partir de 0,3 g (0,88 mmol) de éster α -*t*-butílico do ácido L-aspártico γ -(4-ciclo-hexil)piperazinamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 464 mg (80%) do Exemplo 25I como um sólido branco após purificação por chromatografia em coluna

flash (50:50 hexanos/acetato de etila). O Exemplo 25I exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000280] Exemplo 25J. *terc*-Butil 3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(estir-2-il)azetidin-2-on-1-il]-3-[(3-trifluorometil)fenilmethylaminocarbonil]propanoato. A imina preparada a partir de 0,307 g (0,89 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida (Exemplo 20) e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de propanoílo (Exemplo 1E) para dar 120 mg (20%) após purificação por cromatografia em coluna flash (hexanos 70%/EtOAc 30%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); 3.09 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H); 3.33 (dd, $J=12.5$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H); 4.01 (dd, $J=3.0$ Hz, $J=11.5$ Hz, 1H); 4.04 (dd, $J=3.5$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H); 4.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.45-4.51 (m, 3H); 4.61-4.66 (m, 1H); 4.75 (dd, $J=3.5$ Hz, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.23 (dd, $J=9.0$ Hz, $J=15.5$ Hz, 1H); 6.78 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 7.23-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H).

[000281] Exemplo 25K. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(prop-1enil)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 0,289 g (0,83 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida e crotonaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 381 mg (76%) do Exemplo 25K após purificação por cromatografia em coluna flash (99:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (s, 9H), 1.69 (dd, $J=2$ Hz, $J=6.5$ Hz, 3H); 3.08 (dd, $J = 3.3$ Hz, $J = 17.8$ Hz, 1H); 3.18 (dd, $J = 11$ Hz, $J = 17.5$ Hz, 1H); 3.94 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H); 4.12 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4.15 (dd, $J = 7$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H); 4.35 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J=9.8$ Hz, 1H); 4.44 (dd, $J=6$ Hz, $J=15$ Hz, 1H); 4.61 (dd, $J=6$ Hz, $J=15$ Hz, 1H); 4.67-4.75 (m, 2H); 5.52-5.58 (m, 1H); 5.92-6.00 (m, 1H); 7.33-7.60 (m, 9H); 8.47-8.50 (m, 1H).

[000282] Exemplo 25O. Metil 2(S)- (terc-Butoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]acetato. A imina preparada a partir de 433 mg (1,99 mmol) de ácido L-glutâmico-éster γ -*t*-butílico α -éster metílico e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 682 mg (64%) do Exemplo 25O após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); ^1H

NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H); 2.10-2.26 (m, 1H); 2.30-2.41 (m, 3H); 3.66 (s, 3H); 3.95-3.99 (m, 1H); 4.16 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 4.38 (dd, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 4.55 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4.61 (t, $J=9$ Hz, 1H); 4.86 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 6.00 (dd, $J=9$ Hz, $J=16$ Hz, 1H); 6.60 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.26-7.43 (m, 10H).

[000283] Exemplo 25M. *terc*-Butil 2(S)-(metoxicarbonil-etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]acetato. A imina preparada a partir de 428 mg (1,97 mmol) de ácido L-glutâmico-éster γ -*t*-butílico, α éster metílico e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 864 mg (82%) do Exemplo 25M após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H); 2.12-2.27 (m, 1H); 2.32-2.55 (m, 3H); 3.50 (s, 3H); 3.72 (dd, $J=4.6$ Hz, $J=10.4$ Hz, 1H); 4.12-4.17 (m, 1H); 4.34 (dd, $J=5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 4.50 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4.60 (t, $J=8.9$ Hz, 1H); 4.81-4.86 (m, 1H); 6.06 (dd, $J=9$ Hz, $J=16$ Hz, 1H); 6.59 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7.25-7.42 (m, 10H).

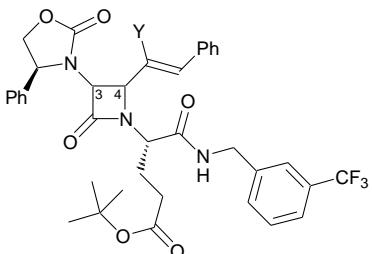
[000284] Exemplo 25P. Metil 2(S)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]acetato. A imina preparada a partir de 424 mg (2,09 mmol) de ácido L-aspártico-éster γ -*t*-butílico-éster metílico α e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetila (Exemplo 1) para dar 923 mg (85%) do Exemplo 25P após recristalização a partir CH_2Cl_2 /hexanos; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H); 2.77 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H); 3.00 (dd, $J=7$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H); 4.16 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 4.41-4.48 (m, 2H); 4.55 (d, $J=5$ Hz, 1H); 4.60 (t, $J=8.8$ Hz, 1H); 4.86 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=9$ Hz, 1H); 5.93 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=15.5$ Hz, 1H); 6.61 (d, $J=15.5$ Hz, 1H); 7.25-7.43 (m, 10H).

[000285] Exemplo 25L. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)-3-1-trifluorometilfeni)etyl]amida. A imina preparada a partir de 160 mg (0,44 mmol) de éster β -*t*-butílico do ácido D-aspártico α -[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etyl]amida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidina-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 166 mg (55%) do Exemplo 25L após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/EtOAc). O Exemplo 25L exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

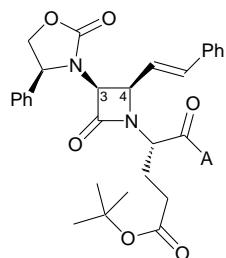
[000286] Exemplo 25N. 2(R)-(terc-Butoxicarbonilmetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida. A imina preparada a partir de 120 mg (0,22 mmol) de éster β -t-butílico do ácido D-aspártico α -[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidina-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 75 mg (50%) do Exemplo 25N após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/EtOAc). O Exemplo 25N exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000287] Exemplo 25Q. Metil 2(R)-(2-(3-trifluorometilbenzil)aminocarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] acetato. A imina preparada a partir de 517 mg (1,62 mmol) de éster α -metil do ácido D-glutâmico α -(3-trifluorometil)benzilamida e cinamaldeído foi combinada com 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) cloreto de acetil (Exemplo 1) para dar 527 mg (51%) do Exemplo 25Q após purificação por cromatografia em coluna flash (50:50 hexanos/EtOAc). O Exemplo 25Q exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

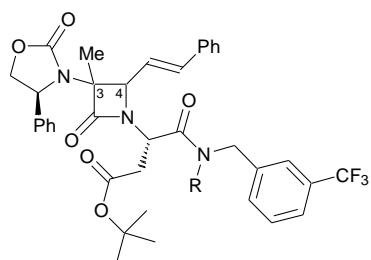
[000288] Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento:



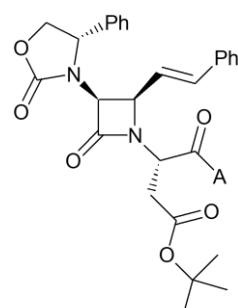
Exemplo	Y	C(3)-C(4) Estereoquímica
25R	F	(3S,4R)
25S	F	não determinado
25T	Br	não determinado
25U	Br	não determinado



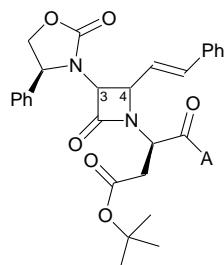
Exemplo	A
25V	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamida
25W	1-fenil-ciclopentilamida



Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	R
25X	(3S)-cis	Me
25Y	não determinado	H



Exemplo	A
25Z	1-fenil-ciclopent-1-ilamino
25AA	(R)-1-feniletil-1-amino



Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	A	A'
25AB	(3S,4R)	α,α -dimetilbenzilamino	t-butil éster
25AC	não determinado	N-metil-3-CF ₃ -benzilamino	t-butil éster
25AD	não determinado	(R)- α -metilbenzilamino	t-butil éster
25AE	(3S,4R)	(R)- α ,N-dimetilbenzilamino	t-butil éster

[000289] Exemplo 25AF. t-butil 2(S)-(2-(3-trifluorometilbenzil) aminocarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4 (R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]acetato.

[000290] Exemplo 26. Procedimento geral para hidrólise de um éster *terc*-butílico.

Uma solução de derivado éster *terc*-butílico em ácido fórmico, normalmente 1 g em 10 mL, é agitada à temperatura ambiente até que nenhum éster seja detectado por cromatografia em camada fina (diclorometano 95%/metanol 5%), com um tempo de reação típico em torno de 3 horas. O ácido fórmico é evaporado sob pressão reduzida; o resíduo sólido resultante é particionado entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica é evaporada para dar um sólido esbranquiçado que pode ser usado diretamente para reações adicionais ou recristalizada a partir de um sistema solvente apropriado, se desejado.

[000291] Os exemplos 27-34AE foram preparados a partir do éster *terc*-butílico apropriado, de acordo com o procedimento usado no Exemplo 26.

[000292] Exemplo 27. 2(R,S)-(Carboxi)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 18 (0,30 g, 0,46 mmol) foi hidrolisado para dar 0,27 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 27 como um sólido esbranquiçado; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,17-5,28 (m, 9H); 6,21-6,29 (m, 1H), 6,68-6,82 (m, 1H); 7,05-7,75 (m, 13H); 9,12-9,18 (m, 1H).

[000293] Exemplo 28. 2(S)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 19 (1,72 g, 2,59 mmol) foi hidrolisado para dar 1,57 g (rendimento quantitativo) do

Exemplo 28 como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.61 (dd, $J=9.3$ Hz, $J=16.6$ Hz, 1H); 3.09-3.14 (m, 1H); 4.10-4.13 (m, 1H); 4.30 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); 4.39-4.85 (m, 6H); 6.20 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.7$ Hz, 1H); 6.69 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.12-7.15 (m, 2H); 7.26-7.50 (m, 11H); 7.61 (s, 1H); 8.41-8.45 (m, 1H).

[000294] Exemplo 28A. 2(S)-(Carboximetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 19A (41 mg, 0,06 mmol) foi hidrolisado para dar 38 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 28A como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26 (d, $J=7$ Hz, 1H); 4.03 (t, $J=7$ Hz, 1H); 4.16 (t, $J=8$ Hz, 1H); 4.26 (d, $J=4.3$ Hz, 1H); 4.46 (dd, $J=5.7$ Hz, $J=15.1$, 1H); 4.53-4.75 (m, 5H); 6.25 (dd, $J=9.5$ Hz, $J=15.7$ Hz, 1H); 6.77 (d, $J=15.7$ Hz, 1H); 7.28-7.53 (m, 13H); 7.64 (s, 1H); 8.65-8.69 (m, 1H).

[000295] Exemplo 29. 2(S)-(Carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 20 (4,97 g, 7,34 mmol) foi hidrolisado para dar 4,43 g (97%) do Exemplo 29 como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.92-2.03 (m, 1H); 2.37-2.51 (m, 3H); 4.13-4.19 (m, 1H); 3.32 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.35-4.39 (m, 1H); 4.44 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=14.9$ Hz, 1H); 4.50-4.57 (m, 2H); 4.61-4.67 (m, 1H); 4.70-4.76 (m, 1H); 6.24 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.18-7.47 (m, 14H).

[000296] Exemplo 30. 2(S)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida. O Exemplo 21 (1,88 g, 2,78 mmol) foi hidrolisado para dar 1,02 g (60%) do Exemplo 30 como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.63 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=16.5$ Hz, 1H); 2.75-2.85 (m, 1H); 3.00 (dd, $J=8.2$ Hz, $J=16.6$ Hz, 1H); 3.13-3.26 (m, 4H); 3.37-3.56 (m, 4H); 3.86-4.00 (m, 1H); 4.05-4.11 (m, 1H); 4.24 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.46-4.66 (m, 1H); 4.65-4.70 (m, 1H); 5.10-5.15 (m, 1H); 6.14 (dd, $J=9.3$ Hz, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.71 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 7.22-7.41 (m, 15H); 12.02 (s, 1H).

[000297] Exemplo 31. 2(S)-(Carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[4-(2-feniletil)]piperazinamida. O Exemplo 22 (0,383 g, 0,55 mmol) foi hidrolisado para dar 0,352 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 31 como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93-2.01 (m, 1H); 2.07-2.36 (m, 6H); 2.82-2.90 (m, 1H); 3.00-3.20 (m, 4H); 3.36-

3.54 (m, 4H); 3.74-3.82 (m, 1H); 4.06-4.11 (m, 1H); 4.29 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.33-4.46 (m, 2H); 4.50-4.58 (m, 2H); 4.67-4.72 (m, 1H); 4.95-5.00 (m, 1H); 6.18 (dd, $J=9.2$ Hz, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.67 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 7.19-7.42 (m, 15H); 8.80 (brs, 1H).

[000298] Exemplo 32. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 23 (1,51 g, 2,27 mmol) foi hidrolisado para dar 1,38 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 32 como um sólido esbranquiçado.

[000299] Exemplo 32A. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(R)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(S)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 23A (550 mg, 0,83 mmol) foi hidrolisado para dar 479 mg (95%) do Exemplo 32A como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 32a exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000300] Exemplo 33. 2(R)-(Carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 24 (0,604 g, 0,89 mmol) foi hidrolisado para dar 0,554 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 33 como um sólido esbranquiçado.

[000301] Exemplo 34. 2(S)-(Carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(4-ciclohexil)piperazinamida. O Exemplo 25 (0,537 g, 0,80 mmol) foi hidrolisado para dar 0,492 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34 como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.09-1.17 (m, 1H); 1.22-1.33 (m, 2H); 1.40-1.47 (m, 2H); 1.63-1.67 (m, 1H); 1.85-1.90 (m, 2H); 1.95-2.00 (m, 1H); 2.05-2.15 (m, 3H); 2.20-2.24 (m, 1H); 2.30-2.36 (m, 1H); 2.85-2.93 (m, 1H); 3.25-3.33 (m, 1H); 3.36-3.46 (m, 2H); 3.81-3.87 (m, 1H); 4.08 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.28 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.33-4.56 (m, 4H); 4.70 (t, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.83-4.91 (m, 1H); 6.17 (dd, $J=9.1$ Hz, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.67 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 7.25-7.44 (m, 10H); 8.22 (brs, 1H).

[000302] Exemplo 34A. 2(S)-(2-(4-Ciclo-hexilpiperazinilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético. O Exemplo 25A (0,787 g, 1,28 mmol) foi hidrolisado para dar 0,665 g (92%) do Exemplo 34A como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.05-1.13 (m, 1H); 1.20-1.40 (m, 5H); 1.60-1.64 (m, 1H); 1.79-1.83 (m, 2H); 2.00-2.05 (m, 2H); 2.22-2.44 (m, 3H);

2.67-2.71 (m, 1H); 2.93-3.01 (m, 4H); 3.14-3.18 (m, 1H); 3.38-3.42 (m, 1H); 3.48-3.52 (m, 1H); 3.64-3.69 (m, 1H); 4.06-4.14 (m, 2H); 4.34-4.43 (m, 2H); 4.56 (t, J=8.8 Hz, 1H); 4.73 (t, J=8.4 Hz, 1H); 6.15 (dd, J=9.1 Hz, J=16.0 Hz, 1H); 6.65 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.25-7.42 (m, 10H).

[000303] Exemplo 34B. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)carboxamida. O Exemplo 25B (0,26 g, 0,38 mmol) foi hidrolisado para dar 0,238 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34B como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.27 (d, J=7.2 Hz, 1H); 4.06 (t, J=7.2 Hz, 1H); 4.15 (t, J=8.1 Hz, 1H); 4.27 (d, J=4.8 Hz, 1H); 4.56-4.76 (m, 5H); 6.34 (dd, J=9.5 Hz, J=15.7 Hz, 1H); 6.80 (d, J=15.7 Hz, 1H); 7.06 (t, J=7.7 Hz, 1H); 7.31-7.54 (m, 12H); 8.58 (t, J=5.9 Hz, 1H).

[000304] Exemplo 34C. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(S)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 25C (0,215 g, 0,35 mmol) foi hidrolisado para dar 0,195 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34C como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.56 (d, J=7.0 Hz, 1H); 3.10 (dd, J=4.5 Hz, J=17.9 Hz, 1H); 3.18 (dd, J=9.8 Hz, J=17.9 Hz, 1H); 4.00 (dd, J=4.5 Hz, J=9.7 Hz, 1H); 4.14 (t, J=8.2 Hz, 1H); 4.26 (d, J=4.7 Hz, 1H); 5.02-5.09 (m, 1H); 6.41 (dd, J=9.4 Hz, J=15.8 Hz, 1H); 6.78 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.18 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.26-7.43 (m, 12H); 8.29 (d, J=8.2 Hz, 1H).

[000305] Exemplo 34D. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 25D (0,22 g, 0,35 mmol) foi hidrolisado para dar 0,20 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34D como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (d, J=7.0 Hz, 1H); 3.25 (d, J=7.0 Hz, 2H); 3.92 (t, J=7.3 Hz, 1H); 4.15 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.26 (d, J=5.0 Hz, 1H); 4.52 (dd, J=4.8 Hz, J=9.3 Hz, 1H); 4.65 (t, J=8.8 Hz, 1H); 4.72 (t, J=8.3 Hz, 1H); 5.07-5.28 (m, 1H); 6.29 (dd, J=9.5 Hz, J=15.6 Hz, 1H); 6.71 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.20-7.43 (m, 13H); 8.31 (d, J=8.0 Hz, 1H).

[000306] Exemplo 34E. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)amida O Exemplo 25E (0,253 g, 0,37 mmol) foi hidrolisado para dar 0,232 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34E como um sólido

esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.07-3.15 (m, 4H); 4.13 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 4.30 (d, $J=4.9$ Hz, 1H); 4.46-4.78 (m, 5H); 5.23 (dd, $J=4.6$ Hz, $J=9.7$ Hz, 1H); 6.20 (dd, $J=9.4$ Hz, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.73 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 7.25-7.43 (m, 15H).

[000307] Exemplo 34F. 2(S)-(Carboxietil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-cloroestir-2-il)azetidin-N-(3-trifluorometilbenzil)ácido acético 2-on-1-il]amida. O Exemplo 25F (0,707 g, 0,99 mmol) foi hidrolisado para dar 0,648 g (99%) do Exemplo 34F como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.22-2.28 (m, 2H); 2.49-2.64 (m, 2H); 4.09 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 4.25-4.62 (m, 6H); 4.87 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.25-7.66 (m, 15H).

[000308] Exemplo 34G. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-il)azetidina-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 25G (0,268 g, 0,39 mmol) foi hidrolisado para dar 0,242 g (98%) do Exemplo 34G como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.26 (d, $J=7.1$ Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.14 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 4.25 (d, $J=4.5$ Hz, 1H); 4.51 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=15.5$ Hz, 1H); 4.53-4.66 (m, 4H); 6.36 (dd, $J=9.4$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 8.88 (t, $J=8.2$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.18 (d, $J=6.5$ Hz, 1H); 7.25-7.48 (m, 10H); 7.48 (s, 1H); 8.66-8.69 (m, 1H).

[000309] Exemplo 34H. (2R)-(Benziloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1 ácido-il]ácido acético. O Exemplo 25H (0,16 g, 0,28 mmol) foi hidrolisado para dar 0,144 g (rendimento quantitativo) do Exemplo 34H como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.65 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 3.82 (dd, $J=5.5$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 4.11 (dd, $J=7.8$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H); 4.33 (s, 2H); 4.50 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.57 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.67 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.69 (dd, $J=5.0$ Hz, $J=9.5$ Hz, 1H); 4.75 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.17 (dd, $J=9.3$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.55 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.09-7.12 (m, 2H); 7.19-7.42 (m, 13H).

[000310] Exemplo 34I. 2(S)-(2-(4-Ciclo-hexilpiperazinilcarbonil)metil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético. O Exemplo 25I (737 mg, 1,12 mmol) foi hidrolisado para dar 640 mg (95%) do Exemplo 34I como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 34I exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000311] Exemplo 34J. 3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(estir-2-il) azetidin-2-on-1-il]-3-[(3-trifluorometil)fenilmetilaminocarbonil] ácido propanóico.

Utilizando o método geral do Exemplo 26, hidrolisou-se 120 mg (0,18 mmol) do Exemplo 25J para dar 108 mg (98%) do Exemplo 34J como um sólido esbranquiçado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (s, 3H); 3.25 (dd, $J=3.5$ Hz, $J=18.0$ Hz, 1H); 3.36 (dd, $J=10.8$ Hz, $J=18.2$ Hz, 1H); 4.01 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=10.5$ Hz, 1H); 4.05 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H); 4.33 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 4.44-4.51 (m, 3H); 4.61-4.66 (m, 1H); 4.73 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H); 6.19 (dd, $J=9.0$ Hz, $J=16.0$ Hz, 1H); 6.74 (d, $J=16.0$ Hz, 1H); 7.22-7.54 (m, 13H); 7.65 (s, 1H).

[000312] Exemplo 34K. 2(R)-(Carboximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(propen-1-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. Utilizando o método geral do Exemplo 26, 160 mg (0,27 mmol) do Exemplo 25K foram hidrolisado para dar 131 mg (90%) do Exemplo 34K como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.69 (dd, $J=1$ Hz, $J=6.5$ Hz, 3H); 3.23 (d, $J = 7$ Hz, 1H); 3.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); 4.14-4.20 (m, 3H); 4.29 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H); 4.43 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 15$ Hz, 1H); 4.61 (dd, $J=6.5$ Hz, $J=15$ Hz, 1H); 4.66 - 4.74 (m, 2H); 5.50-5.55 (m, 1H); 5.90-5.98 (m, 1H); 7.32-7.60 (m, 9H); 8.60-8.64 (m, 1H).

[000313] Exemplo 34L. 2(R)-(Carboxilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] ácido acético N-[(R)-1-(3-trifluorometilfeni)etil]amida. O Exemplo 25L (166 mg, 0,24 mmol) foi hidrolisado para dar 152 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 34L como um sólido esbranquiçado; e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000314] Exemplo 34M. 2(S)-(Metoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético. O Exemplo 25M (875 mg, 1,64 mmol) foi hidrolisado para dar 757 mg (97%) do Exemplo 34M como um sólido esbranquiçado, e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000315] Exemplo 34N. 2(R)-(Carboxilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] ácido acético N-[(S)-1-(3-trifluorometilfeni)etil]amida. O Exemplo 25N (38,5 mg, 0,057 mmol) foi hidrolisado para dar 35 mg (rendimento quantitativo) do Exemplo 34N como um sólido esbranquiçado; e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

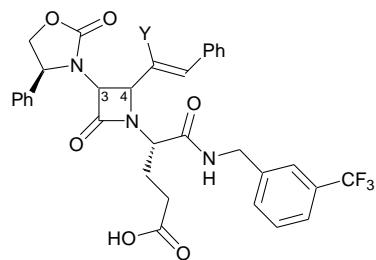
[000316] Exemplo 34O. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético. Exemplo 25O (97 mg, 0,18 mmol) foi dissolvido em metanol/tetra-hidrofuran (2,5 mL/2 mL) e reagiu com hidróxido de lítio (0,85 mL de uma solução 0,85 M em água; 0,72 mmol) por 6 horas à temperatura ambiente. A reação foi diluída com 15 mL de diclorometano e foi adicionado ácido clorídrico aquoso (1M) até o pH da camada aquosa atingir 5 (conforme medido pelo papel de pH padrão). A camada orgânica foi então separada e evaporada até à secura para dar 84 mg (89%) do Exemplo 34O como um sólido esbranquiçado, e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000317] Exemplo 34P. 2(S)-(terc-Butoxicarbonil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético. O Exemplo 25P (200 mg, 0,39 mmol) foi hidrolisado de acordo com o método utilizado para o Exemplo 34O para dar 155 mg (88%) do Exemplo 34P como um sólido esbranquiçado; e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

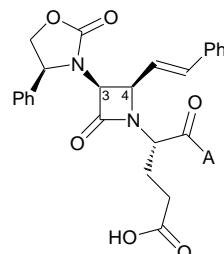
[000318] Exemplo 34Q. 2(R)-(2-(3-trifluorometilbenzil)amino-1-ilcarbonil)etyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4 (R)-(2-estiril) azetidin-2-on-1-il]ácido acético. O Exemplo 25Q (150 mg, 0,24 mmol) foi hidrolisado de acordo com o método utilizado para o Exemplo 34O para dar 143 mg (97%) do Exemplo 34Q como um sólido esbranquiçado, e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000319] Exemplo 34R. 2(R)-(terc-butoxicarbonilmetyl)-2-[3(RS)-2-tienilmetyl] -4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. A imina preparada a partir de 290 mg (0,84 mmol) de éster β -t-butílico D-aspártico α -(3-trifluorometil)benzilamida e cinamaldeído foi combinada com cloreto de 2-tiofeno-acetil para dar 42 mg (8%) do Exemplo 34R após purificação por cromatografia em coluna flash (70:30 hexanos/acetato de etila) e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

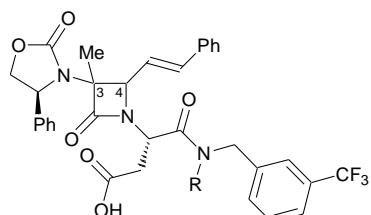
[000320] Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento:



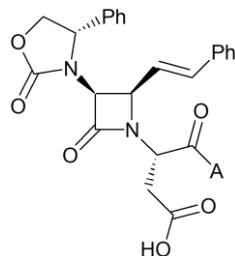
Exemplo	Y	C(3)-C(4) Estereoquímica
34S	F	(3S,4R)
34T	F	não determinado
34U	Br	não determinado



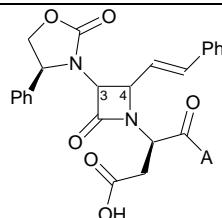
Exemplo	A
34V	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamida
34W	1-fenil-ciclopentilamida



Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	R
34X	(3S,4R)	Me
34Y	não determinado	H

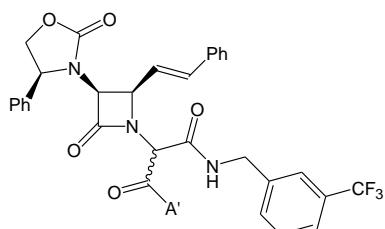


Exemplo	A
34Z	1-fenil-ciclopent-1-ilamino
34AA	(R)-1-feniletil-1-amino



Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	A
34AB	(3S,4R)	α,α -dimetilbenzilamino
34AC	não determinado	N-metil-3-CF ₃ -benzilamino
34AD	não determinado	(R)- α -metilbenzilamino
34AE	(3S,4R)	(R)- α ,N-dimetilbenzilamino

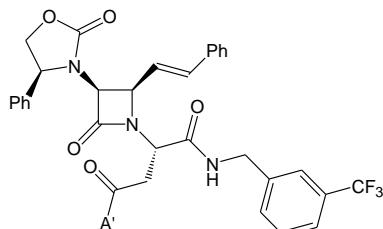
[000321] Os exemplos 36-42A, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 27 e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela amina apropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ¹H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
36	2-(piperidinil)etilamino
37	4-(piperidinil)piperidinil
38	4-(2-feniletil)piperazinil

Exemplo	A'
39	1-benzilpiperidin-4-ilamino
40	4-butilpiperazinil
41	4-isopropilpiperazinil
42	4-ciclohexilpiperazinil
42A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil

[000322] Os Exemplos 43-86A, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 28 e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



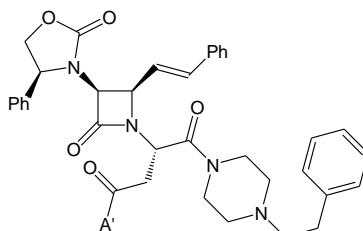
Exemplo	A'
43	2-(piperidinil)etilamino
44	4-(piperidinil)piperidinil
45	4-(feniletil)piperazinil
46	fur-2-ilmetilamino
47	4-(pirrolidinil)piperazinil
48	4-(3-trifluorometilfenil)piperazinil
49	4-(benziloxicarbonil)piperazinil
50	4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazinil
51	4-benzilpiperazinil
52	4-(3,4-metilenodioxibenzil)piperazinil
53	4-fenilpiperazinil
54	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazinil
55	4-etilpiperazinil
56	2-(dimetilamino)etilamino

Exemplo	A'
57	4-(pirrolidinilcarbonilmethyl)piperazinil
58	4-(1-methylpiperidin-4-il)piperazinil
59	4-butylpiperazinil
60	4-isopropylpiperazinil
61	4-pyridylmethylamino
62	3-(dimethylamino)propylamino
63	1-benzylpiperidin-4-ilamino
64	N-benzyl-2-(dimethylamino)ethylamino
65	3-pyridylmethylamino
66	4-(cyclohexyl)piperazinil
67	4-(2-cyclohexylethyl)piperazinil
68	4-[2-(morpholin-4-il)ethyl]piperazinil
69	4-(4-tert-butylbenzyl)piperazinil
70	4-[2-(piperidinil)ethyl]piperazinil
71	4-[3-(piperidinil)propyl]piperazinil
72	4-[2-(N,N-dipropylamino)ethyl]piperazinil
73	4-[3-(N,N-diethylamino)propyl]piperazinil
74	4-[2-(dimethylamino)ethyl]piperazinil
75	4-[3-(pirrolidinil)propyl]piperazinil
76	4-(cyclohexylmethyl)piperazinil
77	4-cyclopentylpiperazinil
78	4-[2-(pirrolidinil)ethyl]piperazinil
79	4-[2-(tien-2-il)ethyl]piperazinil
80	4-(3-fenylpropyl)piperazinil
81	4-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]piperazinil
82	4-benzyl-homopiperazinil
83	4-(bisphenylmethyl)piperazinil
84	3-(4-methylpiperazinil)propylamino
85	(+)-3(S)-1-benzylpirrolidin-3-ilamino
86	2-pyridylmethylamino

Exemplo	A'
86A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil
86B	N-óxido de 1-benzilpiperidin-4-ilamino

[000323] Exemplo 86B. Exemplo 63 (44 mg, 0,06 mmol) foi dissolvido em 4 mL de diclorometano e reagiu com ácido 3-cloroperoxibenzóico (12 mg, 0,07 mmol) até a reação estar completa, conforme avaliado por TLC (diclorometano 94%/metanol 6%, detecção por UV). A reação foi extinta com sulfito de sódio aquoso, a camada de diclorometano foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 5% e água destilada. A evaporação da camada de diclorometano deu o Exemplo 86B como um sólido esbranquiçado (35 mg, 78%) e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

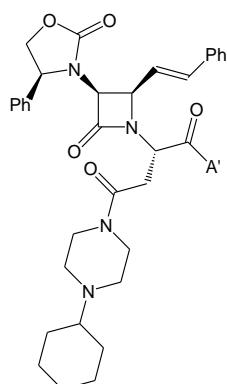
[000324] Os exemplos 121-132, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que monohidratado do éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 30 e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
121	3-trifluorometilbenzilamino
122	morfolin-4-ilamino
123	2-(dimetilamino)etilamino
124	3-(dimetilamino)propilamino
125	ciclohexilamino
126	piperidinil
127	2-metoxietilamino
128	isopropilamino
129	isobutilamino

Exemplo	A'
130	etilamino
131	dimetilamino
132	metilamino

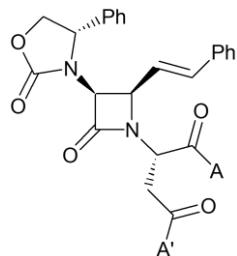
Os exemplos 132A-132B, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34I e 3- (trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
132A	(2,3-diclorobenzil)amino
132B	1-fenilciclo-hexilamino

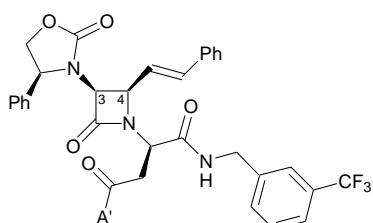
Exemplo 132C 2(S)-(terc-Butoxicarbonilmetyl)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidina-2-on-1-yl] ácido acético N-(4-ciclo-hexil)piperazinamida. O Exemplo 132C foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34P e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 1-ciclo-hexil-piperazina. O Exemplo 132 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

Os compostos mostrados na tabela a seguir foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento.



Exemplo	A	A'
132D	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	4-(piperidinil)piperidinil
132E	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	1-benzilpiperidin-4-ilamino
132F	(R)-1-feniletil-1-amino	4-(piperidinil)piperidinil

Os exemplos 133-134G, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 32 e 3- (trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

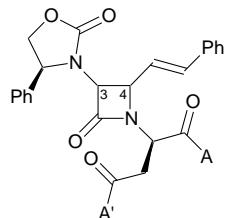


Exemplo	A'
133	4-(piperidinil)piperidinil
134	4-(2-feniletil)piperazinil
134A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil
134B	4-(pirrolidinil)piperazinil
134C	1-benzilpiperidin-4-ilamino
134D	(piridin-3-ilmetil)amino
134E	3-(dimetilamino)propilamino
134F	3-(S)-(1-benzilpirrolidin-3-il)amino
134G	4-[(piperidinil)metil]piperidinil
134H	N-óxido de 4-(piperidinil)piperidinil

Exemplo 134H. O Exemplo 134H foi preparado usando o procedimento do Exemplo 86B, exceto que o Exemplo 133 foi substituído pelo Exemplo 110. O Exemplo 134H foi obtido como um sólido esbranquiçado (48 mg, 94%) e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

Exemplo 134I. 2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carboximetil]-2-[3(S)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amido. O Exemplo 134I foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que monohidrato do éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 32A e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina, e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

Os compostos mostrados na tabela a seguir foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento.



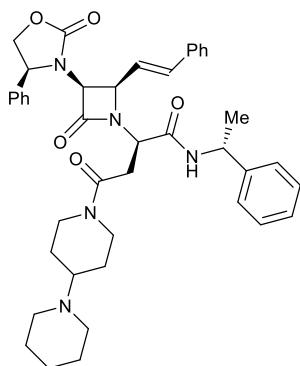
Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	A	A'
134J	(3S,4R)	α,α -dimetilbenzilamino	4-(piperidinil)piperidinil
134K	(3S,4R)	α,α -dimetilbenzilamino	1-benzilpiperidin-4-ilamino
134L	não determinado	N-metil-3-CF ₃ -benzilamino	4-(piperidinil)piperidinil
134M	(3S,4R)	N-metil-3-CF ₃ -benzilamino	3-(pirrolidinil)piperidinil
134N	não determinado	(R)- α -metilbenzilamino	4-(piperidinil)piperidinil
134O	(3S,4R)	(R)- α ,N-	4-(piperidinil)piperidinil

Exemplo	C(3)-C(4) Estereoquímica	A	A'
		dimetilbenzilamino	

[000325] Exemplo 222. 2(R)-[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il] ácido acético N-(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)carboxamida. O Exemplo 222 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monodrato do éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34B e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina; O Exemplo 222 exibiu um espectro ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000326] Exemplo 223. 2(R)-[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(S)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 223 foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34C e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina; O Exemplo 223 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

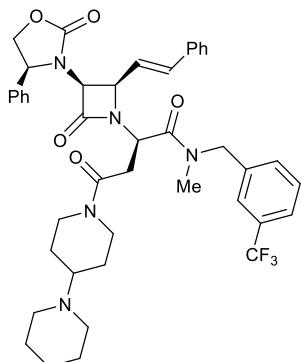
[000327] Exemplo 224.



2(R)-[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 224 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34D e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina; O Exemplo 223 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente

com a estrutura atribuída.

Exemplo 225.



2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 225 foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34E e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina; O Exemplo 223 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída; Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: C, 66,91; H, 6,27; N, 9,07; encontrado. C 66,68; H 6,25; N 9,01.

[000328] Exemplo 225 Sal clorídrico. O Exemplo 225 (212,5 mg) foi dissolvido em 30 mL de Et_2O . Borbulhou-se gás HCl seco através desta solução, resultando na rápida formação de um precipitado esbranquiçado. A adição de HCl foi descontinuada quando não se observou mais formação de precipitado (ca. 5 minutos). O sólido foi isolado por filtração por succão, lavado duas vezes com 15 mL de Et_2O seco e seco até 213,5 mg (rendimento de 96%) de um sólido esbranquiçado; Calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5$: C, 63,89; H, 6,11; N, 8,66; Cl, 4,39; encontrado. C, 63,41; H 5,85; N 8,60; Cl, 4,86.

[000329] Exemplo 225A. 2(R)-[[4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil]carbonilmetil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(S)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 225A foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34C e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 4-[2-(piperidinil)etil]piperidina. O Exemplo 225A exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura

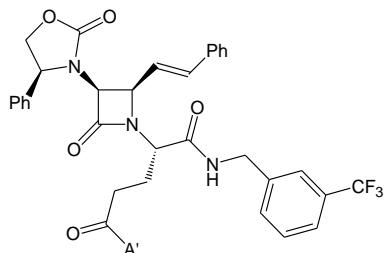
atribuída.

[000330] Exemplo 225B. 2(R)-[[4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)- α -metilbenzil]amida. O Exemplo 225B foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34D e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 4-[2-(piperidinil)etil]piperidina. O Exemplo 225B exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000331] Exemplo 225C. 2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)-1-(3-trifluorometilfeni)etil]amida. O Exemplo 225C foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34L e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina. O Exemplo 225C exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000332] Exemplo 225D. 2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(S)-1-(3-trifluorometilfenil)etil]amida. O Exemplo 225D foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34Ne a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4- (piperidinil) piperidina. O Exemplo 225D exibiu um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000333] Os exemplos 87-120E, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o mono-hidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 29 e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela amina apropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de 1 H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
87	2-(piperidinil)etilamino
88	4-(piperidinil)piperidinil
89	2-(pirid-2-il)etilamino
90	morfolin-4-ilamino
91	4-(pirrolidinil)piperazinil
92	4-(3-trifluorofenil)piperazinil
93	4-(benziloxicarbonil)piperazinil
94	4-[2-(2-hidroxiletoxi)etil]piperazinil
95	4-benzilpiperazinil
96	4-(3,4-metilenodioxibenzil)piperazinil
97	4-fenilpiperazinil
98	4-(3-fenilprop-2-enil)piperazinil
99	4-etilpiperazinil
100	2-(dimetilamino)etilamino
101	4-(pirrolidinilcarbonilmetyl)piperazinil
102	4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazinil
103	4-butilpiperazinil
104	4-isopropilpiperazinil
105	4-piridilmetylamino
106	3-(dimetilamino)propilamino
107	1-benzilpiperidin-4-ilamino
108	N-benzil-2-(dimetilamino)etilamino
109	3-piridilmetylamino
110	4-ciclohexilpiperazinil
111	4-(2-ciclo-hexiletil)piperazinil

Exemplo	A'
112	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazinil
113	4-(4-terc-butilbenzil)piperazinil
114	4-[2-(piperidinil)etil]piperazinil
115	4-[3-(piperidinil)propil]piperazinil
116	4-[2-(diisopropilamino)etil]piperazinil
117	4-[3-(dietilamino)propil]piperazinil
118	4-(2-dimetilaminoetil)piperazinil
119	4-[3-(pirrolidinil)propil]piperazinil
120	4-(ciclo-hexilmetil)piperazinil
120A	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil
120B	4-propil-piperazinil
120C	4-[N-(isopropil)acetamid-2-il] piperazinil
120D	3-benzil-hexa-hidro-(1H)-1,3-diazepinil
120E	4-(piperidinilmetil)piperidinil
120F	N-óxido de 4-ciclo-hexilpiperazinilo
120G	metoxi
120H	4-ciclohexilpiperazinil

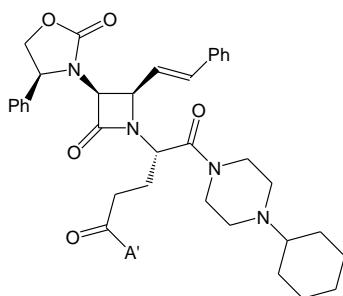
[000334] Exemplo 120F. O Exemplo 120F foi preparado usando o procedimento do Exemplo 86B, exceto que o Exemplo 63 foi substituído pelo Exemplo 110 para dar um sólido esbranquiçado (54,5 mg, 98%). O Exemplo 120F exibiu um espectro de ¹H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000335] Exemplo 120G. 2(S)-(Metoxicarboniletil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 120G foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34M e exibiu um espectro de ¹H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000336] Exemplo 35. 2(S)-[4-(2-feniletil)piperazinil-carboniletil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. Utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que

monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo ácido carboxílico do Exemplo 29 e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 4-(2-feniletil)piperazina, o composto do título foi preparado; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.21-2.23 (m, 1H); 2.25-2.45 (m, 6H); 2.52-2.63 (m, 3H); 2.72-2.82 (m, 2H); 3.42-3.48 (m, 2H); 3.52-3.58 (m, 1H); 4.13-4.18 (m, 1H); 4.26 (dd, $J=5.1$ Hz, $J=8.3$ Hz, 1H); 4.29 (d, $J=5.0$ Hz, 1H); 4.44 (dd, $J=6.0$ Hz, $J=15.0$ Hz, 1H); 4.54 (dd, $J=6.2$ Hz, $J=14.9$ Hz, 1H); 4.61-4.68 (m, 2H); 4.70-4.75 (m, 1H); 6.27 (dd, $J=9.6$ Hz, $J=15.8$ Hz, 1H); 6.73 (d, $J=15.8$ Hz, 1H); 7.16-7.60 (m, 19H); 8.07-8.12 (m, 1H); FAB $^+$ ($M+\text{H}$) $/z$ 794; Análise Elementar calculada para $\text{C}_{45}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: C, 68,08; H 5,84; N 8,82; encontrado: C, 67,94; H 5,90; N 8,64.

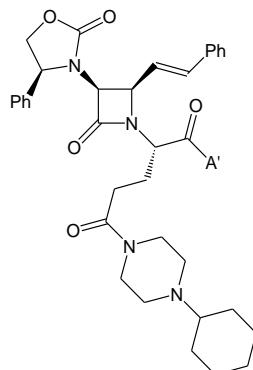
[000337] Os Exemplos 141-171, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34 e 3-(trifluorometil) benzilamina foi substituída pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
141	benzilamino
142	(2-metilbenzil)amino
143	(3-metilbenzil)amino
144	(4-metilbenzil)amino
145	(α -metilbenzil)amino
146	N-benzil-N-metilamino
147	N-benzil-N (<i>t</i> -butil)amino
148	N-benzil-N-butilamino
149	(3,5-dimetilbenzil)amino

Exemplo	A'
150	(2-feniletil)amino
151	dimetilamino
152	(3-trifluorometoxibenzil)amino
153	(3,4-diclorobenzil)amino
154	(3,5-diclorobenzil)amino
155	(2,5-diclorobenzil)amino
156	(2,3-diclorobenzil)amino
157	(2-fluoro-5-trifluorometilbenzil)amino
158	(4-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amino
159	(3-fluoro-5-trifluorometilbenzil)amino
160	(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amino
161	(4-cloro-3-trifluorometilbenzil)amino
162	indan-1-ilamino
163	4-(2-hidroxibenzimidazol-1-il)-piperidinil
164	3(S)-(tert-butilaminocarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-il
165	(3,3-dimetilbutil)amino
166	4-hidroxi-4-fenilpiperidinil
167	(ciclohexilmetyl)amino
168	(2-fenoxietil)amino
169	3,4-metilenodioxibenzilamino
170	4-benzilpiperidinil
171	(3-trifluorometilfenil)amino

[000338] Os Exemplos 172-221R, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34A e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela amina apropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

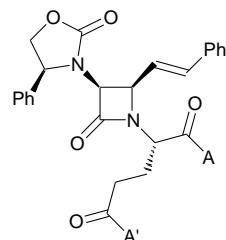


Exemplo	A'
172	(3-trifluorometoxibenzil)amino
173	(3,4-diclorobenzil)amino
174	(3,5-diclorobenzil)amino
175	(2,5-diclorobenzil)amino
176	(2,3-diclorobenzil)amino
177	(2-fluoro-5-trifluorometilbenzil)amino
178	(4-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amino
179	(3-fluoro-5-trifluorometilbenzil)amino
180	(2-fluoro-3-trifluorometilbenzil)amino
181	(4-cloro-3-trifluorometilbenzil)amino
182	(2-trifluorometilbenzil)amino
183	(3-metoxibenzil)amino
184	(3-fluorobenzil)amino
185	(3,5-difluorobenzil)amino
186	(3-cloro-4-fluorobenzil)amino
187	(3-clorobenzil)amino
188	[3,5-bis(trifluorometil)benzil]amino
189	(3-nitrobenzil)amino
190	(3-bromobenzil)amino
191	benzilamino
192	(2-metilbenzil)amino
193	(3-metilbenzil)amino
194	(4-metilbenzil)amino

Exemplo	A'
195	(α -metilbenzil)amino
196	(N-metilbenzil)amino
197	(N- <i>terc</i> -butilbenzil)amino
198	(N-butilbenzil)amino
199	(3,5-dimetilbenzil)amino
200	(2-feniletil)amino
201	(3,5-dimetoxibenzil)amino
202	(1R)-(3-metoxifenil)etilamino
203	(1S)-(3-metoxifenil)etilamino
204	(α , α -dimetilbenzil)amino
205	N-metil-N-(3-trifluorometilbenzil)amino
206	[(S)- α -metilbenzil]amino
207	(1-fenilcicloprop-1-il)amino
208	(piridin-2-ilmetil)amino
209	(piridin-3-ilmetil)amino
210	(piridin-4-ilmetil)amino
211	(fur-2-ilmetil)amino
212	[(5-metilfur-2-il)metil]amino
213	(tien-2-ilmetil)amino
214	[(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naft-1-il]amino
215	[(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naft-1-il]amino
216	(indan-1-il)amino
217	(1-fenilciclopent-1-il)amino
218	(α , α -dimetil-3,5-dimetoxibenzil)amino
219	(2,5-dimetoxibenzil)amino
220	(2-metoxibenzil)amino
221	(α , α ,2-trimetilbenzil)amino
221A	N-metil-3-Me-benzilamida
221B	N-metil-2,3-Cl-benzilamida
221C	N-metil-3-Cl-benzilamida

Exemplo	A'
221D	N-metil-3-Me-benzilamida
221E	N-metil-3,5-Cl-benzilamida
221F	(R)-1-(3-trifluorofenil)etilamida
221G	1-fenil-ciclo-hexilamida
221H	1-(2-fluorofenil)-ciclopentilamida
221I	1-(4-fluorofenil)-ciclopentilamida
221J	4-CF ₃ -benzilamida
221K	α-fenil-benzilamida
221L	3-fenil-benzilamida
221M	dibenzilamida
221N	1-naftaleno-metilamida
221O	1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolinamida
221P	indan-2-ilamina
221Q	α-(2-OH-etyl)benzilamida
221R	(S)-indan-1-ilamino

[000339] Os compostos mostrados na tabela a seguir foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento.



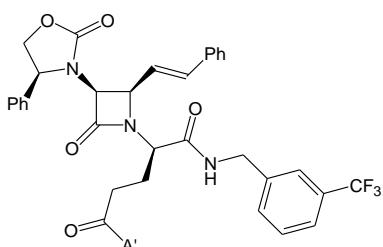
Exempl o	A	A'
221S	(R)-1-indanilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221T	(αR)-α-(t-butoxicarbonilmetil)benzilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221U	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(2-morfolinoetil)-piperazinil

221V	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	2-dimetilaminoetilamino
221W	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(2-feniletil)-homopiperazinil
221X	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	2-(1-piperidil)etilamino
221Y	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	(S)-2-(1-pirrolidinilmetil)pirrolidinil
221Z	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	2-(1-pirrolidinil)etilamino
221AA	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(1-piperidil)piperidinil
221AB	3-CF ₃ -benzilamino	4-n-butilpiperazinil
221AC	3-CF ₃ -benzilamino	4-etilpiperazinil
221AD	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	(R)-1-benzilpirrolidin-3-ilamino
221AE	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	quinuclidin-3-ilamino
221AF	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-metil-homopiperazinil
221AG	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	2-pirrolifenilamino
221AH	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	morfolin-4-iletilamino
221AI	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	(S) -1-etilpirrolidin-2-ilaminometil
221AJ	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	(R) -1-etilpirrolidin-2-ilaminometil
221AK	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	(S)-1-butoxicarbonilpirrolidin-3-ilamino

221AL	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	quinolin-3-ilamino
221AM	1-(3-fluorofenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AN	1-(4-clorofenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AO	1-(4-metoxifenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AP	1-(4-metilfenil)-ciclopropilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AQ	1-(4-clorofenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AS	1-(4-metilfenil)-ciclopentilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AT	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	3-(4-clorofenil)isoxazolin-5-ilamino
221AU	1-fenilciclopentilamino	4-1-(pirrolidil)piperidinil
221AV	indolinil	4-ciclohexilpiperazinil
221AW	5-indanilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AX	1-fenilciclopentilamino	4-[3-((R)-Boc-amino)-1-pirrolidil)piperidinil
221AY	4-indanilamino	4-ciclohexilpiperazinil
221AZ	1-fenilciclopentilamino	(3R)-4-(3-cloroamôniopirrolidinil)piperidinil
221BA	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(2-fluorofenil)piperazinil
221BB	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(3-clorofenil)piperazinil
221BC	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(4-fluorofenil)piperazinil
221BD	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-etilpiperazinil
221BE	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-fenilpiperazinil

221BF	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-benzilpiperazinil
221BG	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-metilpiperazinil
221BH	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(2-metoxifenil)piperazinil
221BI	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(3-OH-n-propil)piperazinil
221BJ	(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-1-naftilamino	4-(4-hidroxifenil)piperazinil

[000340] Os exemplos 135-140, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 33 e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

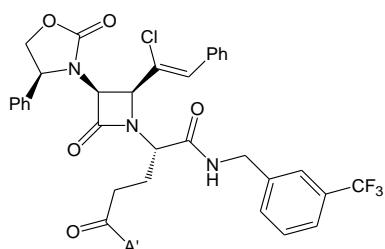


Exemplo	A'
135	4-(piperidinil)piperidinil
136	4-(2-feniletil)piperazinil
137	4-butilpiperazinil
138	4-isopropilpiperazinil
139	4-ciclohexilpiperazinil
140	4-(ciclo-hexilmetyl)piperazinil

[000341] Exemplo 140A. 2(R)-(2-(3-trifluorometilbenzil)amino-1-ilcarbonil)etil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4 (R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(4-ciclohexil)piperazinamida. O Exemplo 140A foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-

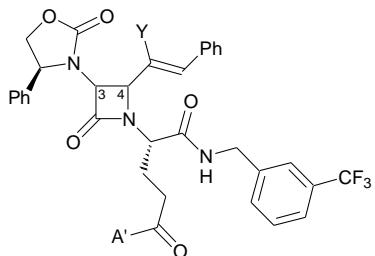
benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34Q e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 1-ciclo-hexil-piperazina, e exibiu um espectro ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000342] Os exemplos 226-230C, mostrados na tabela a seguir, foram preparados usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34F e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'
226	4-ciclohexilpiperazinil
227	4-(pirrolidinil)piperazinil
227A	4-[2-(2-hidroxietiloxi)etil]piperazinil
227B	4-benzilpiperazinil
227C	4-(3,4-metilendioxibenzil)piperazinil
228	4-etilpiperazinil
229	4-n-butilpiperazinil
230	4-isopropilpiperazinil
230A	1-benzilpiperidin-4-ilamino
230B	4-(2-ciclo-hexiletil)piperazinil
230C	4-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazinil

Os seguintes compostos foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento:



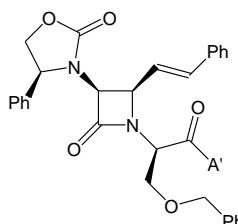
Exemplo	Y	C(3)-C(4) Estereoquímica	A'
230D	F	não determinado	4-n-butilpiperazinil
230E	F	não determinado	(R)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230F	F	não determinado	quinuclidin-3-ilamino
230G	F	(3S,4R)	(S)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230H	Cl	não determinado	(R)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230I	Cl	(3S,4R)	(R)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230J	Cl	(3S,4R)	(S)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230K	Cl	não determinado	(S)-1-benzilpirrolidin-3-amino
230L	Br	não determinado	4-n-butilpiperazinil
230M	Br	não determinado	4-etilpiperazinil

[000343] Exemplo 86C. 2(S)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonimetil]-2-[3(S)-(4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 86C foi preparado utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 28A e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina , e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000344] Exemplo 231. 2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidinil]carbonilmelil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2'-metoxiestir-2-yl)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 231 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que monohidrato do éster β -t-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34G e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil)piperidina, e exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

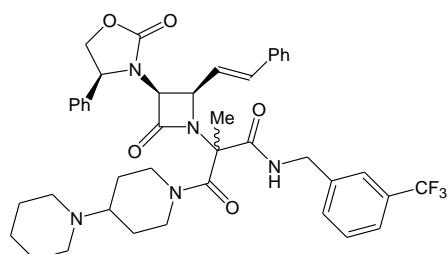
[000345] Os exemplos 232-233A, mostrados na tabela a seguir, foram preparados

usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo Exemplo 34H e 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituído pela aminapropriada; todos os exemplos listados exibiram um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.



Exemplo	A'	α
232	4-(piperidinil)piperidinil	D
232A	(3-trifluorobenzil)amino	D
232B	4-(3-trifluorometilfenil)piperazinil	D ou L
232C	4-(3-trifluorometilfenil)piperazinil	D ou L
232D	4-ciclohexilpiperazinil	DL
232E	4-(piperidinilmetyl)piperidinil	D
233	4-[2-(piperidinil)etil]piperidinil	D
233A	4-[(1-piperidil)metyl]piperidinamida	D

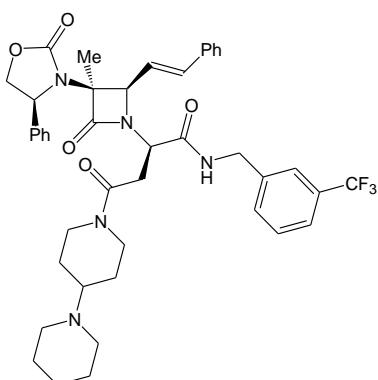
[000346] Exemplo 234. (2RS)-[4-(piperidinil)piperidinil-carbonil]-2-metil-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida.



[000347] O Exemplo 37 (50 mg, 0,067 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL) foi tratado sequencialmente com hidreto de sódio (4 mg, 0,168 mmol) e iodeto de metila (6 μL , 0,094 mmol) a -78°C. A mistura resultante foi aquecida lentamente até à temperatura ambiente e evaporada. O resíduo resultante foi particionado entre

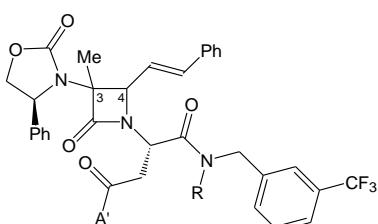
diclorometano e água e a camada orgânica foi evaporada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel (95:5 clorofórmio/metanol) para dar 28 mg (55%) do composto do título como um sólido esbranquiçado; MS (ES⁺): m/z=757 (M⁺).

[000348] Exemplo 234A. 4-(Piperidinil)-piperidinil 3(R)-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-3-metil-4(R)-(styr-2-yl)azetidin-2-on-1-il]-3-[3-trifluorometil)fenilmethylaminocarbonil]ácido propanoico.



[000349] Utilizando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -t-butílico ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo ácido carboxílico do Exemplo 34J e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil) piperidina, o composto do título foi preparado com rendimento quantitativo; MS (m + H)⁺ 772.

[000350] Os compostos mostrados na tabela a seguir foram preparados de acordo com os processos descritos neste documento.



C(3)-C(4) Estereoquímica	R	A'
(3S,4R)	H	4-(piperidinil)piperidinil
(3S,4R)	Me	4-(piperidinil)piperidinil
não determinado	H	4-(piperidinil)piperidinil

[000351] Exemplo 235. 2 (S)- [[(1-Benzilpiperidin-4-il) amino]carbonilmetil] -2-[3(S)-

(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2fenileti-1-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 235 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 8, exceto que o éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -(3-trifluorometil) benzilamida foi substituído pelo Exemplo 63 (50 mg, 0,064 mmol) para dar 40 mg (80%) do Exemplo 235 como um sólido esbranquiçado; O Exemplo 235 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000352] Exemplo 236. (2S)-[(4-ciclohexilpiperazinil)carboniletil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenileti-1-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 236 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 8, exceto que o éster β -*t*-butílico do ácido α N-benziloxicarbonil-L-aspártico-(3-trifluorometil) benzilamida foi substituído pelo Exemplo 110 (50 mg, 0,065 mmol) para dar 42 mg (84%) do Exemplo 236 como um sólido esbranquiçado; O Exemplo 236 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000353] Exemplo 236A. (2S)-[(4-ciclohexilpiperazinil)carboniletil]-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-fenyletil-1-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-[(R)-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-il]amida. O Exemplo 236A foi preparado usando o procedimento do Exemplo 8, exceto que o éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-L-aspártico α -(3-trifluorometil) benzilamida foi substituído pelo Exemplo 215 (76 mg, 0,10 mmol) para dar 69 mg (90%) do Exemplo 236A como um sólido esbranquiçado. O Exemplo 236A exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000354] Exemplo 237. 2(R)-[[4-(Piperidinil)piperidini]carbonilmetyl]-2-[3(S)-(4(S)-fenyloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(propen-1-il)azetidin-2-on-1-il]ácido acético N-(3-trifluorometilbenzil)amida. O Exemplo 237 foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico mono-hidratado foi substituído pelo Exemplo 34K e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída pela 4-(piperidinil) piperidina. O Exemplo 237 exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura atribuída.

[000355] Exemplo 238. (2S)-(Benziltiometil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-estiril)azetidin-2-on-1 N-[4-[2-(piperid-1-il)etyl]piperidin-1-il]amida. Este

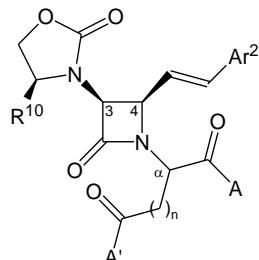
Exemplo foi preparado usando o procedimento do Exemplo 6, exceto que o monohidrato de éster β -*t*-butílico do ácido N-benziloxicarbonil-D-aspártico foi substituído pelo análogo de citocina protegido por benzil co-representativo, e a 3-(trifluorometil)benzilamina foi substituída por 4-[2-(piperid-1-il)etil]piperidina.

[000356] Etapa 1. N-*t*Butiloxicarbonil-(S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinenamida. N-*t*Butiloxicarbonil-(S)-Benzil-N-(*t*butiloxicarbonil)-D-cisteína (0,289 g, 0,93 mmole) e 4-[2-(1-piperidil)etil]piperidina (0,192 g, 0,98 mmole) em diclorometano (20 mL) deu 0,454 g (rendimento quantitativo) do Exemplo X como um sólido esbranquiçado. ^1H NMR (CDCl_3) 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).

[000357] Etapa 2. (S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinenamida, dicloridrato. N-*t*Butiloxicarbonil-(S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinenamida (0,453 g, 0,93 mmole) foi reagida durante a noite com cloreto de acetila (0,78 mL, 13,80 mmole) em metanol anidro (15 mL). O composto do título foi obtido como um sólido esbranquiçado por evaporação da mistura de reação até a secura (0,417 g, 97%). ^1H NMR (CD_3OD) 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).

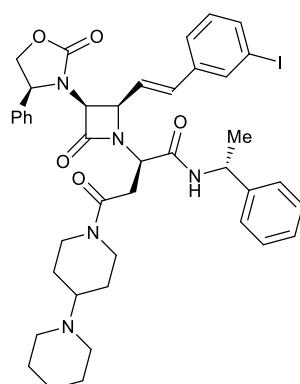
[000358] Etapa 3. Usando os procedimentos gerais descritos neste documento, a imina preparada a partir de (S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinenamida, dicloridrato (0,417 g, 0,90 mmole) e cinamaldeído, na presença de trietilamina (0,26 mL, 1,87 mmole), foi combinado com cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il) acetil (Exemplo 1) para dar 0,484 g (76%) do Exemplo 238 como um sólido esbranquiçado após recristalização a partir de diclorometano/hexanos. ^1H NMR (CDCl_3) 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).

[000359] Os seguintes compostos são descritos



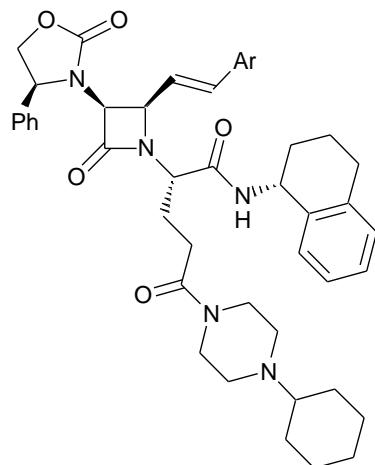
Exemplo	R ¹⁰	Ar ²	n	α	A	A'
239	Ph.	Ph	2	L	1-Ph-ciclopentilamino	4-etilpiperazin-1-ilo
240	Ph.	Ph.	2	L	1-Ph-ciclopentilamino	4-benzilpiperazin-1-ilo
241	Ph.	Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclopentilpiperazin-1-ilo
242	Ph	3-MeO-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
243	Ph	3-Cl-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
244	Ph	3-Cl-Ph	2	L	1-fenil-ciclopent-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
245	Ph	3-F-Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
246	Ph	3-CF ₃ -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
247	Ph	3-Cl-Ph	1	D	N-methyl-3-CF ₃ -benzilamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo

248	Ph	3-CN- Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
249	Ph	3-NO ₂ - Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
250	Ph	2-Cl- Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
251	3-Cl- Ph	3-Cl- Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-hexilpiperazin-1-ilo
252	Ph	3,5-Cl ₂ -Ph	2	L	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclohexilpiperazin-1-il
253	Ph	Ph	1	L	(S)-1-Ph-etylamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo
256	3-Cl- Ph	Ph	1	D	(R)-1-Ph-etylamino	4-(1-piperidil)piperidin-1-ilo



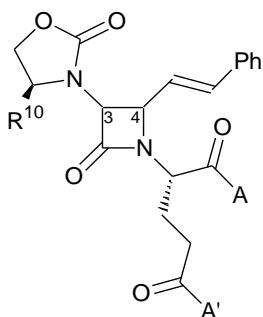
Exemplo 266 (AVN576)

Os seguintes compostos são descritos



Exemplo	Ar
257	benzotiofen-7-ilo
254	fur-2-ila
255	tien-2-ilo

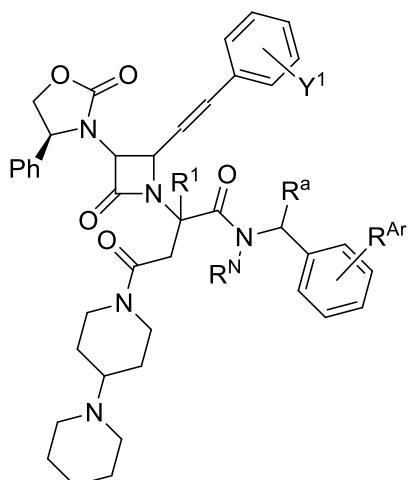
Os seguintes compostos são descritos



Exempl o	R¹⁰	Estereoquímica	A	A'
258	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-ciclo-heptilpiperazin-1-ilo
259	Ph	(3S,4R)	(R)-1,2,3,4-tetra-hidronaft-1-ilamino	4-(tetra-hidrofuran-4-il)piperazin-1-il
260	Ph	(3R,4S)	3-CF₃-benzilamino	4-ciclohexilpiperazin-1-il
261	Ph	(3S,4R)	4-fenilpiperazin-1-ilo	3-F-5-CF₃ -benzilamino
262	Ph	(3S,4R)	4-(2-ciclo-	3-F-5-CF₃-b-benzilamino

			hexiletil)piperazin-1-ilo	
263	Ph	(3S,4R)	4-(pirid-2-il)piperazin-1-il	3-F-5-CF ₃ -benzilamino
264	Ph	(3S,4R)	4-(2-tien-2-iletil)piperazin-1-ilo	3-F-5-CF ₃ -benzilamino
265	3-Cl-Ph	(3S,4R)	(R)-α-metilbenzilamino	4-ciclohexilpiperazin-1-il

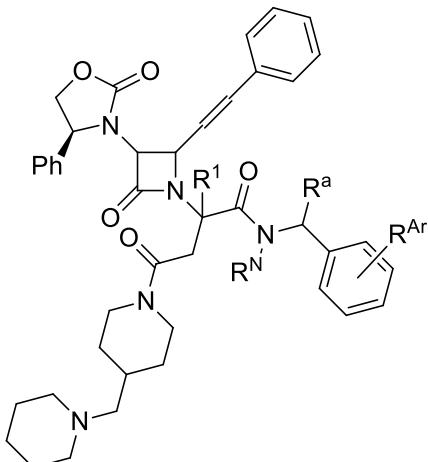
Os seguintes compostos são descritos



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

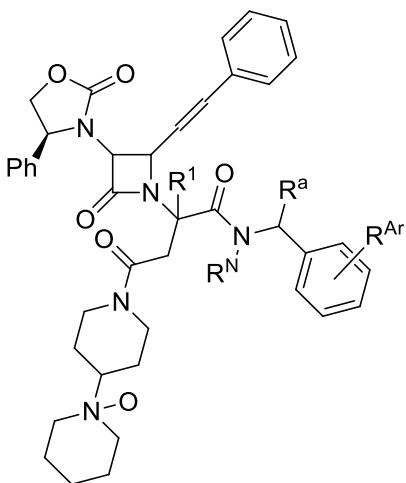
Exemplo	γ^1	R^N	R^a	R^{Ar}
617	3-Br	Me	H	3-CF ₃

Os seguintes compostos são descritos



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

Os seguintes compostos são descritos



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

A tabela a seguir ilustra compostos selecionados adicionalmente

caracterizados por análise espectral de massa usando FAB⁺ para observar o íon parental (M + H)⁺ correspondente.

Example	(m+H) ⁺ /z
37	744
38	766
39	766
40	718
41	704
42	744
42A	772
44	758
63	780
85	766
86A	786
86C	758
88	772
91	759
95	780
96	824
104	732
110	772
111	800
112	803
120	786
120A	800
120B	732
120E	788
132B	758
133	758
134A	786
134C	780

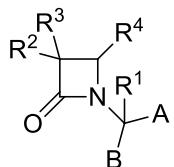
Example	(m+H) ⁺ /z
187	738
188	840
189	749
190	782
191	704
192	718
193	718
199	732
200	718
201	764
202	748
203	748
205	786
206	718
207	730
208	705
209	705
210	705
211	694
212	708
213	710
214	744
215	744
216	7530
217	758
218	792
219	764
220	734

Example	(m+H) ^{+/z}
134H	772
136	794
137	746
138	732
139	772
174	772
175	772
176	772
177	790
179	790
180	790
182	772
183	734
184	722
185	740
186	756

Example	(m+H) ^{+/z}
221	746
222	776
224	704
225	772
226	806
227	792
228	752
229	780
230	766
231	788
232	663
233	691
234	758
235	782
236	774

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar uma lesão cerebral em um animal hospedeiro, o método **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar ao animal hospedeiro uma composição compreendendo um ou mais antagonistas seletivos do receptor de vasopressina V_{1a}, em que um ou mais antagonistas são selecionados dentre compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que
A é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida;
B é um ácido carboxílico, um éster ou uma amida; ou B é um álcool ou tiol, ou um derivado deste;

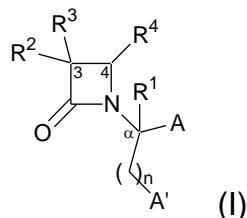
R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;
R² é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, alquiltio, halo, haloalquil, ciano, formil, alquilcarbonil ou um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R^{8'} e -NR⁸(COR⁹); onde R⁸ e R^{8'} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído, ou arilalquil opcionalmente substituído; ou R⁸ e R^{8'} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio para formar um grupo heterociclico; e onde R⁹ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil opcionalmente substituído e R⁸R^{8'}N-(C₁-C₄ alquil);

R³ é um grupo amino, amido, acilamido ou ureido, que é opcionalmente substituído; ou R³ é um grupo heterociclico contendo nitrogênio ligado a um átomo de nitrogênio; e

R⁴ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilcarbonil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, aril-haloalquil opcionalmente substituído, arilalcoxialquil opcionalmente substituído, arilalquenil opcionalmente substituído, aril-haloalquenil opcionalmente substituído ou arilalquinil opcionalmente substituído.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que

um ou mais dos antagonistas são selecionados dentre compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que

A e A' são, cada um, independentemente selecionados dentre $-CO_2H$, ou um derivado de éster ou de amida destes;

n é um número inteiro selecionado entre 0 a cerca de 3;

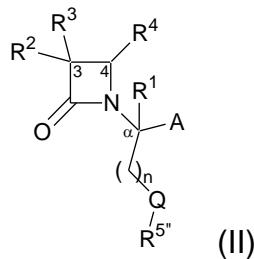
R¹ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquil;

R² é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcoxi, alquitio, halo, haloalquil, ciano, formil, alquilcarbonil, ou um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste em $-CO_2R^8$, $-CONR^8R^{8'}$ e $-NR^8(COR^9)$; onde R⁸ e R^{8'} são, cada um, independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril opcionalmente substituído, ou um arilalquil opcionalmente substituído; ou R⁸ e R^{8'} são tomados em conjunto com o átomo de nitrogênio ligado para formar um heterociclo; e onde R⁹ é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroarilalquil opcionalmente substituído e $R^8R^{8'}N-(C_1-C_4\text{ alquil})$;

R³ é um grupo amino, amido, acilamido ou ureido, que é opcionalmente substituído; ou R³ é um grupo heterociclico contendo nitrogênio ligado a um átomo de nitrogênio; e

R⁴ é alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, alquilcarbonil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, aril-haloalquil opcionalmente substituído, arilalcoxialquil opcionalmente substituído, arilalquenil opcionalmente substituído, aril-haloalquenil opcionalmente substituído ou arilalquinil opcionalmente substituído.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que um ou mais dos antagonistas são selecionados dentre compostos da fórmula:



e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, em que

A é $-CO_2H$, ou um derivado de éster ou amida deste;

Q é oxigênio; ou Q é enxofre ou dissulfureto, ou um derivado oxidado deste;

n é um número inteiro dentre 1 a 3;

R¹, R², R³ e R⁴ são conforme definidos na fórmula I; e

R^{5''} é selecionado dentre hidrogênio, alquil, cicloalquil, alcoxialquil, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclíl opcionalmente substituído ou heterocicliclalquil opcionalmente substituído e aminoalquil opcionalmente substituído.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que um ou ambos de A e A' são um amido monossubstituído da fórmula C(O)NHX-, onde X é selecionado dentre alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclíl, heterociclicl-(C₁-C₄ alquil), R⁶R⁷N- e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil), onde cada heterociclíl é independentemente selecionado.

5. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que um ou ambos de A e A' são um amido dissustituído da fórmula C(O)NR¹⁴X-, onde R¹⁴ é selecionado dentre hidroxi, alquil, aloxicarbonil e benzil; e X é selecionado dentre alquil, cicloalquil, alcoxialquil, aril opcionalmente substituído, arilalquil opcionalmente substituído, heterociclíl-(C₁-C₄ alquil), R⁶R⁷N- e R⁶R⁷N-(C₂-C₄ alquil), onde cada heterociclíl é independentemente selecionado.

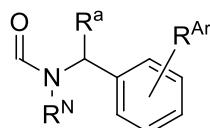
6. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que um ou ambos de A e A' são uma amida de um heterocíclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído independentemente selecionado, ligado a um nitrogênio.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o heterocíclo contendo nitrogênio é selecionado independentemente dentre pirrolidinil, pirrolidinonil, piperidinil, piperidinonil, piperazinil, homopiperazinil, triazolidinil, triazinil, oxazolidinil, isoxazolidinil, tiazolidinil, isotiazolidinil, 1,2-oxazinil,

1,3-oxazinil, morfolinil, oxadiazolidinil, tiadiazolidinil e 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-2-il; cada um dos quais é opcionalmente substituído.

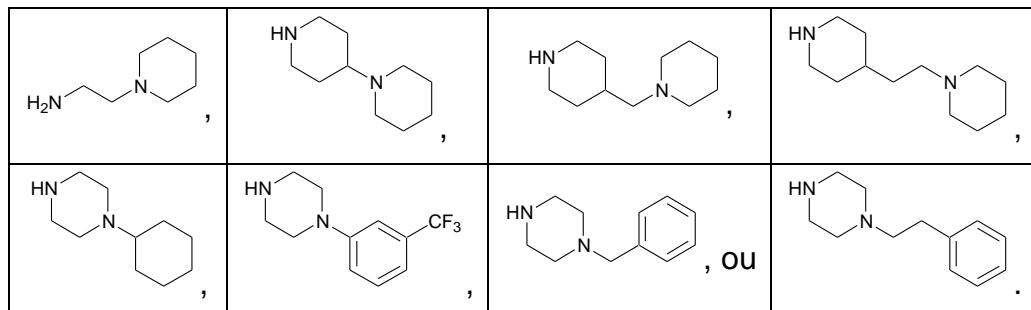
8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que as substituições opcionais são independentemente selecionadas dentre R¹⁰, R¹², R⁶R⁷N- e R⁶R⁷N-(C₁-C₄ alquil).

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que A é da fórmula



onde R^N é hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído ou um grupo formador de pró-droga de amida; R^a hidrogênio ou alquil opcionalmente substituído; e R^{Ar} é hidrogênio ou um ou mais substituintes de aril.

10. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que um ou ambos de A e A' são uma amida de uma piperidina ou piperazina substituída da fórmula:



11. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que Q é oxigênio ou enxofre.

12. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que R^{5'} é arilalquil opcionalmente substituído.

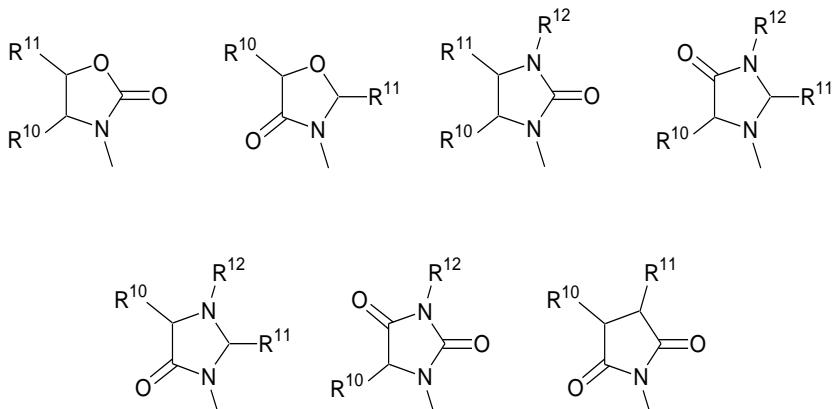
13. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que n é 1 ou 2.

14. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que R² é hidrogênio ou alquil.

15. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que R¹ é hidrogênio.

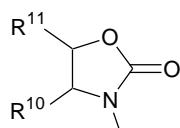
16. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato

de que R³ é das fórmulas:



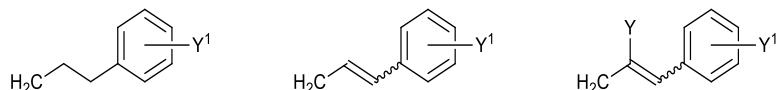
em que R¹⁰, R¹¹ e R¹² são conforme definidos neste documento.

17. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que R³ é da fórmula:



em que R¹⁰ e R¹¹ são conforme definidos neste documento.

18. Método, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **caracterizado** pelo fato de que R⁴ é das fórmulas:



em que Y é um grupo extrator de elétrons e Y¹ é hidrogênio ou um ou mais substituintes de aril.

19. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um composto é selecionado dentre o grupo que consiste em AVN228, AVN246, AVN251, AVN296 e AVN576 e combinações destes.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 ou 19, **caracterizado** pelo fato de que a lesão cerebral é lesão cerebral traumática (TCE), incluindo TBI de blastos, TBI leve repetido (rmTBI), edema cerebral, encefalopatia traumática crônica (CTE), hemorragia subaracnoidea, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico, concussão e quedas.

21. Composição farmacêutica adaptada para o tratamento de uma lesão cerebral em um animal hospedeiro, a composição **caracterizada** pelo fato de que comprehende um ou mais compostos, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 12 ou 19 e, opcionalmente, um ou mais carreadores, diluentes ou adjuvantes ou uma combinação destes.

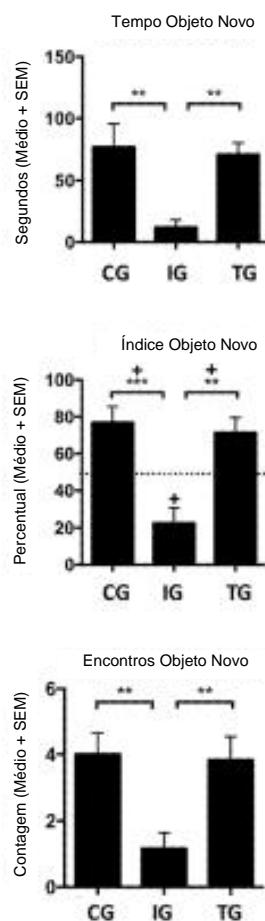


FIG. 1

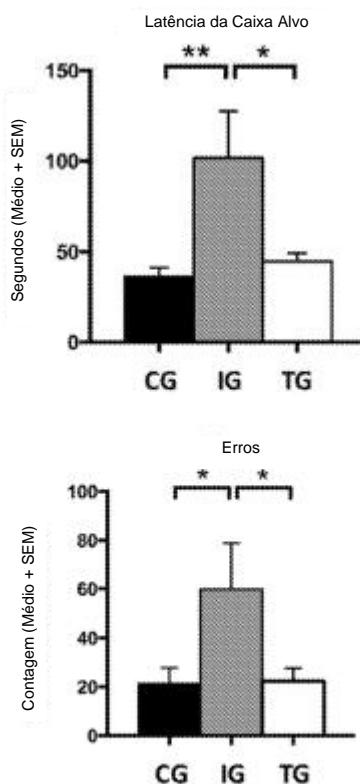


FIG. 2A

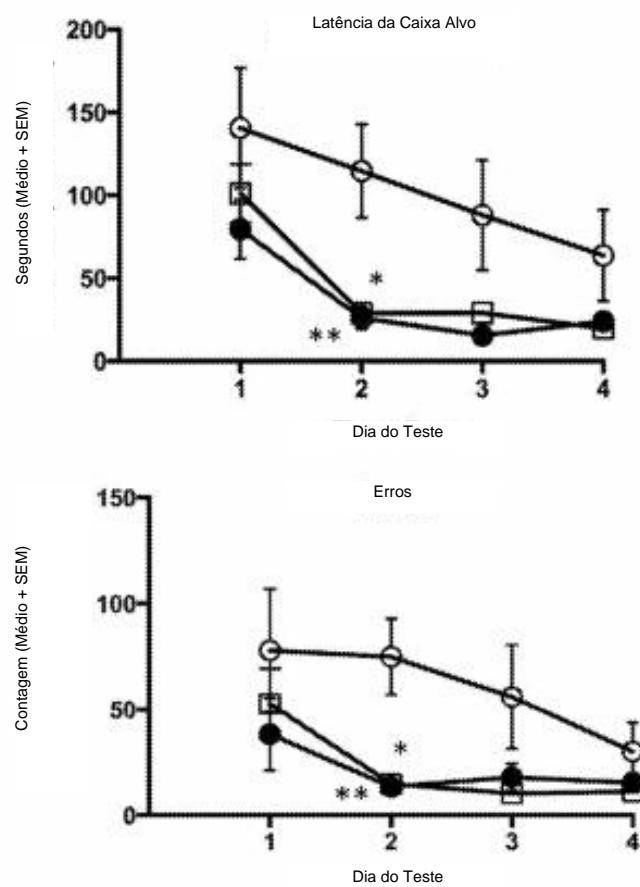


FIG. 2B

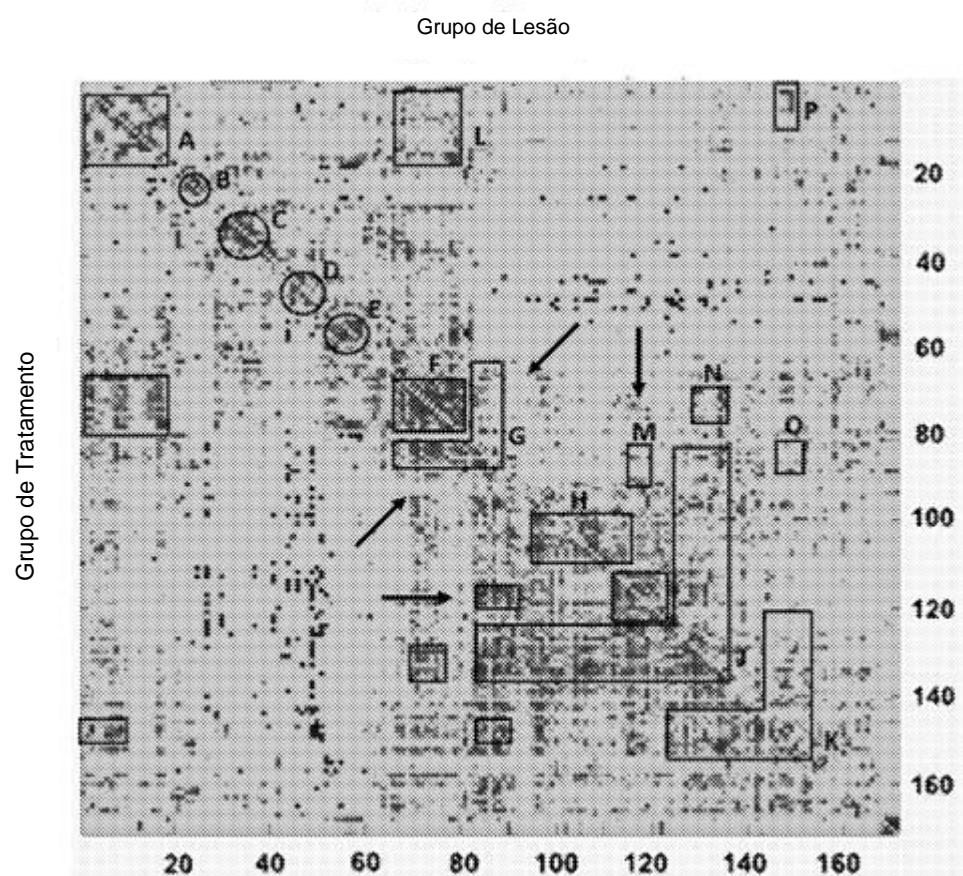


FIG. 3

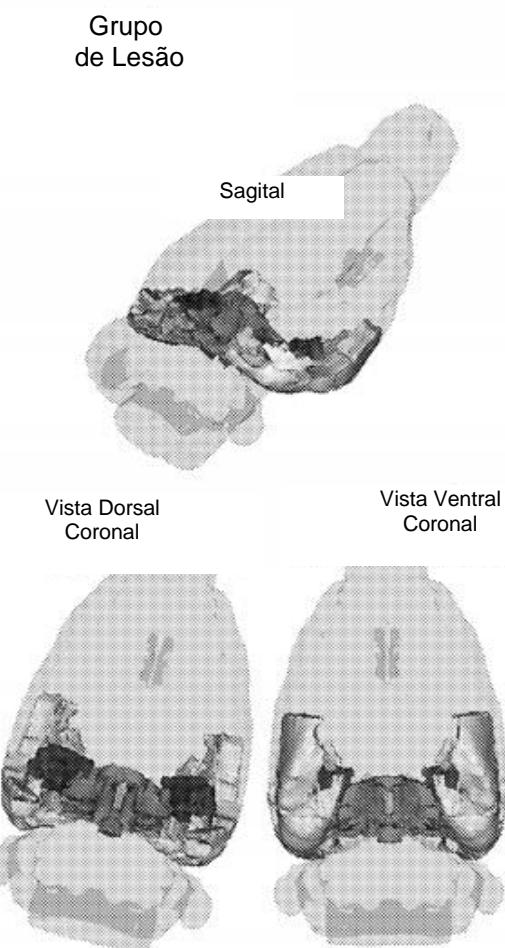


FIG. 4A

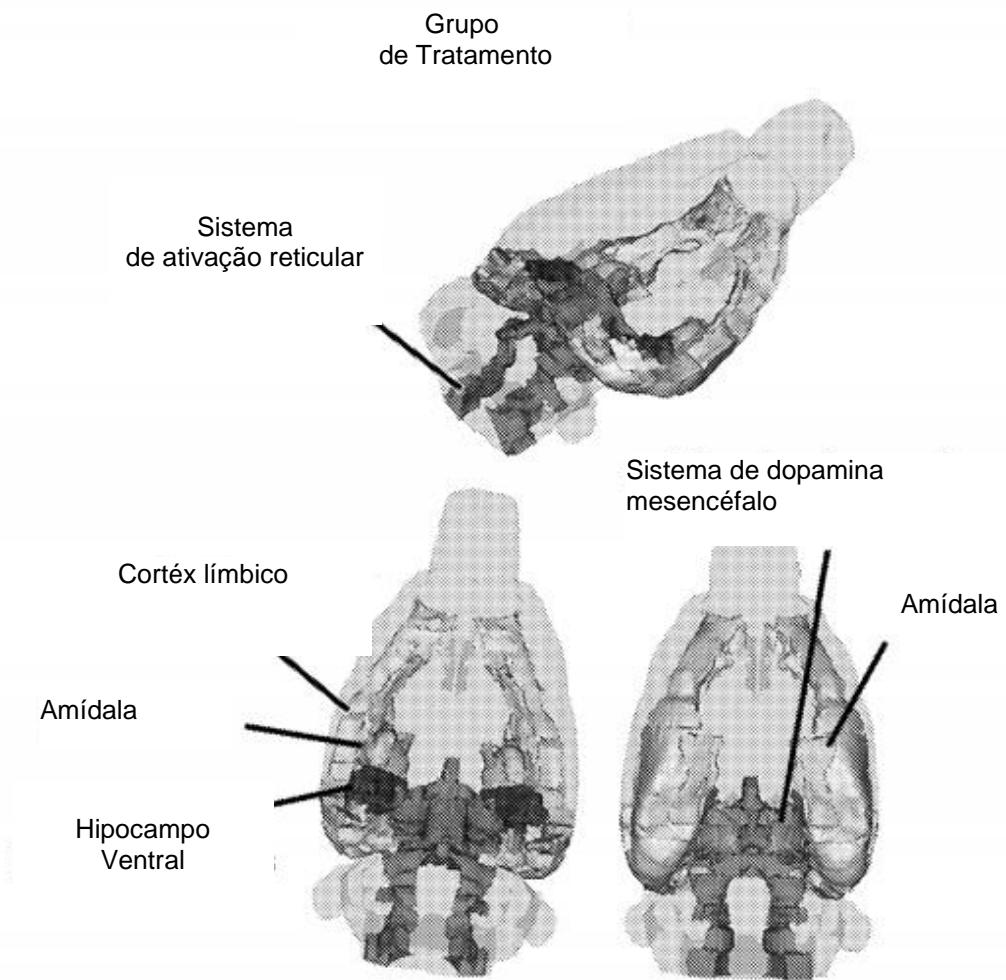


FIG. 4B

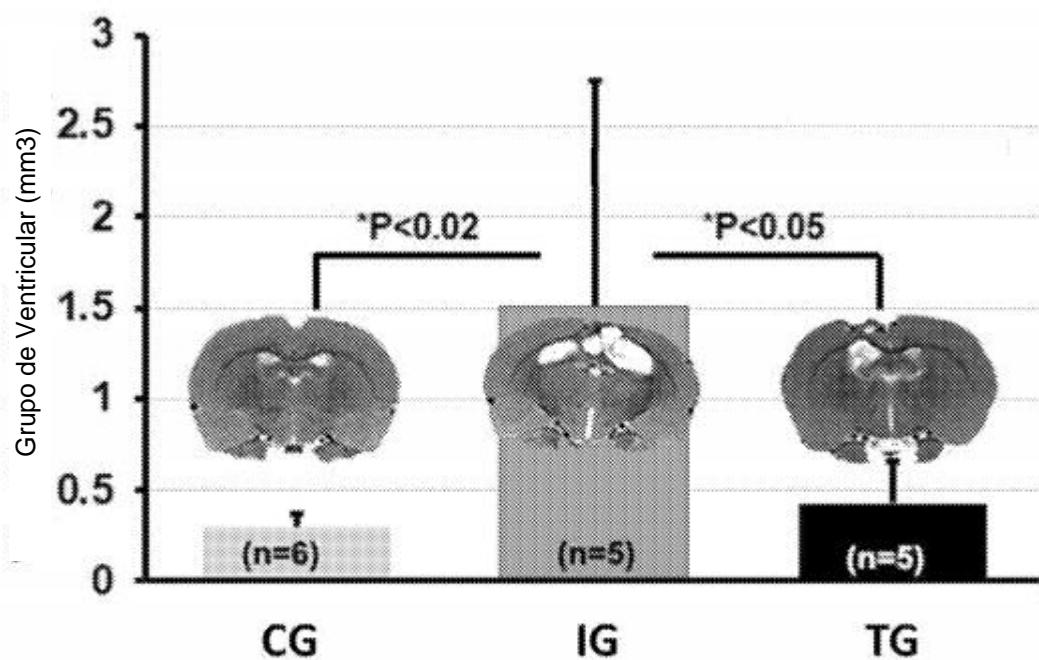


FIG. 5

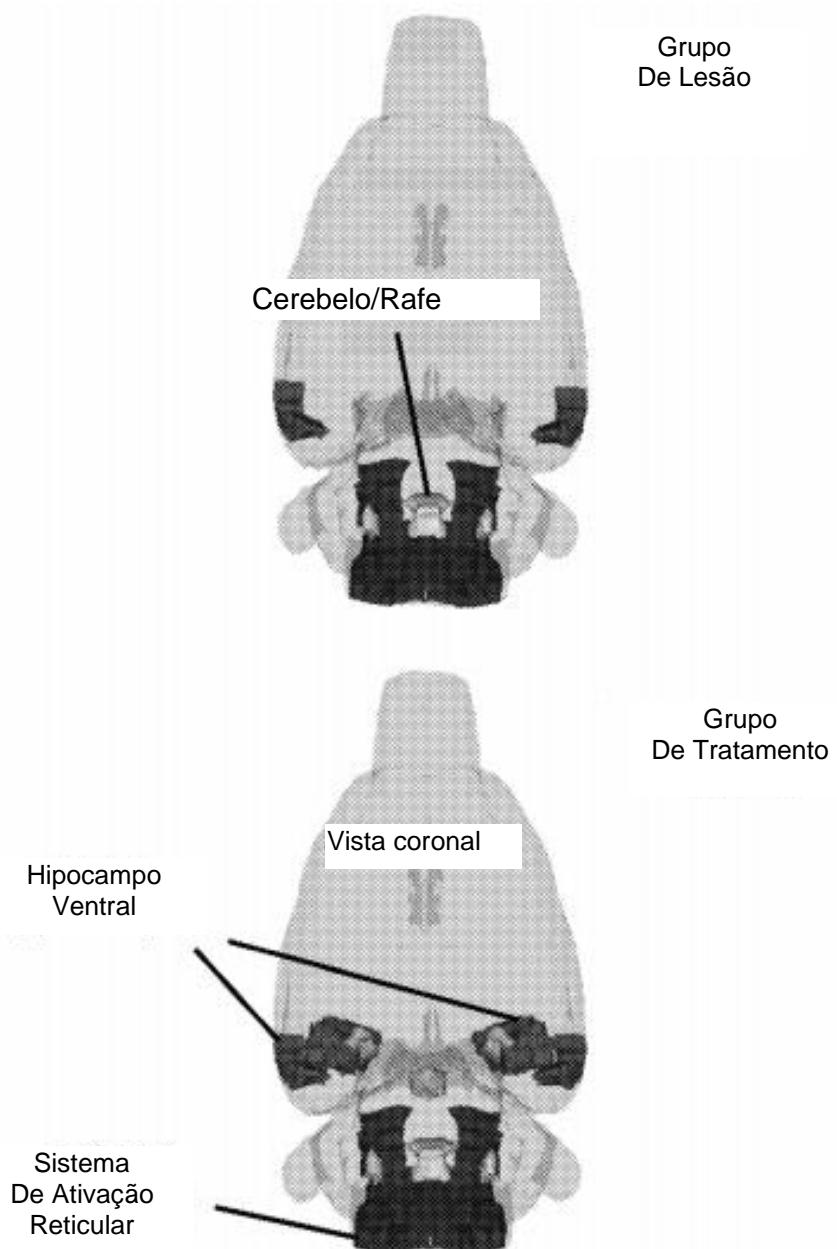


FIG. 6

RESUMO

COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE LESÃO CEREBRAL

Os compostos e composições, métodos e usos destes são descritos neste documento para o tratamento de lesões cerebrais.