

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613664-8 A2**

(22) Data de Depósito: 18/07/2006
(43) Data da Publicação: 25/01/2011
(RPI 2090)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/04
C07D 413/14
A61K 31/422
A61P 25/00

(54) Título: **ANTAGONISTAS DE BETA-LACTAMIL
FENILALANINA, CISTEÍNA E SERINA
VASOPRESSINA**

(30) Prioridade Unionista: 19/07/2005 US 60/700.673

(73) Titular(es): AZEVAN PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): Gary A. Koppel, Marvin J. Miller

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006027703 de 18/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/011878 de 25/01/2007

(57) Resumo: ANTAGONISTAS DE BETA-LACTAMIL FENILALANINA, CISTEÍNA E SERINA VASOPRESSINA São descritos ácidos 2-(azetidin-2-on-1-ii) alcoxilalquilalcanóicos e ácidos 2-(azetidin-2-on-1-ii) arilalquilalcanóicos substituídos e seus análogos e derivados. São também descritos métodos para usar os compostos descritos e composições farmacêuticas destes, para tratar estados da doença responsivos ao antagonismo de um ou mais receptores de vasopressina.

"ANTAGONISTA DE 3-LACTAMIL FENILALANINA, CISTEÍNA
E SERINA VASOPRESSINA"

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. §
5 119(e) do pedido de patente provisório U.S. com No. de Série
60/700,673, depositado em 19 de julho de 2005, a totalidade
da descrição da qual está incorporada aqui através de
referência.

CAMPO TÉCNICO

10 A presente invenção se refere a análogos de ácido
2-(azetidin-2-on-1-il)-alcanóico substituído de aminoácidos.
Em particular, a invenção se refere a tais análogos de ácido
alcanóico de análogos de fenilalanina, cisteína,
homocisteína e homoserina e derivados destes. A presente
15 invenção da mesma forma se refere a métodos para tratar
mamíferos em necessidade de alívio de estados da doença
associados com e responsivos ao antagonismo dos receptores
de vasopressina V_{1a} , V_{1b} e V_2 .

ANTECEDENTE

20 Vasopressina de arginina (AVP) é um neuropeptídeo
neuro-hipofisário produzido no hipotálamo, e está envolvido
em muitos processos biológicos no sistema circulatório, no
sistema nervoso periférico (PNS), e no sistema nervoso
central (CNS). Em particular, AVP age como um
25 neurotransmissor no cérebro. Vários subtipos de receptor de
vasopressina farmacologicamente significantes, incluindo
vasopressina V_{1a} , V_{1b} , e V_2 , foram identificados. Tais
receptores de vasopressina estão envolvidos em vários

estados da doença psiquiátrica, psicológica e de comportamento incluindo depressão, ansiedade, transtornos afetivos, e estresse, como também mediação de nan opióide de tolerância à dor. Receptores de vasopressina também estão
5 envolvidos em vários processos metabólicos incluindo homeostasia de metabolismo de água, função renal, mediação de função cardiovascular, e regulamento de temperatura em mamíferos.

Por exemplo, AVP desempenha um papel importante no
10 começo da depressão, um dos mais comuns dos sérios transtornos do CNS. Entre os alvos potenciais para tratar depressão está o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (eixo HPA), o qual é perturbado em muitos pacientes deprimidos, como também em transtornos afetivos relacionados à estresse
15 (veja, Scott e Dinan, 1998; Serradiel-Le Gal e outros, 2002, as descrições das quais estão aqui incorporadas através de referência). Normalização da função do eixo HPA parece ser um pré-requisito para remissão sustentada de sintomas depressivos quando o medicamento é utilizado (veja,
20 Steckler, e outros, 1999, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência).

Um dos sinais de depressão principal é um nível elevado de cortisol e ACTH associado com desregulação do eixo HPA (veja, Owens e Nemeroff, 1993; Plotsky e outros,
25 1998, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência). Hormônio liberador de corticotropina (CRH) e vasopressina de arginina (AVP) são os dois secretagogos de ACTH principais, e estudos pré-clínicos

e clínicos recentes mostram que AVP é importante na mediação de liberação de ACTH durante o estresse psicológico crônico (veja, Scott e Dinan, 1997, 1998, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência). AVP é feita
5 em neurônios localizados ao núcleo paraventricular do hipotálamo, e a ativação destes neurônios causa a liberação de AVP na circulação de portal da eminência mediana. Porém, a resposta de cortisol ao estresse psicológico parece ser regulada por AVP, mas não por CRH em voluntários humanos
10 saudáveis ansiosos (veja, Boudarene e outros, 1999, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência). Estresse psicológico crônico acompanhado por desregulação do eixo HPA pode contribuir para a etiologia de transtornos afetivos. Foi constatado que muitos pacientes
15 com depressão maior mostra níveis elevados de AVP que declina quando a doença mental melhora (veja, van Londen e outros, 1997 & 2000, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência).

AVP também é transportada para o pituitário
20 anterior onde pode estimular a liberação de ACTH através da interação com um receptor de V_{1b} nas membranas de célula de corticotrofos. Por exemplo, os ratos seletivamente criados para comportamento relacionado à ansiedade alta mostra desregulação neste eixo HPA. O tratamento com um
25 antagonista de receptor de V_{1b} pode abolir a secreção de ACTH estimulada por CRH, demonstrando uma troca no regulamento de ACTH a partir de CRH para AVP (veja, Keck e outros, 1999, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de

referência). A presença de receptores de V_{1b} em várias regiões do CNS de rato e CNS de camundongo foi da mesma forma demonstrada. Acredita-se, portanto, que antagonistas de V_{1b} que penetram o CNS podem ter maior potencial terapêutico para transtornos afetivos relacionados ao estresse. Atualmente, não há nenhum antagonista de vasopressina que seja capaz de cruzar a barreira hematoencefálica (Serradeil-Le Gal e outros 2002). Há da mesma forma evidência clínica e pré-clínica que a vasopressina, agindo através de um receptor de V_{1b} , contribui para um subtipo de depressão maior associado com estresse crônico e desregulação do eixo HPA (veja, Boudarene e outros, 1999; Griebel e outros, 2002; Scott e Dinan, 1997, 1998, as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência).

Foi relatado que doenças cardiovasculares são responsáveis pela causa maior de hospitalizações em indivíduos com 65 anos de idade e mais velhos. Foi demonstrado que AVP contribui para a fisiopatologia e progresso de cardiopatia, incluindo insuficiência cardíaca congestiva (veja, Schrier & Abraham "Hormones and hemodynamics in heart failure, "N. Engl. J. Med. 341:577-585 (1999); Thibonnier "Vasopressin receptor antagonists in heart failure," Curr. Op. Pharmacology 3:683-687 (2003); Lee e outros, "Vasopressin: A new target for the treatment of heart failure," Am. Heart J. 146:9-18 (2003), as descrições dos quais estão aqui incorporadas por referência). Além disso, a fisiologia coordenada dos

sistemas renal/cardiovascular contribui para o desempenho cardíaco normal e homeostasia. Desse modo, AVP também desempenha um papel importante no equilíbrio eletrolítico e água, regulamento de volume de sangue, tônus do músculo liso vascular e metabolismo e contratilidade cardíaca. Cada um destes é o fator principal que afeta o desempenho do coração e sua capacidade de encontrar as demandas do corpo. AVP afeta todos estes fatores, em particular através de ativação dos receptores de V_{1a} e V_2 . Receptores de vasopressina V_{1a} estão localizados no músculo liso vascular e cardiomiócitos, promovendo a síntese de proteína de célula miocárdica e vasoconstrição e crescimento, respectivamente. Receptores de vasopressina V_2 são localizados nos ductos coletores de néfrons na reabsorção de água livre promotora de rim. Pequenas mudanças na osmolaridade de plasma são sentidas através de receptores no hipotálamo, que regula a liberação neurosegregativo de AVP a partir da glândula pituitária. Com estimulação osmótica, níveis de AVP de plasma podem elevar-se a partir de um nível basal de 3-4 pg/ml a 9-10 pg/ml. Estas mudanças modestas no nível de neuro-hormônio de AVP, de comum acordo com o sistema de renina-angiotensina-aldosterona, regulam a água do dia-a-dia e equilíbrio de eletrólito em indivíduos saudáveis.

Entretanto, foi relatado que o papel de AVP na fisiologia cardiovascular de indivíduos saudáveis é mínimo, e para essas pessoas, doses suprafisiológicas de neuro-hormônio são necessárias para afetar a pressão sanguínea, contratilidade cardíaca e fluxo de sangue coronário. Ao

contrário, AVP desempenha um papel substantivo em pacientes com insuficiência cardíaca. Por exemplo, foi observado que níveis de plasma basal de AVP são elevados em pacientes com insuficiência cardíaca quando comparados aos controles saudáveis, particularmente aqueles que da mesma forma apresentam-se com hiponatremia (veja, Goldsmith, "Congestive heart failure: potencial role of arginine vasopressin antagonists in the therapy of heart failure," *Congest. Heart Fail.* 8:251-6 (2002); Schrier e Ecker, (2001), as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência). Além disso, a diurese de água prejudicada nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (CHF) que leva ao volume de sangue aumentado, hiponatremia, edema, e ganho de peso, está anexada a AVP. Com insuficiência cardíaca, elevações na AVP de plasma leva à resistência vascular periférica aumentada e pressão de cunha capilar pulmonar enquanto reduzindo o rendimento cardíaca e volume do acidente vascular. Além disso, evidência adicional sugere que AVP contribui para a característica de miocárdio hipertrófico do coração com lesão (veja, Nakamura e outros, "Hypertrophic growth of cultured neonatal rat heart cells mediated by vasopressin V_{1a} receptor," *Eur J Pharmacol* 391:39-48 (2000); Bird e outros, "Significant reduction in cardiac fibrosis and hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with a V_{1a} receptor antagonist," (resumo) *Circulation* 104:186 (2001), as descrições dos quais estão aqui incorporadas através de referência), e estudos celulares/moleculares demonstraram que da mesma forma ativa

uma cascata sinalizadora que promove a fibrose miocárdica tipicamente vista com progresso da doença.

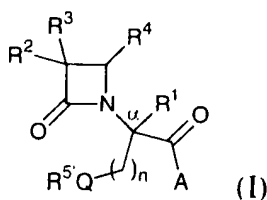
Modificação estrutural de vasopressina forneceu vários agonistas de vasopressina (veja, Sawyer, Pharmacol. Reviews, 13:255 (1961)). Além disso, vários antagonistas de peptídeo de vasopressina potentes e seletivos foram descritos (veja, Lazslo e outros, Pharmacological Reviews, 43:73-108 (1991); Mah e Hofbauer, Drugs of the Future, 12:1055-1070 (1987); Manning e Sawyer, Trends in Neuroscience, 7:8-9 (1984)). Além disso, novas classes estruturais de antagonistas de vasopressina de não peptídila (veja, Yamamura e outros, Science, 275:572-574 (1991); Serradiel-Le Gal e outros, Journal of Clinical Investigation, 92:224-231 (1993); Serradiel-Le Gal e outros, Biochemical Pharmacology, 47(4):633-641 (1994)). Finalmente, a classe estrutural geral de ésteres de ácido 2-(azetidin-2-on-1-il)acético substituídos e amidas são conhecidas como intermediários sintéticos para a preparação de antibióticos de β -lactam (veja, Patente U.S. No. 4.751.299).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi descoberto que certos compostos dentro da classe geral de ácidos 2-(azetidin-2-em-1-il)alcanóicos substituídos e derivados destes são antagonistas de receptores de vasopressina, inclusive receptores de vasopressina V_{1a} , V_{1b} e V_2 . Descritos aqui estão análogos de ácido alcanóico 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína, e homosserina, e

análogos, homólogos e derivados destes. Também aqui descritas estão composições farmacêuticas que incluem quantidades terapeuticamente eficazes dos compostos de ácido alcanóico aqui descritos para tratar doenças e distúrbios que são responsivos ao antagonismo de um ou mais receptores de vasopressina, tais como receptores de V_{1a} , V_{1b} ou V_2 . Além disso, métodos úteis para tratar doenças e estados de doença que estão associados com disfunção de vasopressina, e que são responsivos ao antagonismo de um receptor de vasopressina, tais como receptores de V_{1a} , V_{1b} ou V_2 , ou uma combinação destes, em um mamífero são descritos. Além disso, processos para preparar análogos de ácido alcanóico 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homoserina, e vários análogos e derivados destes são descritos.

Em uma modalidade ilustrativa da invenção, compostos de fórmula 20 (I) são descrito:



em que:

Q é oxigênio, enxofre, ou enxofre oxidado, incluindo -S(O)- e -SO₂-;

n é 1 ou 2;

A é R₅O-, amino monossubstituído, amino

dissubstituído, ou um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído anexado a um nitrogênio;

R^1 é hidrogênio ou alquila C1-C6;

R^2 é hidrogênio, alquila, inclusive alquila C₁-C₆,
 5 alquenila, inclusive alquenila C₂-C₆, tal como vinila, alila, e similares, alquinila, inclusive alquinila C₂-C₆, tal como etinila, propinila, e similares, alcóxi, inclusive alcóxi C₁-C₄, alquiltio, inclusive alquiltio C₁-C₄, halo, haloalquila, tal como trifluorometila, trifluorocloroetila,
 10 e similares, ciano, formila, alquilcarbonila, inclusive alquilcarbonila C₁-C₃, alcoxicarbonila, ou um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R^{8'}, e -NR⁸(COR⁹);

R^3 é um grupo amino, amido, acilamido ou ureído,
 15 que é opcionalmente substituído; ou R^3 é um grupo heterociclila contendo nitrogênio anexado a um átomo de nitrogênio;

R^4 é alquila, inclusive alquila C₁-C₆, alquenila, inclusive alquenila C₂-C₆, alquinila, inclusive alquinila
 20 C₂-C₆, cicloalquila, inclusive cicloalquila C₃-C₈, cicloalquenila, inclusive cicloalquenila C₃-C₉, tais como limonenila, pinenila, e similares, alquilcarbonila, inclusive alquilcarbonila C₁-C₃, opcionalmente arila substituída, arilalquila opcionalmente substituída,
 25 inclusive aril(alquila C₁-C₄), arilaloalquila opcionalmente substituída, arilalcoxialquila opcionalmente substituída, arilalquenila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquenila C₂-C₄), arilaloalquenila opcionalmente

substituída, ou arilalquinila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquinila C₂-C₄);

R⁵ é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, inclusive alquila C₁-C₆, cicloalquila, inclusive
 5 cicloalquila C₃-C₈, alcóxialquila, incluindo (alcóxi C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄), arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C₁-C₄), heterociclila, heterociclil(alquila C₁-C₄), e R⁶R⁷N-(alquila C₂-C₄), onde heterociclila está independentemente em cada ocorrência
 10 selecionada a partir de tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila ou quinuclidinila; onde a dita morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila ou quinuclidinila é opcionalmente N-substituída com alquila
 15 C₁-C₄ ou opcionalmente aril(alquila C₁-C₄) substituída;

R⁵ é selecionado a partir do grupo que consiste em -SR, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₈, (alcóxi C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄), arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C₁-C₄),
 20 heterociclila, heterociclil(alquila C₁-C₄), e R⁶R⁷N-(alquila C₂-C₄); onde heterociclila está independentemente em cada ocorrência selecionada a partir de tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila ou quinuclidinila; onde a dita morfolinila,
 25 pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila ou quinuclidinila é opcionalmente N-substituída com alquila C₁-C₄ ou aril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída;

R⁶ é hidrogênio ou alquila, inclusive alquila

C_1-C_6 , e R^7 é alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4); ou R^6 e R^7
 5 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo, tais como pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila e homopiperazinila; onde a dita piperazinila ou homopiperazinila é opcionalmente N-substituída com R^{13} ;

10 $R^{6'}$ é hidrogênio ou alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , e $R^{7'}$ é alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , opcionalmente arila substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4); ou $R^{6'}$ e $R^{7'}$ é tomados
 15 juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo, tais como pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila e homopiperazinila; onde a dita piperazinila ou homopiperazinila é opcionalmente N-substituída com R^{13} ;

20 R^8 e $R^{8'}$ são cada qual independentemente selecionado em cada exemplo a partir de hidrogênio, alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída, inclusive
 25 aril(alquila C_1-C_4); ou R^8 e $R^{8'}$ são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo, tais como pirrolidinila opcionalmente substituída, piperidinila, morfolinila, piperazinila e homopiperazinila;

R^9 é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , alcoxialquila, inclusive (alcóxi C_1-C_4)-(alquila C_1-C_4), arila opcionalmente substituída, 5 arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4), heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, inclusive heteroaril(alquila C_1-C_4) e $R^8R^{8'}N$ -(alquila C_1-C_4);

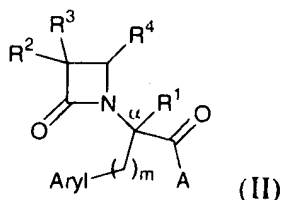
R^{13} e $R^{13'}$ são cada qual independentemente 10 selecionado a partir de hidrogênio, alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , alcoxycarbonila, inclusive alcoxycarbonila C_1-C_4 , ariloxycarbonila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4) 15 e ariloila opcionalmente substituída;

R^{15} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , (alcóxi C_1-C_4)-(alquila C_1-C_4), aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente-substituída, $Y'-$, $Y'-$ (alquila C_1-C_4) e $R^6R^{7'}N$ -(alquila C_2-C_4); e

20 hidrato, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes;

contanto que quando Q for oxigênio, n seja 2 e $R^{5'}$ não seja $-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$ ou $-SO_2R^{15}$.

Em outra modalidade ilustrativa da invenção, 25 compostos de fórmula (II) são descritos:



em que:

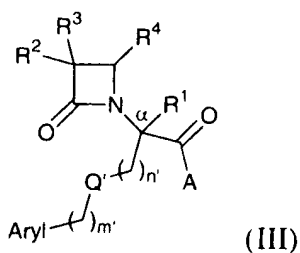
Arila é um grupo aromático monocíclico ou policíclico opcionalmente substituído;

m é 1, 2, 3 ou 4; e

5 A, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definido na fórmula (I); e

hidrato, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Em outra modalidade ilustrativa da invenção,
10 compostos de fórmula (III) são descritos:



em que:

Arila é um grupo aromático monocíclico ou policíclico opcionalmente substituído;

Q' é oxigênio, enxofre, ou $-CH_2-$;

15 n' é 0, 1 ou 2;

m' é 0, 1 ou 2; e

A, R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definido na fórmula (I); e

hidrato, solvatos e sais farmaceuticamente
20 aceitáveis destes;

contanto que quando Q' for oxigênio, n' seja 2; e quando Q for enxofre, n' seja 1 ou 2.

Em um aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é oxigênio e n é 2. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é enxofre e n é 1 ou 2. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é enxofre, n é 1 e R^{5'} é alquila ou arilalquila opcionalmente substituída. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é enxofre, n é 2 e R^{5'} é alquila ou arilalquila opcionalmente substituída.

Em um aspecto dos compostos de fórmulas (II) e (III), Arila é fenila opcionalmente substituída, inclusive fenila, alquifenila, hidroxifenila, alcoxifenila, halofenila, cianofenila e similares; piridinila opcionalmente substituída, inclusive 2-, 3- e 4-piridinila, alquil 2-, 3- e 4-piridinila, halo 2-, 3- e 4-piridinila e similares; e naftila opcionalmente substituída, inclusive 2- e 3-naftila, alquilnaftila, hidroxinaftila, alcoxinaftila, halonaftila e similares.

Deve ser entendido que vários aspectos das fórmulas aqui descritas podem ser selecionados em muitas combinações. Ilustrativamente, para quaisquer dos compostos de fórmulas (I), (II) ou (III), são selecionados compostos onde R² é hidrogênio, R⁴ é um arilalquenila e A é um amino monossubstituído, um amino dissusbtituído, ou um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído. Em variações, compostos são selecionados, onde R² é hidrogênio ou metila, R⁴ é uma arilalquila e A é um amino monossubstituído, um amino dissusbtituído ou um heterociclo

contendo nitrogênio opcionalmente substituído. Em outra combinação ilustrativa para compostos de fórmulas (I) e (III), R^2 é hidrogênio, R^4 é uma arilalquila e Q ou Q' é enxofre. Em variações, A é um amino monossubstituído, um
5 amino dissustituído ou um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído e n ou n' é 1. Em outras variações, R^1 é hidrogênio e em ainda outras variações, R^4 é mais especificamente feniletênica opcionalmente substituída. Também dever ser entendido que tais variações podem ser
10 também combinadas para definir subgrupos de compostos selecionados a partir da invenção aqui descrita.

Em outra modalidade, composições farmacêuticas são aqui descritas, onde as composições farmacêuticas incluem um ou mais dos compostos aqui descritos, incluindo porém não
15 limitado aos compostos de fórmulas (I), (II) ou (III), e/ou análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homoserina e derivados e análogos destes aqui descritos e combinações destes. Os análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de
20 fenilalanina, cisteína, homocisteína e homoserina e derivados e análogos destes, incluem compostos de fórmulas (I), (II) ou (III). As composições farmacêuticas aqui descritas também incluem um ou mais portadores, diluentes e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Em um
25 aspecto ilustrativo, composições farmacêuticas são descritas, as quais exibem atividade oral e/ou biodisponibilidade oral. Em outro aspecto ilustrativo, composições farmacêuticas são descritas, as quais permitem

os análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homosserina, e derivados e análogos destes para cruzar a barreira hematoencefálica.

5 Em outra modalidade, métodos para tratar estados de doença responsivo ao antagonismo de um receptor de vasopressina V_{1a} , V_{1b} e/ou V_2 , em um mamífero em necessidade de tal tratamento são descritos. Os métodos compreendem a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade
10 farmaceuticamente eficaz de um ou mais dos compostos aqui descritos, incluindo, porém não limitado aos compostos de fórmulas (I), (II) ou (III), e/ou análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homosserina e derivados e análogos destes aqui descritos, e
15 combinações destes. Em outra modalidade, os métodos compreendem a etapa de administrar ao mamífero uma composição que contém uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um ou mais análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e
20 homosserina e derivados e análogos destes aqui descritos e um portador, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Estados de doença ilustrativos, os quais são responsivos ao antagonismo de um ou mais dos receptores de
25 vasopressina V_{1a} , V_{1b} e/ou V_2 , e tratáveis pelos métodos aqui descritos, incluem várias doenças mentais relacionadas ao estresse, depressão, ansiedade, distúrbios afetivos, doença obsessivo-compulsiva, impulsividade, distúrbios agressivos e

similares; doenças que afetam homeostasia de água, função renal, inibição da renovação de fosfatidilinositol, regulação de temperatura e similares; doenças associadas com náusea, êmese e dor; e várias doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca congestiva inclusive, distúrbios ou condições associadas com agregação plaquetária, e similares. Além disso, métodos para tratar outros estados de doença e condições tratáveis por, por exemplo, antagonismo de receptor de oxitocina, antagonismo de receptor de taquicina, antagonismo de receptor de neurocinina 1, antagonismo de receptor de neurocinina 2, e similares são aqui descritos, onde o método inclui a etapa de administrar a um paciente em necessidade de alívio de um tal estado de doença ou condição, uma quantidade eficaz de um ou mais análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homoserina e derivados e análogos destes aqui descritos, inclusive os compostos de fórmulas (I), (II) ou (III); ou o método inclui a etapa de administrar a um paciente em necessidade de alívio de uma tal condição ou estado de doença, uma composição aqui descrita, onde a composição inclui uma quantidade eficaz de um ou mais análogos 2-(azetidin-2-em-1-il)-substituídos de fenilalanina, cisteína, homocisteína e homoserina e derivados e análogos destes aqui descritos, inclusive os compostos de fórmulas (I), (II) ou (III) e um portador, diluente e/ou excipiente farmacologicamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

A FIG. 1 mostra afinidade de ligação de V_{1b} humana ($K_i = 0,07$ nM) do Exemplo 9B através de um ensaio de ligação competitivo conduzido em células de CHO transfectadas com
5 receptor de V_{1a} humana.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Os termos químicos gerais empregados nas fórmulas aqui descritas têm seus significados ordinários habituais. Por exemplo, o termo "alquila" refere-se a um hidrocarboneto
10 saturado, de cadeia reta ou opcionalmente ramificada, incluindo, porém não limitado a metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, 2-pentila, 3-pentila, neopentila, hexila, heptila, octila e similares.

15 O termo "cicloalquila" refere-se a hidrocarboneto saturado, de cadeia reta ou opcionalmente ramificada, pelo menos uma porção da qual forma um anel, incluindo, porém não limitada a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, metilciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila e
20 similares.

O termo "alquenila" refere-se a um hidrocarboneto, de cadeia reta ou opcionalmente ramificada que inclui pelo menos uma ligação dupla, incluindo, porém não limitada a, vinila ou etenila, alila ou propenila, isopropenila, 2-
25 butenila, 2-metil-2-propenila, butadienila, e similares.

O termo "alquinila" refere-se a um hidrocarboneto saturado, de cadeia reta ou opcionalmente ramificada que inclui pelo menos uma ligação tripla, incluindo porém não

limitado a, etinila, propinila, 1-butinila, hex-4-en-2-inila, e similares.

O termo "arila" refere-se a um anel aromático ou anel heteroaromático e inclui tais grupos como furila, 5 pirrolila, tienila, piridinila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, fenila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tiadiazolila, oxadiazolila, naftila, indanila, fluorenila, quinolinila, isoquinolinila, benzodioxanila, benzofuranila, benzotienila, 10 e similares.

O termo "opcionalmente substituído" refere-se à substituição de um ou mais, ilustrativamente a partir de um a cerca de três, átomos de hidrogênio com um ou mais substituintes. Substituintes incluem, porém não são 15 limitados a tais grupos como alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, hidróxi, nitro, halo, carbóxi, ciano, haloalquila C₁-C₄, haloalcóxi C₁-C₄, amino, carbamoila, carboxamido, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilalquilamino, alquilsulfonilamino C₁-C₄, e similares.

20 O termo "heterociclo" refere-se a uma estrutura cíclica não-aromática que possui um ou mais heteroátomos, tais como nitrogênio, oxigênio, enxofre, e similares e inclui tais grupos como tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, 25 quinuclidinila, e similares.

O termo "alcóxi" refere-se a um substituinte alquila ou cicloalquila anexado através de um oxigênio, e inclui tais grupos como metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi,

butóxi, terc-butóxi, e similares.

O termo "acila" inclui termos tais como "alcanoíla" e "aroíla" e refere-se a alquila, alquenila, alquila, arila, e similares anexados através de um grupo
5 carbonila. ilustrativamente, acila é formila, acetila, propanoíla, butanoíla, pentanoíla, cicloexanoíla, benzoíla opcionalmente substituída, e similares.

O termo "halo" refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo.

10 O termo "alcanoilóxi" inclui tais grupos como formilóxi, acetóxi, n-propionóxi, n-butiróxi, pivaloilóxi e como grupos alcanoilóxi similares.

Os termos "alquila C₁-C₄ opcionalmente substituída", "cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente substituída" e "alquenila C₂-C₄ opcionalmente substituída" refere-se a
15 alquila, cicloalquila ou alquenila, respectivamente, opcionalmente substituída com um substituinte como aqui descrito, incluindo, porém não limitado a hidróxi, hidróxi protegido, alquila, carboxila protegida, carbamoíla, benziltio, alquiltio, e similares.
20

O termo "(alquila C₁-C₄)" quando empregado em por exemplo "aril(alquila C₁-C₄)", "(alcóxi C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄)", e similares, refere-se a uma cadeia de alquila divalente saturada linear ou ramificada a partir de um a
25 quatro carbonos que têm por exemplo arila, alcóxi C₁-C₄, e similares, como um substituinte e inclui tais grupos como por exemplo benzila, fenetila, fenpropila, α -metilbenzila, metoximetila, etoxietila, e similares.

O termo "fenila opcionalmente substituída" são considerados como referindo-se a uma radical de fenila opcionalmente substituído com um ou mais substituintes cada qual independentemente selecionados, tais como alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, hidróxi, halo, nitro, trifluorometila, sulfonamido, ciano, carbamoila, amino, mono(alquil C₁-C₄)amino, di(alquila C₁-C₄)amino, alquilsulfonilamino C₁-C₄ e indol-2-ila.

O termo "amino protegido" refere-se a amina protegida por um grupo de proteção que pode ser empregado para proteger o nitrogênio, tal como o nitrogênio no anel de β -lactam, durante a preparação ou reações subseqüentes. Exemplos de tais grupos são benzila, 4-metoxibenzila, 4-metoxifenila, trialquilsilila, por exemplo, trimetilsilila, e similares.

O termo "carbóxi protegido" refere-se ao grupo carbóxi protegido ou bloqueado por um grupo de proteção convencional geralmente empregado para o bloqueio temporário do carbóxi ácido. Exemplos de tais grupos incluem alquila inferior, por exemplo, terc-butila, alquila inferior halo-substituída, por exemplo 2-iodoetila e 2,2,2-tricloroetila, benzila e benzila substituída, por exemplo 4-metoxibenzila e 4-nitrobenzila, difenilmetila, alquenila, por exemplo alila, trialquilsilila, por exemplo, trimetilsilila e terc-butildietilsilila e como grupos de proteção de carbóxi.

Deve ser entendido que nas modalidades aqui descritas, uma variação ilustrativa de alquila é alquila C₁-C₆, tais como metila, etila, propila, prop-2-ila, e

similares; uma variação ilustrativa de alquenila é alquenila C₂-C₆, tais como vinila, alila, e similares; uma variação ilustrativa de alquinila é alquinila C₂-C₆, tais como etinila, propinila, e similares; uma variação ilustrativa de alcóxi é alcóxi C₁-C₄, tais como metóxi, pent-3-óxi, e similares; uma variação ilustrativa de alquiltio é alquiltio C₁-C₄, tais como etiltio, 3-metilbuti-2-iltio, e similares; uma variação ilustrativa de alquilcarbonila é alquilcarbonila C₁-C₃, tais como acetila, propanoíla e similares; uma variação ilustrativa de cicloalquila é cicloalquila C₃-C₅; uma variação ilustrativa de cicloalquenila é cicloalquenila C₃-C₉, tais como limonenila, pinenila, e similares; uma variação ilustrativa de arilalquila opcionalmente substituída é aril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída; uma variação ilustrativa de arilalquenila opcionalmente substituída é aril(alquenila C₂-C₄) opcionalmente substituída; uma variação ilustrativa de arilalquinila opcionalmente substituída é aril(alquinila C₂-C₄) opcionalmente substituída; uma variação ilustrativa de alcoxialquila é (alcóxi C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄); uma variação ilustrativa de heteroarilalquila opcionalmente substituída é heteroaril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída; e uma variação ilustrativa de alcoxicarbonila é alcoxicarbonila C₁-C₄.

25 O termo "antagonista", quando aqui empregado, refere-se a um antagonista total ou parcial. Ao mesmo tempo em que um antagonista parcial de qualquer atividade intrínseca pode ser útil, os antagonistas parciais

ilustrativamente mostram pelo menos cerca de 50% de efeito de antagonista, ou pelo menos cerca de 80% de efeito antagonista. O termo também inclui compostos que são antagonistas totais do receptor de vasopressina V_{1b} . É
5 apreciado que métodos ilustrativos aqui descritos requerem quantidades terapeuticamente eficazes de antagonistas de receptor de vasopressina V_{1b} ; portanto, compostos que exibem antagonismo parcial ao receptor de vasopressina V_{1b} , pode ser administrados em doses mais altas para exibir atividade
10 antagonista suficiente para inibir os efeitos de vasopressina ou um agonista de vasopressina.

Em um aspecto dos compostos de fórmula (I), A é amino monossubstituído, amino dissusbtituído ou um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído
15 anexado a um nitrogênio.

Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é oxigênio e n é 2. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é enxofre e n é 1 ou 2. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são
20 descritos, em que Q é enxofre, n é 2, e $R^{5'}$ é alquila ou arilalquila opcionalmente substituída. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que Q é enxofre, n é 2 e $R^{5'}$ é alquiltio ou arilalquiltio opcionalmente substituído.

25 Em um aspecto dos compostos de fórmulas (II) e (III), Arila é fenila opcionalmente substituída, inclusive fenila, alquilfenila, hidroxifenila, alcóxifenila, halofenila, cianofenila, e similares; piridinila

opcionalmente substituída, inclusive 2-, 3- e 4-piridinila, alquil 2-, 3- e 4-piridinila, halo 2-, 3- e 4 piridinila, e similares; e naftila opcionalmente substituída, inclusive 2- e 3-naftila, alquilnaftila, hidroxinaftila, alcoxinaftila, halonaftila, e similares.

Em outro aspecto, compostos de fórmula (II) são descritos, em que Arila é fenila opcionalmente substituída, inclusive fenila, alquilfenila, hidroxifenila, alcoxifenila, halofenila, cianofenila, e similares; piridinila opcionalmente substituída, inclusive 2-, 3- e 4-piridinila, alquil 2-, 3- e 4-piridinila, halo 2-, 3- e 4-piridinila, e similares; e naftila opcionalmente substituída, inclusive 2- e 3-naftila, alquilnaftila, hidroxinaftila, alcoxinaftila, halonaftila, e similares.

Em outro aspecto, compostos de fórmula (II) são descritos, em que $R^{5'}$ é alquila opcionalmente substituída, inclusive alquila C_1-C_6 , alquila C_1-C_4 e alquila C_1-C_2 opcionalmente substituída. Em outro aspecto, compostos de fórmula (II) são descritos, em que $R^{5'}$ é aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída, inclusive fenil(alquila C_1-C_4) ou aril(alquila C_1-C_2) opcionalmente substituída.

Em outro aspecto, compostos de fórmula (III) são descritos em que n' e m' são cada qual o número inteiro 1.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (II) e (III) são descritos, em que Arila é fenila opcionalmente substituída. Em outro aspecto, compostos de fórmulas (II) e (III) são descritos, em que m e m' são cada qual um número inteiro 1.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino monossubstituído. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que A é um amino dissustituído. Em outro aspecto, compostos de fórmula (I) são descritos, em que A é um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído anexado a um nitrogênio.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um grupo amino da fórmula $R^{14}XN-$; onde R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidróxi, alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , alcóxicarbonila, inclusive alcóxicarbonila C_1-C_4 , e benzila; e onde X é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , alcóxi alquila, inclusive $(C_1-C_4 \text{ alcóxi})-(C_1-C_4 \text{ alquil})$, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída e um grupo Y, $Y-(\text{alquila } C_1-C_4)$, R^6R^7N- e $R^6R^7N-(\text{alquila } C_2-C_4)$, onde Y é um heterociclo. Em uma variação dos compostos de fórmulas (I), (II) e (III), R^{14} é hidrogênio.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um heterociclo que tem a fórmula $R^{14}XN-$, onde R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar o heterociclo, tal como um heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e homopiperazinila; onde o heterociclo é opcionalmente

substituído com R^{10} , R^{12} , R^6R^7N - ou R^6R^7N -(alquila C_1-C_4) como definido acima.

Em uma variação, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperidinila
5 opcionalmente substituída na posição 4 com hidróxi, alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , alcóxi, inclusive alcóxi C_1-C_4 , alcoxicarbonila, inclusive (alcóxi C_1-C_4)carbonila,
10 hidroxialquiloxialquila, inclusive (hidróxi(alquilóxi C_2-C_4))- (alquila C_2-C_4), R^6R^7N -, R^6R^7N -alquila, inclusive R^6R^7N , -(alquila C_1-C_4), difenilmetila, arila opcionalmente substituída, aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída ou piperidin-1-il(alquila C_1-C_4).

15 Em outra variação, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos em que R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperazinila opcionalmente substituída na posição 4 com alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive
20 cicloalquila C_3-C_8 , arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída, α -metilbenzila, e similares, N-alquil acetamid-2-ila, inclusive N-(alquila C_1-C_5) acetamid-2-ila, N-(cicloalquil)
25 acetamid-2-ila, inclusive N-(cicloalquila C_3-C_8) acetamid-2-ila, R^6R^7N -, $R^{6'}R^{7'}N$ - ou alcoxicarbonila, inclusive (alcóxi C_1-C_4)carbonila.

Em outra variação, compostos de fórmulas (I), (II)

e (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$, onde R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperidinila opcionalmente substituída na posição 4 com alquila, inclusive alquila C_1-C_4 , ou heterociclil(alquila C_1-C_4).

Em outra variação, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$ onde R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperidinila opcionalmente substituída na posição 4 com piperadinil(alquila C_1-C_4), piperazinil(alquila C_1-C_4) ou pirrolidinil(alquila C_1-C_4).

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino monossustituído. Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído. Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído anexado a um nitrogênio.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino monossustituído tendo a fórmula $XNH-$, onde X é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, inclusive alquila C_1-C_6 , cicloalquila, inclusive cicloalquila C_3-C_8 , alcoxialquila, inclusive (alcóxi C_1-C_4)-(alquila C_1-C_4), arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída e um grupo Y, Y-(alquila C_1-C_4), R^6R^7N- e $R^6R^7N-(alquila C_2-C_4)$,

onde Y é um heterociclo.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$; onde R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidróxi, alquila, inclusive alquila C₁-C₆, alcóxicarbonila, inclusive alcóxicarbonila C₁-C₄ e benzila; e onde X é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, inclusive alquila C₁-C₆, cicloalquila, inclusive cicloalquila C₃-C₈, alcóxialquila, inclusive (alcóxi C₁-C₄)-(alquila C₁-C₄), arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, inclusive aril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída e um grupo Y, Y-(alquila C₁-C₄), R^6R^7N- e $R^6R^7N-(alquila\ C_2-C_4)$, onde Y é um heterociclo.

Em outro aspecto, compostos de fórmulas (I), (II) e (III) são descritos, em que A é um heterociclo opcionalmente substituído que tem a fórmula $R^{14}XN-$, onde R^{14} e X são tomados juntos com o átomo de nitrogênio anexado para formar o heterociclo, tal como um heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, piperazinila e homopiperazinila; onde o heterociclo é opcionalmente substituído com R^{10} , R^{12} , R^6R^7N- ou $R^6R^7N-(alquila\ C_1-C_4)$ como definido acima.

Em outro aspecto, compostos das fórmulas (I), (II), e (III) são descritos em que R^{14} e X, são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperidinila opcionalmente substituída na posição 4 com hidróxi, alquila, incluindo alquila C₁-C₆, incluindo

cicloalquila C₃-C₈, alcóxi, incluindo alcóxi C₁-C₄,
 alcoxicarbonila, incluindo (alcóxi C₁-C₄)carbonila,
 hidroxialquiloalquila, incluindo (hidróxi(alquilóxi C₂-
 C₄))-(alquila C₂-C₄), R⁶R⁷N-, R⁶R⁷N-alquila, incluindo R⁶R⁷N-
 5 (alquila C₁-C₄), difenilmetila, arila opcionalmente
 substituída, aril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída,
 ou piperidin-1-il(alquila C₁-C₄).

Em outro aspecto, compostos das fórmulas (I),
 (II), e (III) são descritos em que R¹⁴ e X são tomados
 10 juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar
 piperazinila opcionalmente substituída na posição 4 com
 alquila, incluindo alquila C₁-C₆, cicloalquila, incluindo
 cicloalquila C₃-C₈, arila opcionalmente substituída,
 arilalquila opcionalmente substituída, incluindo
 15 aril(alquila C₁-C₄) opcionalmente substituída), α-
 metilbenzila, e similares, N-alquilacetamid-2-ila, incluindo
 N-(alquila C₁-C₅)acetamid-2-ila, N-(cicloalquila) acetamid-
 2-ila, incluindo N-(cicloalquila C₃-C₈)acetamid-2-ila,
 R⁶R⁷N-, R⁶R^{7'}N-, ou alcoxicarbonila, incluindo (alcóxi C₁-
 20 C₄)carbonila.

Compostos ilustrativos das fórmulas (I), (II), e
 (III) são descritos em que A é um amino dissustituído tendo
 a fórmula R¹⁴XN-, onde R¹⁴ e X são tomados juntamente com o
 átomo de nitrogênio anexado para formar piperadinila
 25 opcionalmente substituída na posição 4 com alquila,
 incluindo alquila C₁-C₄, ou heterociclíil(alquila C₁-C₄).

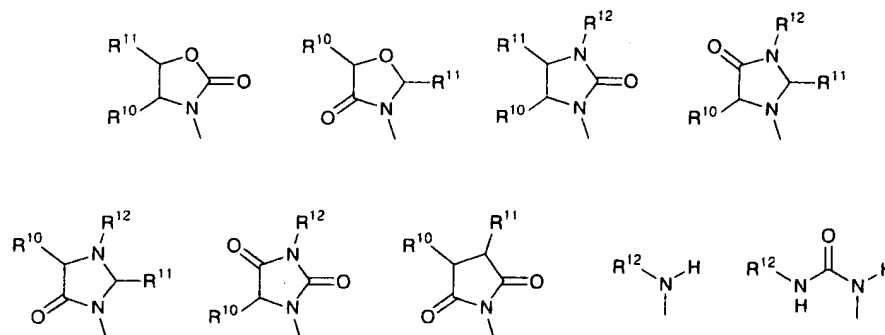
Compostos ilustrativos das fórmulas (I), (II), e
 (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído

tendo a fórmula $R^{14}XN-$ onde R^{14} e X são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar piperadinila opcionalmente substituída na posição 4 com piperadinil(alquila C_1-C_4), piperazinil(alquila C_1-C_4), ou
5 pirrolidininil(alquila C_1-C_4).

Compostos ilustrativos das fórmulas (I), (II), e (III) são descritos, em que R^{14} e X são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar homopiperazinila opcionalmente substituída na posição 4 com
10 alquila, incluindo alquila C_1-C_4 , arila, ou aril(alquila C_1-C_4).

Compostos ilustrativos das fórmulas (I), (II), e (III) são descritos, em que A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$, onde R^{14} e X são tomados juntamente
15 com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinonila, piperidinonila, 2-(pirrolidin-1-ilmetil) pirrolidin-1-ila, e 1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-2-ila.

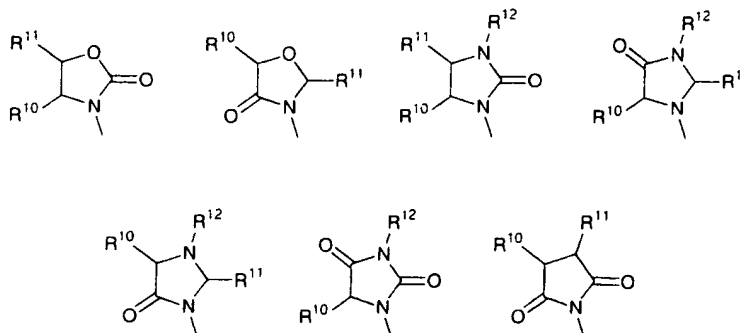
Em outro aspecto dos compostos das fórmulas (I),
20 (II), ou (III), R^3 é uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em



em que R^{10} e R^{11} são cada qual independentemente selecionado a partir de hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, incluindo alquila C_1-C_6 , cicloalquila opcionalmente substituída, incluindo cicloalquila C_3-C_8 ,
 5 alcoxialquila, incluindo alcoxycarbonila C_1-C_4 , alquilacarbonilóxi, incluindo alquila C_1-C_5 carbonilóxi, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, incluindo aril(alquila C_1-C_4), arilalquilóxi opcionalmente substituído, incluindo aril(alquilóxi C_1-C_4),
 10 arilalquilcarbonilóxi opcionalmente substituído, incluindo aril(alquila C_1-C_4 carbonilóxi), difenilmetóxi, e trifenilmetóxi; e

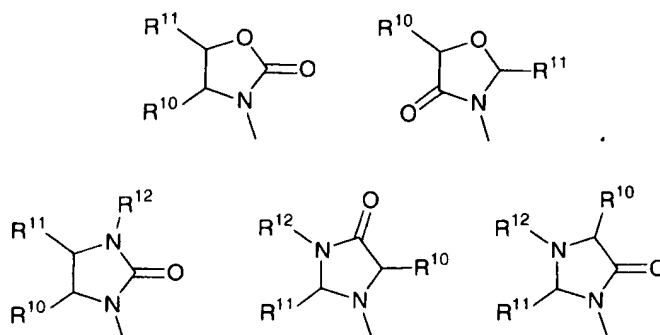
R^{12} é selecionado a partir de hidrogênio, alquila, incluindo alquila C_1-C_6 , cicloalquila, incluindo
 15 cicloalquila C_3-C_8 , alcoxycarbonila, incluindo alcoxycarbonila C_1-C_4 , ariloxycarbonila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, incluindo aril(alquila C_1-C_4), e ariloíla opcionalmente substituída.

20 Em outro aspecto, compostos das fórmulas (I), (II), ou (III) são descritos, em que R^3 é uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em



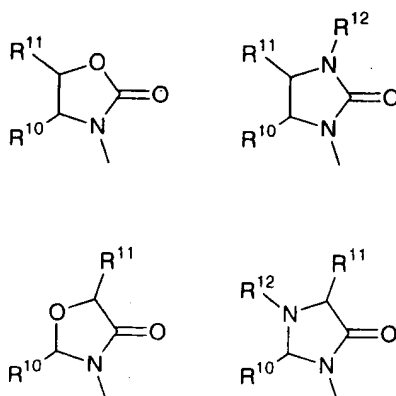
em que R^{10} , R^{11} , e R^{12} são como definido aqui.

Em outro aspecto, compostos das fórmulas (I), (II), ou (III) são descritos, em que R^3 é uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em



5 onde R^{10} , R^{11} , e R^{12} são como definido aqui.

Em outro aspecto, compostos das fórmulas (I), (II), ou (III) são descritos, em que R^3 é uma estrutura selecionada a partir do grupo que consiste em

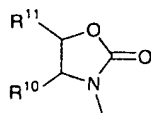


onde R^{10} , R^{11} , e R^{12} são como definido aqui.

10 Deve ser entendido que as modalidades, aspectos, e variações anteriores da invenção descritos aqui podem ser combinados de todas as possíveis maneiras para definir as

modalidades adicionais, aspectos, e variações. Por exemplo, em outro aspecto, fórmulas (I), (II), ou (III) são descritas em que A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$, onde R^{14} e X são tomados juntamente com o átomo de

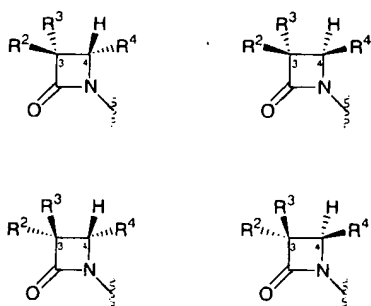
5 nitrogênio anexado para formar piperidinila opcionalmente substituída na posição 4 com alquila, incluindo alquila C_1-C_4 , ou heterociclil(alquila C_1-C_4); e R^3 é a estrutura



em que R^{10} e R^{11} são como definido aqui.

Os compostos descritos aqui possuem uma estrutura

10 de núcleo de azetidinona que inclui átomos de carbono assimétricos em C(3) e C(4), criando quatro configurações estereoisoméricas, como ilustrado pelo seguinte:



Os compostos descritos aqui podem portanto existir como únicos diastereômeros, como uma mistura racêmica, ou

15 como uma mistura de vários diastereômeros. É entendido que em algumas aplicações, certos estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros podem ser empregados, enquanto em outras

aplicações, outros estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros podem ser empregadas. Em algumas modalidades, um único estereoisômero é descrito, tal como a estrutura de núcleo de azetidinona tendo a configuração
 5 (3S,4R)-diastereomérica.

É da mesma forma entendido que o α -carbono suportando R^1 é da mesma forma quiral. Além disso, os grupos selecionaram para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e A pode da mesma forma incluir centros quirais. Por exemplo, quando R^3 for
 10 oxazolidin-2-on-3-ila 4-substituída, a posição 4 daquele anel é assimétrica. Além disso, quando R^3 for oxazolidin-4-on-3-ila 2,5-dissubstituído ou imidazolidin-4-on-3-ila 1,2,5-trissubstituído, os carbonos 2 e 5 daqueles anéis são cada qual assimétrico. Finalmente, quando R^3 for succinimido
 15 e um dentre R^{14} e R^{15} for hidrogênio, o carbono suportando o substituinte de não hidrogênio é da mesma forma assimétrico. Portanto, estereoisômeros adicionais são representados coletivamente através das fórmulas (I), (II), ou (III). Enquanto os compostos possuindo todas as combinações de
 20 pureza estereoquímica são considerados pela presente descrição, é evidenciado que em muitos casos pelo menos um destes centros quirais descritos acima pode estar presente como uma única configuração absoluta em um composto descrito aqui. Em um aspecto ilustrativo, os compostos descritos
 25 aqui tem a configuração absoluta (α R,3S,4R) ou a configuração absoluta (α S,3S,4R).

Modalidades ilustrativas dos compostos descritos aqui incluem classes dos compostos das fórmulas (I), (II),

ou (III) onde:

A é R^5O- ;

A é R^5O- , e R^5 é alquila C_1-C_6 ;

A é R^5O- , e R^5 é aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente
5 substituída; A é um amino monossustituído da fórmula $XNH-$;

A é um amino dissustituído tendo a fórmula $R^{14}XN-$;

A é $XNH-$ ou $R^{14}XN$, e X é aril(alquila C_1-C_4)
opcionalmente substituída;

A é $XNH-$ ou $R^{14}XN$, e X é $R^6R^7N-(alquila\ C_1-C_4)$;

10 A é $XNH-$ ou $R^{14}XN$, X é $R^6R^7N-(alquila\ C_1-C_4)$, e R^6 e
 R^7 são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado
para formar um heterociclo;

A é $R^{14}XN$, e R^{14} e X são tomados juntamente com o
átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo;

15 A é $R^{14}XN$, R^{14} e X são tomados juntamente com o
átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo, e o
heterociclo é opcionalmente substituído com uma
heterociclil(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída;

A é $R^{14}XN$, R^{14} e X são tomados juntamente com o
20 átomo de nitrogênio anexado para formar uma piperadinila, e
a piperadinila é opcionalmente substituída na posição 4 com
heterociclil(alquila C_1-C_4), incluindo piperadinil(alquila
 C_1-C_4), piperazinil(alquila C_1-C_4), e pirrolidinil(alquila
 C_1-C_4);

25 A é $XNH-$ ou $R^{14}XN-$, e X é aril(alquila C_1-C_4)
opcionalmente substituída;

A é $XNH-$ ou $R^{14}XN-$, X é aril(alquila C_1-C_4)
opcionalmente substituída, e arila é fenila opcionalmente

substituída;

R^1 é hidrogênio;

R^1 é alquila C_1-C_6 ;

R^1 é alquila C_1-C_2 ;

5 R^2 é hidrogênio;

R^2 é alquila C_1-C_2 ;

R^2 é metila;

R^2 é metiltio;

R^2 é ciano;

10 R^3 é oxazolidin-2-on-3-ila 4-substituído;

R^3 é oxazolidin-2-on-3-ila 4,5-dissubstituído;

R^3 é oxazolidin-4-on-3-ila 2-substituído;

R^3 é imidazolidin-4-on-3-ila 2-substituído;

R^3 é imidazolidin-4-on-3-ila 1,2-dissubstituído;

15 R^3 é imidazolidin-2-on-1-ila 5-substituído;

R^3 é imidazolidin-4-on-1-ila 4,5-dissubstituído;

R^4 é 2-arileth-1-ila opcionalmente substituído;

R^4 é 2-arilethen-1-ila opcionalmente substituído;

R^5 é alquila C_1-C_6 ;

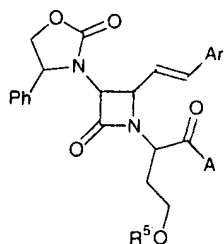
20 R^5 , é aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituído;

Outras modalidades ilustrativas dos compostos descritos aqui incluem classes de compostos da fórmula (II) onde A, R^5 , X, R^{14} , R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como descrito acima; 25 e onde Arila é fenila, fenila substituída, ou fenila 4-substituída.

É apreciado que as classes de compostos descritos acima podem ser combinadas para formar classes ilustrativas

adicionais. Outras combinações das classes de compostos descritos acima são contempladas na presente invenção.

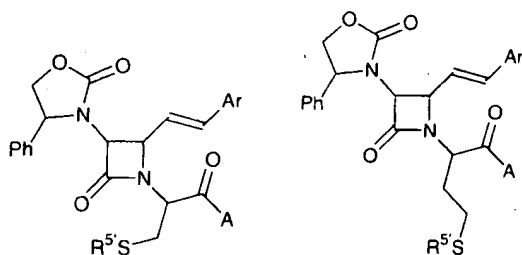
Outras classes ilustrativas de compostos são descritas pela seguinte fórmula:



5 em que Ar é fenila opcionalmente substituída, piridinila opcionalmente substituída, furila opcionalmente substituída, ou tienila opcionalmente substituída; A é nitrogênio contendo

heterociclo anexado ao átomo de nitrogênio, que é
10 opcionalmente substituído com heterociclil(alquila C₁-C₄); e R⁵ é arilalquila opcionalmente substituída, incluindo aril(alquila C₁-C₄).

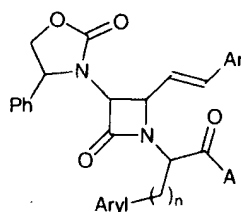
Outras classes ilustrativas de compostos são descritas pelas seguintes fórmulas



15 em que Ar é fenila opcionalmente substituída,

piridinila opcionalmente substituída, furila opcionalmente substituída, ou tienila opcionalmente substituída; A é nitrogênio contendo heterociclo anexado ao átomo de nitrogênio que é opcionalmente substituído com
 5 heterociclil(alquila C₁-C₄); e R⁵ é arilalquila opcionalmente substituída, incluindo aril(alquila C₁-C₄).

Outras classes ilustrativas de compostos são descritas pelos compostos da seguinte fórmula



em que Ar é fenila opcionalmente substituída,
 10 piridinila opcionalmente substituída, furila opcionalmente substituída, ou tienila opcionalmente substituída; A é nitrogênio contendo heterociclo anexado ao átomo de nitrogênio, que é opcionalmente substituído com heterociclil(alquila C₁-C₄); n é 1, 2, ou 3; e Arila é
 15 opcionalmente fenila substituída ou naftila opcionalmente substituída.

Em outra modalidade, os compostos descritos aqui incluem um grupo de amino básico. Tais amins são capazes de formar sais com uma variedade de ácidos inorgânicos e
 20 orgânicos para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis. É apreciado que em casos onde compostos das fórmulas descritas aqui são óleos em vez de

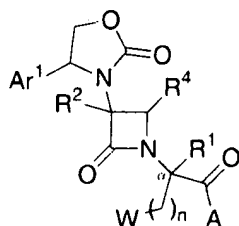
sólidos, aqueles compostos capazes de formar sais de adição que são sólidos aliviará a manipulação e administração dos compostos descritos aqui.

Ácidos geralmente empregados para formar tais sais
 5 são ácidos inorgânicos tais como ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e similares, e ácidos orgânicos, tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido
 10 sucínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido acético, e similares. Exemplos de tais sais farmaceuticamente aceitáveis são desse modo o sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monoidrogenofosfato, diidrogenofosfato, metafosfato,
 15 pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato,
 20 metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato,
 25 naftaleno-2-sulfonato, mandelato e similares. Sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são aqueles formados com ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, ácido maléico ou ácido fumárico.

Os compostos descritos aqui são úteis em métodos para antagonismo dos receptores de vasopressina V_{1a} , V_{1b} , e V_2 . Tal antagonismo é útil tratando-se uma variedade de transtornos e doenças que foram anexados a este receptor em mamíferos. Ilustrativamente, o mamífero a ser tratado pela administração de compostos descritos aqui é humano.

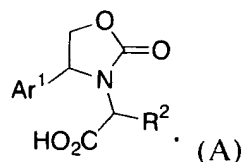
Em outra modalidade, compostos são da mesma forma descritos aqui que cruza a barreira hematoencefálica. É apreciado que compostos que cruzam a barreira hematoencefálica podem ter aplicação mais ampla no tratamento de vários estados de doença que são responsivos a antagonismo de vasopressina. Por exemplo, será entendido que há subtipos distintos atualmente reconhecidos dentro da enfermidade depressiva.

Em outra modalidade, processos para preparar compostos das fórmulas (I), (II), ou (III) são descritos. Em um aspecto, processos para preparar compostos das fórmulas:

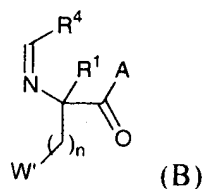


são descritos, em que W é QR^5 ou Arila como descrito em várias modalidades aqui; Ar^1 é arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída; e R^1 , R^2 , R^4 , n, e A, são como descrito em

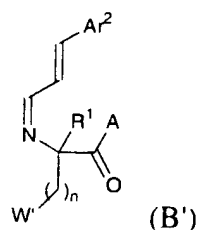
várias modalidades aqui. Os processos incluem a etapa de reagir um composto da fórmula:



com um composto da fórmula:

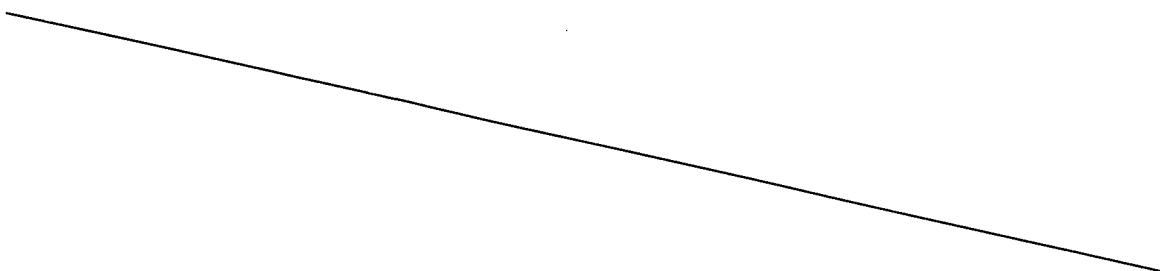


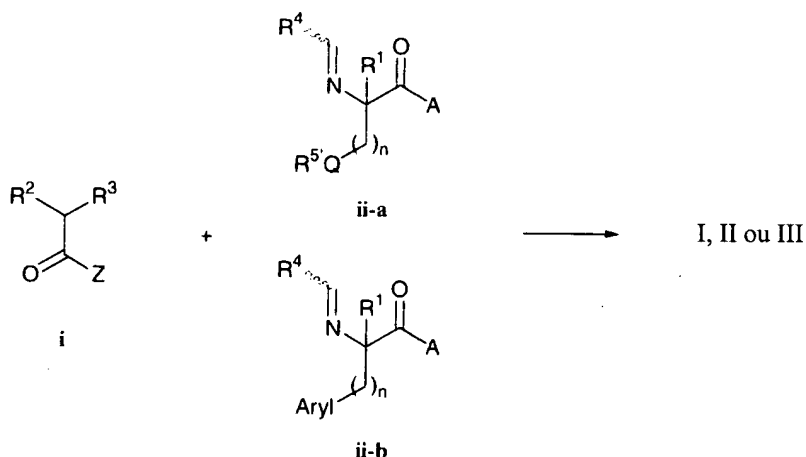
em que W' é -QR⁵ ou Arila como descrito em várias
 5 modalidades aqui, ou W' é uma forma protegida de QR^{5'} ou
 Arila que pode ser desprotegida ou convertida em -QR^{5'} ou
 Arila. Em um aspecto do processo, quando Q for oxigênio, n
 é 2. Em uma variação, processos para preparar compostos da
 fórmula acima, em que R⁴ é ariletênica opcionalmente
 10 substituída são descritos. Os processos incluem a etapa de
 reagir um composto da fórmula (A) com um composto da
 fórmula:



em que W' é $-QR^{5'}$ ou Arila como descrito em várias modalidades aqui, ou W' é uma forma protegida de $QR^{5'}$ ou Arila que pode ser desprotegida ou convertida em $-QR^{5'}$ ou Arila. Em um aspecto do processo, quando Q for oxigênio, n
5 é 2.

Geralmente, as amidas e ésteres de ácido 2-(azetidinon-1-il)acético, e os análogos e derivados destes descritos aqui podem ser preparados por sínteses conhecidas na técnica, bem como pelos vários métodos
10 descritos aqui. Como ilustrado para compostos das fórmulas (I), (II), e (III), os ésteres de ácido 2-(azetidinon-1-ila)alcanodiólico descritos aqui são obteníveis pelo cicloadição 2+2 de um derivado de ácido acético apropriadamente substituído (i), e um éster de imina (ii)
15 sob tratamento com uma base em um solvente adequadamente selecionado, como descrito no Esquema Sintético I, onde Z é hidroxila ou um grupo de partida, e o número inteiro n, e as porções A, R^1 , R^2 , R^3 , e R^4 são como previamente descrito. O termo "grupo de partida" quando empregado em seguida refere-
20 se a um subsituente, tal como halo, acilóxi, benzoilóxi e similares, presentes em um átomo de carbono ativado que pode ser substituído por um nucleófilo. A química descrita no Esquema Sintético I é aplicável a iminas (ii) suportando éster, tioéster, ou porções de amida.



Esquema Sintético I

A preparação das iminas apropriadas (ii),
 preparação de exemplos representativos dos haletos de
 acetila requerido ou anidridos (i), e o procedimento de
 5 cicloadição é geralmente descrito em Patente U.S. Ns.
 4.665.171 e 4.751.299, as descrições das quais estão por
 este meio incorporadas através de referência. É apreciado
 que quando Q for enxofre em compostos (ii-a), ou uma forma
 oxidada destes, tal como sulfóxido ou sulfona, certas
 10 condições de reação podem não ser compatíveis. Naqueles
 casos, grupos de proteção apropriadamente selecionados podem
 ser empregados para bloquear reações não pretendidas do
 enxofre. Grupos de proteção de enxofre ilustrativos são
 descritos em Greene & Wuts "Protective Groups in Organic
 15 Synthesis," 2d Ed., John Wiley & Sons, New York, 1991, a
 descrição da qual está incorporada aqui através de
 referência.

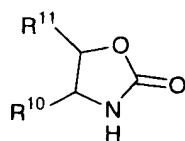
Em uma variação ilustrativa, R^3 é uma oxazolidin-
 2-on-3-ila 4-substituída ou imidazolidin-2-on-3-ila 1,4,5-

trissubstituída. Aqueles compostos das fórmulas (I), (II), e (III) que requerem R^3 para ser uma oxazolidin-2-on-3-ila 4-substituído ou imidazolidin-2-on-3-ila 1,4,5-trissubstituído são preparados a partir do anidrido ou

5 haleto de (oxazolidin-2-on-3-ila 4-substituído) ou (imidazolidin-2-on-3-ila 1,4,5-trissubstituído)acetila. O anidrido ou haleto ácido está disponível a partir de uma glicina apropriadamente substituída. A glicina é primeiro convertida ao carbamato e, em seguida, reduzida para

10 fornecer o álcool correspondente. O álcool é, em seguida, ciclizado para oxazolidin-2-ona 4-substituído que é subsequentelemente N-alkilado com um éster de ácido haloacético. O éster é hidrolisado, e o ácido resultante é convertido ao haleto de acetila ou anidrido (i).

15 Ilustrativo das oxazolidinonas que estão incluídas nesta rotina sintética, e rotinas sintéticas subsequentes descritas aqui, incluem os seguintes compostos comercialmente disponíveis.



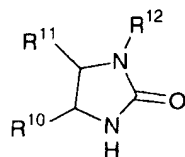
R^{10}	R^{11}
(4)-metila	(5S)-fenila
(4R)-Metila	difenila
(4S)-fenila	(5R)-fenila
(4S)-fenila	difenila

R^{10}	R^{11}
(4S)-Metila	(5R)-fenila
(4R)-fenila	(5S)-fenila
(4S)-terc-butila	H
(4S)-1H-indol-3-ilmetila	H

(4S)-benzila	dimetila
(4S)-terc-butila	difenila
(4R)-benzila	H
(4R)-isopropila	H

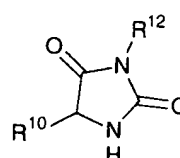
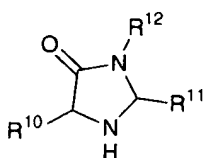
(4S)-benzila	H
(4S)-difenilmetila	H
(4S)-isopropila	H
(4S)-isopropila	H

Ilustrativo das imidazolidinonas e imidazolidindionas que estão incluídas nesta rotina sintética, e rotinas sintéticas subseqüentes descritas aqui, incluem os seguintes compostos comercialmente disponíveis.



R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
H	H	2-metoxifenila
H	H	4-metoxifenila
H	H	2-metoxifenila
H	H	3-metoxifenila
H	H	4-metoxifenila

R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
H	H	Acetila
H	H	Metila
(4S)-fenila	(5R)-metila	Metila
H	H	Metila
H	H	Terc-butila



R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
	(2S)-terc-butila	(5S)-benzila
(5S)-benzila	dimetila	metila
H	(2R)-terc-butila	

R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²
metila	fenila	S

Em outra variação ilustrativa, R³ é oxazolidin-4-on-3-ila 2,5-dissubstituído ou imidazolidin-4-on-3-ila 1,2,5-trissubstituído. Aqueles compostos das fórmulas (I), (II), e (III) que requerem R³ para ser oxazolidin-4-on-3-ila 2,5-dissubstituído ou imidazolidin-4-on-3-ila 1,2,5-trissubstituído são preparados a partir dos cloretos de (oxazolidin-4-on-3-ila 2,5-dissubstituído) ou (imidazolidin-4-on-3-ila 1,2,5-trissubstituído)acetila correspondentes respectivamente. Condições de reação úteis para preparar estes reagentes são descritas na Patente U.S. No. 4.772.694, por este meio incorporada através de referência. Brevemente, a oxazolidinona ou imidazolidinona requerida é obtida a partir de um α -hidroxiácido ou um α -aminoácido, respectivamente. As imidazolonas são preparadas convertendo-se o α -aminoácido, (R¹¹)-CH(NH₂)CO₂H, para uma amida protegida por amino e em seguida condensando a amida com um aldeído, (R¹⁰)-CHO, na presença de um ácido para formar a imidazolidin-4-ona 3-protegida, onde R¹⁰ e R¹¹ são como definido acima. A posição 1 pode ser funcionalizada com um reagente apropriado para introduzir R¹² e a posição 3 desprotegida, onde R¹² é como definido acima. O anel de imidazolin-4-ona é, em seguida, alquilado com um éster de ácido haloacético, o éster desesterificado, e o ácido

acético resultante convertidos ao haleto de ácido desejado ou anidrido (i). As oxazolidinonas requeridas são preparados de uma maneira análoga a partir do α -hidroxiácido correspondente, $(R^{11})-CH(OH)CO_2H$.

5 Em outra variação ilustrativa, R^3 é succinimido. Aqueles compostos das fórmulas (I), (II), e (III) que requerem R^3 para ser succinimido são preparados a partir do haleto de 2-(succinimido)acetila ou anidrido. A química para preparar estes reagentes é descrita na Patente U.S. No. 10 4,734,498, por este meio incorporada através de referência. Brevemente, estes reagentes são obtidos a partir de ácido tartárico ou, quando um dentre R^{10} e R^{11} é hidrogênio, a partir de ácido málico. Ácido tartárico é acilado ou O-alquilado, o ácido diacil ou di-O-alquil tartárico 15 correspondente é tratado com um anidrido de ácido para formar o anidrido succínico, e reação deste anidrido succínico com um éster de glicina para formar primeiro éster de amida de meio mono-cíclico que é, em seguida, ciclizado ao éster de ácido succinimidoacético 3,4-dissubstituído. O grupo de 20 éster é desesterificado e o ácido resultante convertido ao haleto de ácido correspondente ou anidrido (i). O haleto de succinimidoacetila mono-substituído ou anidrido é obtido com ácido málico por meio de formação de anidrido succínico seguido por formação de succinimida como descrito acima.

25 Em outra variação ilustrativa, R^3 é uma amina N-substituída ou uma uréia N'-substituída. Aqueles compostos das fórmulas (I), (II), e (III) que requerem R^3 para ser uma amina N-substituída ou uma uréia N'-substituída podem ser

preparados a partir dos análogos de 3-amino protegidos por ftalimido correspondente. O grupo protetor de ftalimida pode ser removido empregando procedimentos convencionais, tal como por tratamento com hidrazina, e similares. Uma vez
5 liberada, a amina pode ser alquilada com qualquer um dentre uma variedade de alquila e haletos de cicloalquila e sulfatos, tal como iodeto de metila, isopropilbrometo, sulfato de dietila, ciclopropilmetilbrometo, ciclopentiliodeto, e similares. Tais amines podem da mesma
10 forma ser aciladas com haletos de ácido, anidridos de ácido, isocianatos, isotiocianatos, tal como cloreto de acetila, anidrido propiônico, metilisocianato, 3-trifluorometilfenilisotiocianato, e similares.

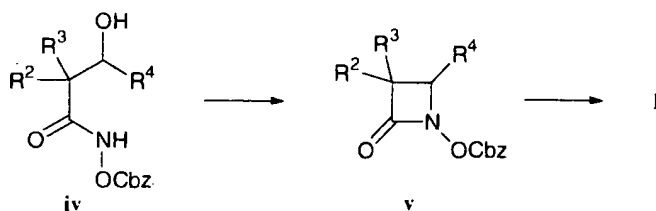
As bases a ser empregadas no Esquema Sintético I,
15 incluem, entre outros, aminas alifáticas terciárias, tal como trimetilamina e trietilamina, aminas terciárias cíclicas, tais como N-metilpiperidina e N-metilmorfolina, aminas aromáticas, tal como piridina e lutidina, e outras bases orgânicas tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
20 (DBU).

Os solventes úteis para reações descritas no Esquema Sintético I incluem, entre outros, dioxano, tetraidrofurano, éter de dietila, acetato de etila, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono,
25 benzeno, tolueno, acetonitrilo, di-metil sulfóxido e N,N-dimetilformamida. É apreciado que qualquer configuração estereoquímica desejada destes compostos pode ser preparada empregando os processos descritos aqui, selecionando-se a

configuração desejada em cada centro quiral notado acima. Uma tal seleção pode ser realizada empregando-se materiais de partida opticamente puros, ou separando-se misturas de isômeros ópticos em tempos convenientes durante as sínteses
 5 das duas fórmulas anteriores empregando técnicas padrões.

O anel de azetidinona pode da mesma forma ser preparado com um déficit de substituintes R^2 , R^3 , R^4 , ou o ácido N-alcanedióico R^1 -substituído ou porção de ácido alcóxialcanóico, porém possuindo substituintes capazes de
 10 ser elaborados através de transformação química subsequente para tais grupos descritos para compostos das fórmulas (I), (II), e (III). Em geral, azetidinonas podem ser preparadas por meio de ciclização de N-C(4), tal como a ciclização de acilidroxamatos (iv) para intermediários de azetidinona (v),
 15 como descrito no Esquema II, e ilustrado para compostos da fórmula (I), onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e A são como definido acima, de acordo com o procedimento de Mattingly e outros em J. An. Chem. Soc. (1979), 101, 3983 e Accts. Chem. Res. (1986), 19, 49, as descrições das quais estão incorporadas
 20 aqui através de referência. É apreciado que outros hidroxamatos, tais como alquilidroxamatos, hidroxamatos de arila, e similares, são adequados para realizar a ciclização.

Esquema Sintético II

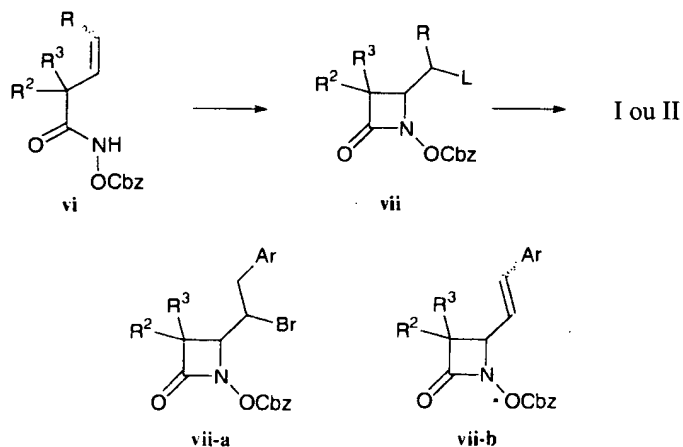


Transformação química subsequente da aciloxiazetidinona (v) para introduzir, por exemplo, uma imina de aminoácido R^1 -substituído empregando procedimentos convencionais ilustrativamente fornecerá compostos das fórmulas (I), (II), e (III).

Uma ciclização alternativa para formar azetidinonas intermediárias, a qual pode ser também elaborada para os compostos das fórmulas (I), (II), e (III) pode ocorrer através da ciclização oxidativa de acilidroxamatos (vi) às azetidinonas intermediárias (vii), como ilustrado no Esquema Sintético III, e ilustrado para compostos da fórmula (I), onde R^2 e R^3 são como definido acima e L é um grupo de partida tal como haleto, de acordo com o procedimento de Rajendra e Miller em J. Org. Chem. (1987), e Tetrahedron Lett. (1985), 26, 5385, as descrições das quais estão incorporadas aqui através de referência. O grupo R no Esquema III representa uma porção de alquila ou arila selecionada para fornecer R^4 , como definido acima, em transformação subsequente. Por exemplo, R pode ser o grupo $ArCH_2-$ onde Ar é um grupo de arila opcionalmente substituída, como em (vii-a), tal que eliminação oxidativa de HBr fornecerá o R^4 desejado, tal como um grupo de estirila, como em (vii-b). É apreciado que a elaboração de R a R^4 não é necessariamente realizada imediatamente subsequente à ciclização e pode ser realizada convenientemente depois de outras etapas na síntese de compostos das fórmulas (I), (II), e (III). É também apreciado que alternativas para os acilidroxamatos

mostrados, tais como alquilaídroxamatos, hidroxihamatos de arila, e similares, são adequados para realizar a ciclização.

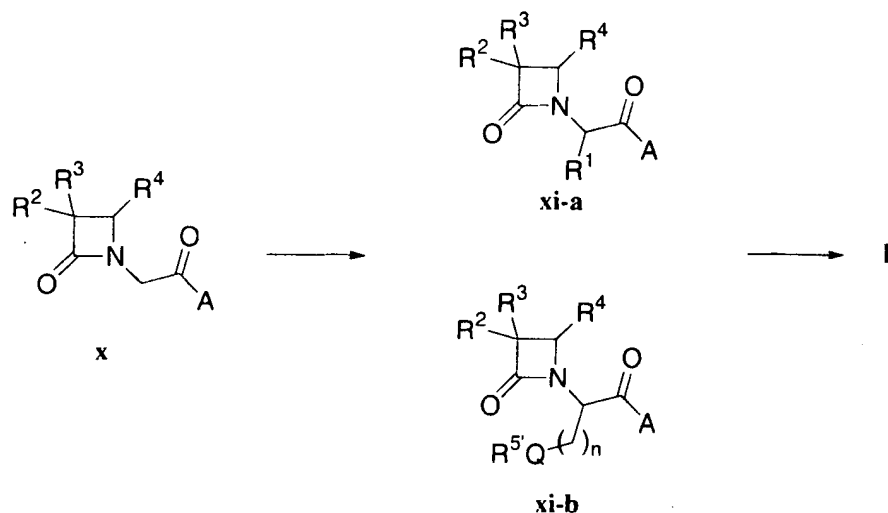
Esquema Sintético III



5 Ainda outros intermediários úteis, tal como os derivados de ácido acético de azetidinonila (x), podem ser convertidos em compostos das fórmulas (I), (II), e (III), como ilustrado para a síntese de compostos da fórmula (I) no Esquema Sintético IV, e ilustrado para compostos da fórmula

10 (I), onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, e n são como definido acima. Introdução da porção de R^1 , e um derivado de ácido carboxílico $R^{5'}\text{-Q-(CH}_2)_n\text{-}$ para compostos da fórmula (I), pode ser realizado por alquilação do ânion (x).

Esquema Sintético IV



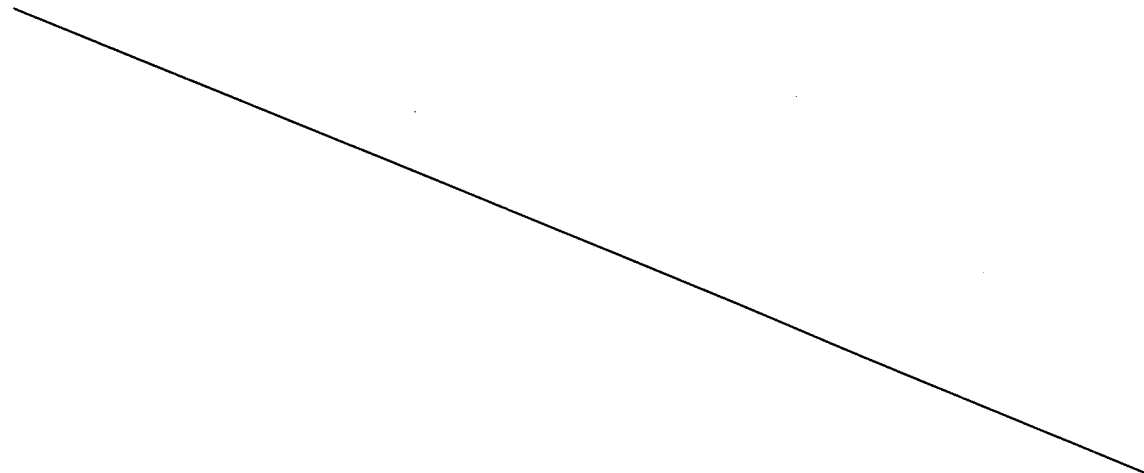
Derivado de ácido acético (x) é desprotonado e
 subsequêntemente alquilado com um haleto de alquila
 correspondente para $\text{R}^1\text{-Z}$, onde Z é um grupo de partida, para
 5 fornecer intermediário (xi-a). Ilustrativamente, o ânion de
 (xi-a) pode ser alquilado com um composto $\text{Z}'\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{QR}^{5'}$, onde
 Z é um grupo de partida, para fornecer compostos da fórmula
 (I).

Uma solução do derivado de ácido 2-(azetidin-2-on-
 10 1-ila 3,4-dissubstituído)acético (x) ou (xi) em um solvente
 apropriado, tal como tetraidrofurano, dioxano, ou éter de
 dietila, é tratada com uma base não nucleofílica para gerar
 o ânion de (x) ou (xi), respectivamente. Bases adequadas
 para esta transformação incluem diisopropilamida de lítio,
 15 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamida de lítio, ou
 bis(trimetilsilil)amida de lítio. O ânion é, em seguida,
 reagido com um eletrófilo apropriado para fornecer os
 compostos desejados. Eletrófilos ilustrativos representados

pela fórmula $\text{Aril}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ fornecem os compostos correspondentes.

Os procedimentos sintéticos anteriores geralmente podem ser empregados para a preparação dos compostos descritos aqui, incluindo, porém não limitados à serina, homosserina, cisteína, homocisteína, fenilalanina, homofenilalanina, e outros homólogos destes. Além disso, aquelas mesmas sínteses podem ser empregadas para preparar análogos e derivados destes, tal como análogos de tirosina, análogos de naftila e naftila substituída, modalidades oxidadas dos compostos contendo enxofre, modalidades de dissulfeto dos compostos contendo de enxofre, modalidades de dissulfeto oxidadas de compostos contendo de enxofre, e similares.

Alternativamente, modalidades de dissulfeto podem ser preparadas a partir de compostos de serina e homosserina convertendo-se o grupo de hidroxila terminal em um grupo de partida, tal como um halo, alquila ou arilsulfonila, acilóxi, e similares para preparar os compostos da fórmula (I) ou (III), como mostrado no Esquema V e ilustrados para compostos da fórmula (I).



oxidação de dissulfeto, é apreciado que apenas um dos dois átomos de enxofre pode sofrer oxidação. É também apreciado que sob tais circunstâncias, o átomo de enxofre adjacente ao grupo de doação de elétron pode ser seletivamente oxidado.

5 Alternativamente, átomos de enxofre oxidados podem ser sintetizados através do tratamento convencional dos compostos de tioéter ou dissulfeto descritos aqui através do tratamento com um agente de oxidação, tal como um agente de oxidação com base em peróxi, e similares. Agentes de
10 oxidação típicos incluem peróxido de hidrogênio, peróxidos, ácidos de peróxi, e similares. No caso de oxidação de dissulfeto, é evidenciado que apenas um dos dois átomos de enxofre pode sofrer oxidação. É também evidenciado que sob tais circunstâncias, o átomo de enxofre adjacente ao grupo
15 de doação de elétron pode ser seletivamente oxidado.

Os compostos preparados como descrito nos Esquemas Sintéticos I - V podem ser misturas de diastereômeros puras, de diastereômeros, ou racematos. A composição estereoquímica atual do composto será ditada pelas condições
20 de reação específica, condições, combinação de substituintes, e atividade óptica ou estereoquímica dos reagentes empregados. É apreciado que misturas diasteroméricas podem ser separadas por cromatografia ou cristalização fracionária para fornecer diastereômeros
25 únicos se desejado, empregando métodos padrões. Particularmente, as reações descritas nos Esquemas Sintéticos II, III, e IV criam um novo centro quiral no carbono suportando R¹.

Sínteses alternativas foram da mesma forma descritas, incluindo as sínteses de vários membros da classe estrutural de amidas e ésteres de ácido 2-(azetidín-2-on-1-ila)acético substituídos para a preparação de antibióticos de β -lactam. Veja, por exemplo, Patente U.S. No. 4.751.299.

As seguintes preparações e exemplos também ilustram os compostos que são ilustrativos da invenção descritos aqui, incluindo a síntese de tais compostos, porém tais preparações exemplares e exemplos e não são pretendidos e não deveriam ser interpretados para limitar o escopo da invenção de qualquer maneira. A menos que caso de outra maneira indicado, todas as reações foram realizadas em temperatura ambiente, e todas as evaporações foram realizadas em vácuo. Todos os compostos descritos abaixo foram caracterizados através de técnicas analíticas padrões, incluindo espectroscopia de ressonância magnética nuclear (NMR) e análise espectral de massa (MS).

EXEMPLOS

Cada um dos Exemplos preparados abaixo exibiu um espectro de ^1H NMR consistente com a estrutura designada. Análise espectral de massa foi da mesma forma realizada empregando FAB^+ para observar o íon origem $(\text{M}+\text{H})^+$ correspondente.

EXEMPLO 1A. Cloreto de (4(S)-feniloxazolidín-2-on-3-ila)acetila. Uma solução de 1,0 equivalente de ácido (4(S)-feniloxazolidín-2-on-3-ila)acético (Evans, Patente U.S. No. 4.665.171) e 1,3 equivalente de cloreto de oxalila em 200 mL de diclorometano foi tratado com uma quantidade

catalítica de dimetilformamida anidrosa (85 μ L / miliequivalente de derivado de ácido acético) resultando em evolução de gás vigorosa. Depois de 45 minutos toda a evolução de gás cessou e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido quase branco depois de secar durante 2 horas sob vácuo.

EXEMPLO 1B. Cloreto de (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)acetila. Preparado seguindo o procedimento do Exemplo 1A, exceto que ácido (4(R)-feniloxazolidin-2-on-3-ila) acético fosse empregado em vez de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)acetic (veja, Evans & Sjogren, Tetrahedron Lett. 26:3783 (1985)).

EXEMPLO 1C. Cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)propanoila. Uma solução de 1 equivalente do Exemplo 3A e 1,3 equivalente de cloreto de oxalila em 200 mL de CH_2Cl_2 (150 mL / g derivado de ácido propanóico) foi tratado com uma quantidade catalítica de DMF anidroso (85 μ L / mmol de derivado de ácido propanóico) resultando na evolução de gás vigorosa. Depois de 45 minutos, toda a evolução de gás cessou e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para fornecer o composto título como um sólido quase branco depois de secar durante 2 horas sob vácuo.

EXEMPLO 2A. (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila) acetato de metila. Uma solução de ácido (4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)acético (1 g, 4,52 mmols) (Evans em Patente U.S. No. 4.665.171) em 20 mL de metanol anidroso

foi tratado oralmente com 5 equivalentes de cloreto de acetila, para um total de 20 equivalentes. A solução resultante foi agitada durante a noite. O resíduo obtido depois da evaporação do MeOH foi re-dissolvido em 30 mL de CH₂Cl₂ e tratado com 50 mL de Na₂CO₃ aquoso saturado. A camada orgânica foi evaporada e secada (MgSO₄) para produzir o composto título como um óleo incolor (1,001 g, 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).

EXEMPLO 2B. 2-(4(S)-Feniloxazolidin-2-on-3-ila) propanoato de metila. Uma solução do Exemplo 2A (1 g, 4,25 mmols) em 10 mL de THF anidro a -78°C foi tratada com 4,68 mL (4,68 mmols) de uma solução de 1 M de bis(trimetilsilil)amida de lítio em THF. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora a cerca de -70°C antes de adicionar MeI (1,59 mL, 25,51 mmols). Em conversão completa do azetidinona, a reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado e dividida 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 secada (MgSO₄) e evaporada para proporcionar o composto título (uma mistura de diastêromeros) como um sólido branco (1,06g, 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), 4,88-4,92/4,98-5,02 (m/m, 1H), 7,24-7,40 (m, 5H).

EXEMPLO 3A. Ácido 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)propanóico. Em uma solução do Exemplo 2B (1 g, 4,01 mmols) em 35 mL de MeOH foi adicionado, a 0°C, 14,3 mL (12,04 mmols) de uma solução de 0,84 M de LiOH em água. A
5 mistura de reação foi em seguida agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. Na hidrólise completa do azetidinona, o MeOH foi removido por evaporação, o resíduo cru foi dissolvido em CH₂Cl₂ e tratado com NaCl aquoso saturado. A camada orgânica resultante foi secada (MgSO₄) e evaporada
10 para proporcionar o composto de título (mistura racêmica) como um sólido branco (0,906g, 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).

15 EXEMPLO 4. Procedimento geral para formação de um derivado de éster ativado. α-(3-Trifluorometil)benzilamida de éster de β-t-butila de ácido N-benziloxycarbonil-L-aspartico. Uma solução de éster de α-N-hidroxisucinimida de éster de β-t-butila de ácido N-benziloxycarbonil-L-aspartico
20 (1,95 g, 4,64 mmols, Advanced ChemTech) em 20 mL de tetraidrofurano seco foi tratada com 0,68 mL (4,74 mmols) de 3-trifluorometil)benzil amida. Na conclusão (TLC, 60:40 de hexanos / acetato etila), a mistura foi evaporada, e o óleo resultante foi dividido em diclorometano e uma solução
25 aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi evaporada para produzir 2,23 g (rendimento quantitativo) do composto título como um sólido branco; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 2,61 (dd, J = 6,5 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 2,98

(dd, $J = 3,7$ Hz, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 5,9$ Hz, $J = 15,3$ Hz, 1H), 4,50-4,57 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,96-5,99 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H).

5 EXEMPLO 5. Procedimento geral para hidrólise de um éster de terc-butila. Uma solução de derivado de éster de terc-butila em ácido fórmico, tipicamente 1 g em 10 mL, é agitada em temperatura ambiente até mais nenhum éster seja detectado através de cromatografia de camada fina
10 (diclorometano 95% / metanol 5%); um tempo de reação típico sendo em torno de 3 horas. O ácido fórmico é evaporado sob pressão reduzida; o resíduo de sólido resultante é dividido entre diclorometano e bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica é evaporada para produzir um sólido quase
15 branco que pode ser empregado diretamente para outras reações, ou re-cristalizada a partir de um sistema solvente apropriado se desejado.

EXEMPLO 6. Procedimento geral para formação de amida a partir de um ácido carboxílico. Ilustrado para α -
20 (3-trifluorometil)benzilamida de éster de β -t-butila de ácido N-benziloxycarbonil-D-aspartico. Uma solução de 1 g (2,93 mmols) de monoidrato de éster de β -t-butila de ácido benziloxycarbonil-D-aspartico (Novabiochem) em 3-4 mL de diclorometano foi tratada por adição seqüencial de 0,46 mL
25 (3,21 mmols) de 3-(trifluorometil)benzilamina, 0,44 g (3,23 mmols) de 1-hidróxi-7-benzotriazol, e 0,62 g (3,23 mmols) de cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida. Depois de pelo menos 12 horas em temperatura ambiente ou até

que concluída como determinado por cromatografia de camada fina (95 : 5 de diclorometano / eluente de metanol), a mistura de reação foi lavada sequencialmente com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e com água
 5 destilada. A camada orgânica foi evaporada para produzir 1,41 g (rendimento quantitativo) do composto de título como um sólido quase 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, $J = 4,2$ Hz, $J = 17,2$ Hz, 1H); 4,41 (dd, $J = 5,9$ Hz, $J = 15,3$ Hz, 1H); 4,50-
 10 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).

EXEMPLO 6A. N-tButiloxicarbonil-(S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinanamida. N-t-
 15 Butiloxicarbonil-(S)-benzil-D-cisteína (0,289 g, 0,93 mmol) e 4-[2-(1-piperidil)etil]piperidina (0,192 g, 0,98 mmol) foram combinados em diclorometano (20 mL) de acordo com o procedimento do Exemplo 6 para produzir 0,454 g (rendimento quantitativo) como um sólido quase branco. ^1H NMR (CDCl_3) δ
 20 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); 4,48-4,5 1 (m, 1H); 4,72-4,75 (m, 1H); 5,41-5,44 (m, 1H); 7,19-7,34 (m, 5H).

25 EXEMPLO 7A. Éster de t-Butila de N-[(9H-Fluoren-9-il)metoxicarbonil]-O-(benzil)-D-serina. N-[(9H-Fluoren-9-ila)metoxicarbonil]-O-(benzil)-D-serina (0,710 g, 1,70 mmol) em diclorometano (8 mL) foi tratado com acetato de t-butila

(3 mL) e ácido sulfúrico concentrado (40 µL) em um frasco selado a 0°C. Na 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 através de cromatografia de coluna flash (98 : 2 de diclorometano / metanol) para produzir 0,292 g (77%) como um óleo incolor; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H); 3,68 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,3 Hz, 1H); 3,87 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,3 Hz, 1H); 4,22 (t, J = 7,1 Hz, 1H); 4,30-4,60 (m, 5H); 5,64-5,67 (m, 1H); 7,25-7,39 (m, 9H); 7,58-7,61 (m, 2H); 7,73-7,76 (m, 2H).

EXEMPLO 8A. Éster de t-Butila de O-(Benzil)-D-serina. Exemplo 7A (0,620 g, 1,31 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratado com tris(2-aminoetil)amina (2,75 mL) durante 5 horas. 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 produzir 0,329 g (rendimento quantitativo) do composto de título como um sólido quase branco; ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,44 (s, 9H); 3,48 (dd, J = J' = 4,2 Hz, 1H); 3,61 (dd, J = 4,0 Hz, J = 9,2 Hz, 1H); 3,72 (dd, J = 4,6 Hz, J = 9,2 Hz, 1H); 4,47 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 7,26-7,33 (m, 5H).

EXEMPLO 9. Procedimento geral para formação de uma 2-azetidinona a partir de uma imina e um cloreto de acetila.

Etapa 1: Procedimento geral para formação de uma imina a partir de um derivado de aminoácido. Uma solução de 1 equivalente de uma amida ou éster de α-aminoácido em

diclorometano é tratada seqüencialmente com 1 equivalente de um aldeído apropriado, e agente dessecante, tal como sulfato de magnésio ou sílica gel, na quantidade de cerca de 2 gramas de agente dessecante por grama de éster de α -aminoácido ou amida de partida. A reação é agitada em temperatura ambiente até que todos os reagentes sejam consumidos como medido através de cromatografia de camada fina. As reações estão tipicamente concluídas dentro de uma hora. A mistura de reação é, em seguida, filtrada, o bolo de filtro é lavado com diclorometano e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer a imina desejada que é empregada como está na etapa subsequente.

Etapa 2: Procedimento geral para a cicloadição de 2+2 de uma imina e um cloreto de acetila. Uma solução de diclorometano da imina (10 mL de diclorometano/1 grama de imina) é resfriada a 0°C. A esta solução resfriada é adicionado 1,5 equivalente de uma amina apropriada, tipicamente trietilamina, seguido pela adição em gotas de uma solução de diclorometano de 1,1 equivalentes de um cloreto de acetila apropriado, tal como aquele descrito no Exemplo 1A (10 gm de diclorometano / 1 mL de cloreto de acetila apropriado). A mistura de reação é permitida aquecer em temperatura ambiente durante 1 hora e é, em seguida, extinguida pela adição de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante é dividida entre água e diclorometano. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada sucessivamente com 1N de ácido clorídrico, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e

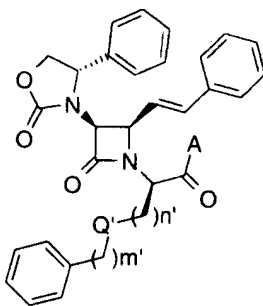
cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica é secada em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo pode ser empregado diretamente para outras reações, ou purificado através de cromatografia ou
 5 por cristalização a partir de um sistema de solvente apropriado se desejado.

EXEMPLO 9A. (2R)-(Benziloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-stiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de terc-Butila. A imina preparada a partir de
 10 0,329 g (1,31 mmol) de éster de t-butila de O-(benzil)-D-serina (Exemplo 8A) e cinamaldeído foi combinada com cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)acetila (Exemplo 1A) de acordo com o procedimento do Exemplo 9 para produzir 0,543 g (73%) depois de purificação de cromatografia de
 15 coluna flash (90:10 de 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, $J =$
 20 16,0 Hz, 1H); 7,07-7,11 (m, 1H); 7,19-7,40 (m, 14H).

EXEMPLO 9B. N-[4-[2(piperid-1-il)etil]piperidin-1-il]amida de ácido (2S)-(Benziltiometil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-stiril)azetidín-2-on-1-il]acético. A imina preparada a partir de (S)-(benzil)-D-
 25 cisteína - [4 - (2 - (1 - piperidil) etil)]piperidinanamida, diidrocloreto (Exemplo 11A, 0,417 g, 0,90 mmol) e cinamaldeído, na presença em trietilamina (0,26 mL, 1,87 mmol), foi combinada com cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-

2-on-3-ila)acetila (Exemplo 1A) de acordo com o procedimento do Exemplo 9 para produzir 0,484 g (76%) como um sólido quase branco depois de 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).

10 EXEMPLOS 9C - 9AD, mostrados na seguinte Tabela, podem da mesma forma ser preparados empregando os procedimentos descritos aqui através da substituição do derivado de serina ou cisteína descrito acima com aquele correspondente aos compostos mostrados abaixo.



Exemplo	A	n'	Q'	m'
9C	(3-trifluorobenzil)amino	2	-O-	1
9D	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	2	-O-	2
9E	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	2	-O-	1
9F	4-cicloexilpiperazin-1-ila	2	-O-	2
9G	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ila	2	-O-	1
9H	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ila	2	-O-	2

9I	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ila	2	-O-	1
9J	(3-trifluorobenzil)amino	1	-S-	2
9K	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	1	-S-	1
9L	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	1	-S-	2
9M	4-cicloexilpiperazin-1-ila	1	-S-	1
9N	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ila	1	-S-	2
9O	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ila	1	-S-	1
9P	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ila	1	-S-	2
9Q	(3-trifluorobenzil)amino	2	-S-	2
9R	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	2	-S-	1
9S	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	2	-S-	2
9T	4-cicloexilpiperazin-1-ila	2	-S-	1
9U	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ila	2	-S-	2
9V	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ila	2	-S-	1
9W	4-[2-(piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ila	2	-S-	2
9X	(3-trifluorobenzil)amino	0	-CH ₂ -	1
9Y	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	0	-CH ₂ -	2
9Z	4-(3-trifluorometilfenil)piperazin-1-ila	0	-CH ₂ -	1
9AA	4-cicloexilpiperazin-1-ila	0	-CH ₂ -	2
9AB	4-(piperidin-1-ilmetil)piperidin-1-ila	0	-CH ₂ -	1
9AC	4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ila	0	-CH ₂ -	2
9AD	4-[2-piperidin-1-il)etil]piperidin-1-ila	0	-CH ₂ -	1

EXEMPLO 10A. Ácido (2R)-(Benziloximetil)-2-[3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-stiril)azetidín-2-on-1-il]acético. O Exemplo 9A (0,16 g, 0,28 mmol) foi hidrolisado de acordo com o procedimento empregado no

5 Exemplo 5 para produzir 0,144 g (rendimento quantitativo)

como um sólido quase branco; ^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
 5 (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).

O composto do Exemplo 10A é empregado para
 10 preparar outros derivados de éster e amida, tais como as amidas e ésteres representados pelo grupo A em compostos das fórmulas (I), (II), e (III).

EXEMPLO 11A. Diidrocloreto de (S)-(benzil)-D-cisteína-[4-(2-(1-piperidil)etil)]piperidinamida. N-
 15 tButiloxicarbonil-(S)-(benzil)-D- cisteína - [4 - (2 - (1 - piperidil)etil)]piperidinamida (0,453 g, 0,93 mmol) foi reagido durante a noite com cloreto de acetila (0,78 mL, 13,80 mmols) em metanol anidroso (15 mL). O composto título foi obtido como um sólido quase branco evaporando a mistura
 20 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).

25 EXEMPLO 12A. [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-ila)-4(R)-(2-stiril)azetidín-2-on-1-il]acetato de terc-Butila. A imina preparada a partir de 4,53 g (34,5 mmols) éster de terc-butila de glicina e cinamaldeído foi combinado

com cloreto de 2-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)acetila (Exemplo 1A) de acordo com o procedimento do Exemplo 9, para produzir 5,5 g (30%) do Exemplo 15 como cristais incolores (re-cristalizados, n-clorobutano); mp 194-195°C.

5 EXEMPLO 13. Procedimento geral para alquilação e/ou acilação de um (azetidin-2-on-1-il)acetato. Uma solução de acetato de (azetidin-2-on-1-ila) em tetraidrofurano (0,22 M em azetidinona), tal como Exemplo 12 A, é resfriada a -78°C e está com bis(trimetilsilil)amida de
10 lítio (2,2 equivalentes). O ânion resultante é tratado com um haleto de alquila ou acila apropriado (1,1 equivalente). Em conversão completa do azetidinona, a reação é extinta com cloreto de amônio aquoso saturado e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica é lavada consecutivamente
15 com 1N de ácido clorídrico, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e cloreto de sódio aquoso saturado. A camada orgânica resultante é secada (sulfato de magnésio) e evaporada. O resíduo é purificado através de cromatografia em sílica gel com um eluente apropriado, tal como 3:2 de
20 hexano / acetato de etila.

Este procedimento é empregado para preparar compostos das fórmulas (I), (II), e (III) por uma rotina sintética alternada a partir de um intermediário comum tal como [3(S)-(4(S)-feniloxazolidin-2-on-3-il)-4(R)-(2-stiril)
25 azetidin-2-on-1-il]acetato de terc-Butila, e compostos relacionados. Este procedimento é da mesma forma empregado para preparar análogos alquilados e acilados dos compostos descritos aqui, tal como compostos das fórmulas (I), (II), e

(III) em que R^1 é diferente de hidrogênio. É também apreciado que este procedimento pode ser modificado para introduzir grupos adicionais sobre o anel de azetidinona para preparar compostos descritos aqui onde R^2 é diferente
5 de hidrogênio.

É apreciado que os epímeros destes compostos ao carbono alfa à azetidinona podem da mesma forma ser preparados pelos procedimentos descritos acima, selecionando-se os materiais de partida apropriados. Além
10 disso, todos os outros compostos que caem dentro do escopo dos compostos das fórmulas (I), (II), e (III) podem da mesma forma ser geralmente preparados pelos exemplos anteriores.

Em outra modalidade, os compostos descritos aqui são úteis para antagonismo dos receptores de vasopressina
15 V_{1a} , V_{1b} , V_2 em métodos para tratar pacientes sofrendo de estados de doença e condições que são responsivas ao antagonismo dos receptores de vasopressina, V_{1a} , V_{1b} , V_2 . Ilustrativamente, os métodos descritos aqui incluem a etapa de administrar a um indivíduo ou paciente em necessidade de
20 tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto descrito pelas fórmulas aqui. Antagonismo de vários subtipos de receptor de vasopressina foi associado com numerosos benefícios fisiológicos e terapêuticos. Estes benefícios podem surgir a partir de antagonismo de ambos receptores de
25 vasopressina do sistema nervoso central e periférico. Utilidades do sistema nervoso periférico incluem administração de vasopressina V_{1a} e /ou antagonistas de vasopressina V_2 como adjuntos em insuficiência cardíaca ou

como agentes antitrombóticos. Efeitos do sistema nervoso central incluem administração de vasopressina V_{1a} e/ou antagonistas de vasopressina V_{1b} dos compostos descritos aqui para o tratamento de transtorno obsessivo compulsivo, 5 distúrbios agressivos, depressão, ansiedade, e outros transtornos psicológicos e neurológicos.

Estados de doença ilustrativos que são responsivos ao antagonismo de um receptor de vasopressina V_2 e tratável pelos métodos descritos aqui incluem várias doenças 10 cardiovasculares, incluindo, distúrbios ou condições associadas com agregação plaqueada, e similares. Além disso, métodos por tratar outros estados de doença e condições tratáveis por, por exemplo, antagonismo de receptor de oxitocina, antagonismo de receptor de taquicinina, antagonismo de receptor de neurocinina 1, 15 antagonismo de receptor neurocinina 2, e similares são descritos aqui, onde o método inclui a etapa de administrar a um paciente em necessidade de alívio a partir de tal um estado de doença ou condição uma quantidade eficaz de um ou 20 mais ácidos 2-(azetidin-2-on-1-il)alcanodiólicos substituídos, ácidos 2-(azetidin-2-on-1-il)hidroxialquilalcanóicos substituídos, ácidos 2-(azetidin-2-on-1-il)alquilalcanóicos substituídos, e análogos e derivados destes descritos aqui.

25 EXEMPLO DO MÉTODO 1. Células de expressão de receptor de vasopressina V_{1b} humana. cDNA de receptor de vasopressina humana 1B (HV1B) (veja, Lolait e outros, "Extrapituitary expression of the rat V_{1b} vasopressin

receptor gene" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:6783-7 (1995); de Keizer e outros, "Cloning and characterization of the human V3(V1b) pituitary vasopressin receptor" FEBS Lett. 356:215-20 (1994); Sugimoto e outros, "Molecular cloning and
5 functional expression of a cDNA encoding the human V1b vasopressin receptor" J. Biol. Chem. 269:27088-92 (1994)) foi inserido em um vetor de expressão de célula de mamífero PCI-neo (Promega) em sítio de EcoR1. O plasmídeo recombinante transportando cDNA de HV1B foi identificado a
10 partir de clones de E. Coli transformados e empregado para a transfecção de célula de ovário de hamster chinês (CHO-K1, ATCC). Dois microgramas de DNA de receptor de HV1B foram introduzidos em 10^5 de células de CHO cultivadas em placas de 6 poços, empregando técnica de transfecção mediada por
15 Eugene-6 (Boehringer Mannheim). Vinte e quatro hrs pós transfecção, as células foram, em seguida, cultivadas sob seleção de G-418 (0,25 mg/ml) suplementadas ao meio de cultura. Três dias depois, a diluição limitada foi realizada para obter únicos clones de célula em placas de 96
20 poços. Depois de um período de 2 semanas de cultivo, monoclonos foram expandidos em dois grupos de placas de 12 poços. Quando confluência foi obtida, um grupo de poços foi analisado quanto a sua capacidade de ligar-se a arginina-vasopressina rotulada por trítio (NEN). Nove clones
25 positivos foram identificados inicialmente dentre 60 clones avaliados, e clones que demonstraram ligação de AVP mais alta foram salvos como linhagens de célula permanentes para avaliação de afinidade de HV1B de compostos de Serenix.

EXEMPLO DO MÉTODO 2. Ensaios de ligação de receptor com base em célula de vasopressina V_{1a} , V_{1b} , e/ou V_2 humano ou de rato. As linhagens celulares de V_{1a} , V_{1b} , e/ou V_2 (células que expressam os receptores de V_{1a} , V_{1b} , e/ou V_2 humano ou de rato) foram cultivadas em meio alfa-MEM suplementado com 10% de soro bovino fetal e 250ug/ml G418 (Gibco, Grand Island, NY) em frasco de 75 cm². Para ensaio de ligação competitivo, células de hV1b foram dissociadas com solução de dissociação de célula com base em PBS livre de enzima (Specialty Media, Phillipursburg, NJ), seguindo o protocolo do fabricante. Células foram colocadas em placas de cultura de 12 poços em uma taxa de um frasco em 18 placas (a taxa deve ser ajustada de acordo com a extensão da confluência) e mantidas em cultura durante 2-3 dias. O meio de cultura foi em seguida removido, as células foram lavadas uma vez com 2 ml de tampão de ligação (25 mM de Hepes, 0,25% de BSA, 1x DMEM, PH=7,0) em temperatura ambiente. Em cada poço, 990 ul de tampão de ligação contendo 1 nM de ³H-AVP foram adicionados e seguidos pela adição de compostos teste diluídos em séries de 10 ul ou AVP gelada, tudo dissolvido em DMSO. Todas as incubações foram em triplicata e curvas de dose-inibição consistiram em ligação total (DMSO apenas) e 5 concentrações (0,1, 1,0, 10, 100 e 1000nm) de agente teste ou AVP gelada, abrangendo a IC50. As células foram incubadas durante 30 minutos a 37°C em uma incubadora umedecida. A mistura de ensaio foi em seguida removida e cada poço foi lavado três vezes com PBS (pH = 7,4). Depois da lavagem, 1 ml de SDS a 2% foi adicionado por poço e as

placas foram deixadas descansar durante 15 minutos em temperatura ambiente. Bata suavemente a placa para ter certeza que as células lisadas foram destacadas. O conteúdo total em um poço foi transferido para um frascote de cintilação. Cada poço foi, em seguida, enxaguado com 0,5 ml de PBS e adicionadas ao frascote correspondente. Fluido de cintilação (Ecoscint, Nacional Diagnostics, Atlanta, Georgia) foi em seguida adicionado a 3ml por frasco. As amostras foram contadas em um contador de cintilação líquida (Beckman LS3801). Valores de IC₅₀ e K_i foram calculados empregando-se software de ajustamento de Curva Prism.

Os exemplos selecionados foram testados neste análise nas células que expressam receptores de V_{1a} humana ou V_{1b} humana. Afinidades de ligação (IC₅₀) para compostos ilustrativos são resumidas na seguinte Tabela. Constantes de inibição (K_i) para compostos ilustrativos também são resumidos na seguinte Tabela.

Exemplo	Afinidade de Ligação Humana V _{1a} (IC ₅₀ (nM))	Afinidade de Ligação Humana V _{1a} (K _i (nM))	Afinidade de Ligação Humana V _{1b} (IC ₅₀ (μM))	Afinidade de Ligação Humana V _{1b} (K _i (μM))
9B	0,11	0,07	1,10	0,69

EXEMPLO DO MÉTODO 3. Inibição de renovação de fosfatidilinositol mediada por vasopressina V_{1b}, um ensaio funcional quanto a atividade antagonista. Os efeitos fisiológicos de vasopressina são mediados através de

receptores acoplados a proteína G específica. Os receptores de vasopressina V_{1a} , V_{1b} e/ou V_2 são acoplados a uma proteína G, que é acoplada a cAMP. O caráter do agonista ou antagonista dos compostos aqui descritos pode ser
5 determinado por sua capacidade de inibir a renovação mediada por vasopressina de fosfatidilinositol empregando-se métodos convencionais, inclusive o procedimento descrito nos parágrafos seguintes.

As células que expressam os receptores de V_{1a} , V_{1b}
10 e/ou V_2 humano ou rato são cultivadas em meio essencial mínimo alfa-modificado contendo 10% de soro bovino fetal e 0,25 mg/ml de G418. Três dias antes do ensaio, culturas próximas a confluência são dissociadas e semeadas em placas de cultura de tecido de 6 poços, cerca de 100 poços que são
15 semeados a partir cada frasco de 75 cm² (equivalente a relação de divisão de 12:1). Cada paço contém 1 ml de meio de crescimento com 2 µCi de [³H] mio-inositol (American Radiolabeled Chemicals, St. Louis, MO).

Todos os ensaios são em triplicata, com exceção
20 para basal e 10 nM de AVP (ambos n=6). Vasopressina de arginina (AVP) é dissolvida em 0,1 N de ácido acético. As drogas candidato são dissolvidas em DMSO no dia da experiência e diluídas em DMSO em 200 vezes, a concentração teste final. As drogas candidato e AVP (ou volumes
25 correspondentes de DMSO) são adicionadas separadamente como 5 µl em DMSO em tubos de vidro de 12x75 mm contendo 1 ml de tampão de ensaio (solução salina balanceada de Tyrode contendo 50 mM de glicose, 10 mM de LiCl, 15 mM de HEPES pH

7.4, 10 uM de fosforamidon e 100 uM de bacitracina). A ordem de incubações é aleatorizada. Incubações são iniciadas removendo-se o meio de pré-rotulagem, lavando-se o monocamada uma vez com 1 ml de NaCl a 0,9% e adicionando-se os conteúdos dos tubos de ensaio. Os placas são incubadas durante 1 hora a 37°C. As incubações são terminadas removendo-se o meio de incubação e adicionando-se 500 ul de ácido tricloroacético a 5% (p/v) gelado e permitindo-as repousar durante 15 minutos.

As incubações são fracionadas em BioRad Poly-Prep Econo-Columns acondicionadas com 0,3 ml de resina de formato AG 1 X-8100-200. A resina é misturada 1:1 com água e 0,6 ml adicionado em cada coluna. As colunas são em seguida lavadas com 10 ml de água. Os frascos de cintilação (20 ml) são colocados sob cada coluna. Para cada poço de incubação, os conteúdos são transferidos para uma minicoluna, depois da qual, a poço é lavado com 0,5 ml de água destilada, que também é adicionada à minicoluna. As colunas são em seguida lavadas duas vezes com 5 ml de 5 mM de mio-inositol para eluir o inositol livre. Uma alíquota de 1 ml disto é transferida para um frascos de cintilação de 20 ml novo, mais 10 ml de Beckman Ready Protein Plus e contada. Depois que a lavagem de mio-inositol é concluída, frascos de cintilação vazios, são colocados sob as colunas e fosfatos de [³H] inositol são eluídos com três adições de 1 ml de formato de amônio de 0,5 M contendo ácido fórmico de 0,1 N. As condições de eluição são otimizadas para recuperar mono-, bis-, e trisfosfatos de inositol, sem eluir o tetrakis-

pentacis-, e hexacis-fosfatos mais metabolicamente inertes. Amostras são contadas em um contador de cintilação de múltiplos propósitos Beckman LS 6500 depois da adição de 10 mL de líquido de cintilação Tru-Count Hight Sal Capacity.

5 Lipídios de inositol são medidos adicionando-se 1 ml de dodecil sulfato de sódio 2% (SDS) a cada poço, permitindo os adaptarem-se durante pelo menos 30 min. O conteúdo lisado em cada poço é transferido para um frasco de cintilação de 20 ml. Líquido de cintilação Beckman Ready
10 Protein Plus de 10 ml é adicionado e a radioatividade contada.

Curvas de concentração-resposta para AVP e curvas de concentração-inibição para agentes de teste versus 10 nM de AVP foram analisadas através de ajustamento de curva de
15 mínimos quadrados não linear para uma função logística de 4 parâmetros. Os parâmetros para fosfatos de inositol basal e máximo, EC_{50} ou IC_{50} , e coeficiente de Hill foram variados para obter o melhor ajuste. O ajustamento de curva é pesado
20 sob a suposição que o desvio padrão foi proporcional a dpm da radioatividade. As curvas de concentração-resposta completas para AVP foram conduzidas em cada experiência, e valores de IC_{50} foram convertidos em valores de K_i através da aplicação da equação de Cheng-Prusoff, baseada na EC_{50} para
25 AVP na mesma experiência. Fosfatos de inositol foram expressos como dpm por 10^6 dpm de incorporação de inositol total.

Experiências para testar quanto a competitividade de agentes de teste consistiram de curvas de concentração-

resposta para AVP na ausência e presença de duas ou mais concentrações de agente de teste. Dados foram ajustados à seguinte equação logística competitiva:

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

onde Y é dpm de fosfato de inositol, B é
 5 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 do antagonista, K é o K_i para antagonista,
 e Q é a cooperatividade (coeficiente de Hill).

10 Experiências para testar quanto a competição
 através de agentes de teste consistem de curvas de
 concentração-resposta para AVP na ausência e presença de
 pelo menos cinco concentrações de agente de teste. Valores
 de K_i, que refletem as atividades antagônicas contra AVP na
 15 produção de molécula sinalizadora IP3 são calculados com
 software prism baseado na equação de Cheng e Prusoff.

EXEMPLO DO MÉTODO 4. Descobrimento da semente
 através de hamsters dourados. É evidenciado que a capacidade
 de um hamster encontrar sementes sob certas condições pode
 20 refletir seu nível de ansiedade. Este método para analisar
 as capacidades de descobrimento da semente em hamsters
 tratados com os compostos descritos aqui é um modelo animal
 de ansiedade.

Hamsters dourados sírios, machos (Mesocricetus

auratus) (120-130 g) obtidos de Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianapolis, IN) são alojados individualmente em gaiolas Plexiglas (24 cm x 24 cm x 20 cm), mantidos em um ciclo de claro:escuro inverso (14:10; luzes anexadas as 19:00 hr), e fornecido alimento e água ad libitum. Todos os testes são administrados durante a fase de escuro do ciclo circadiano sob iluminação vermelha obscurecida. Antes de testar, todos os animais são jejuados durante 20-24 hrs. Noventa min. depois da injeção intraperitoneal (IP) de SRX262 (n=10) ou veículo de solução salina (n=10), os animais são tirados de sua gaiola casiera e colocados em uma gaiola de manutenção durante 2 min. Durante sua ausência, seis sementes de girassol foram enterradas sob a fundação em um canto de sua gaiola doméstica. Os animais são colocados novamente em sua gaiola doméstica aleatoriamente cobrindo qualquer um dos cantos vazios e cronometrados quanto a sua latência para encontrar as sementes durante um período de observação de cinco minutos. A latência para encontrar as sementes é reduzida depois do tratamento com os compostos descritos aqui e comparável em magnitude à fluoxetina, buspirona e clordiazapóxido.

EXEMPLO DO MÉTODO 5. Subjugação social em Hamsters, um ensaio de marcador bioquímico. Há um corpo da literatura nas conseqüências comportamentais e neuroendócrinas de subjugação social repetida em hamsters dourados machos adultos. Em animais adultos, perder brigas e ser transferidos a baixa condição social é muito estressante, resultando em níveis alterados de esteróides adrenais e

gonádicos juntamente com mudanças nos comportamentos sociais (Rose e outros, 1975; Eberhart e outros, 1980, 1983). Estudos em hamsters machos adultos mostram níveis deprimidos de testosterona e níveis elevados de glicocorticóides depois da derrota repetida através de co-específicos dominantes (Huhman e outros, 1991).

Hamsters machos são alojados e mantidos como descrito acima. Durante 30 minutos, cada dia durante quatorze dias sucessivos, os animais são expostos à ameaça e ataque de um co-específico maior (n=14). Seguindo estes episódios diários de animais com estresse traumático são deixados imperturbados em suas gaiolas domésticas durante dez dias. Durante estes período de recuperação, os animais são tratados com os compostos descritos aqui (1mg/kg/day) (n=7) ou veículo de solução salina (n=7). No término deste período de tratamento, os animais são sacrificados por decapitação e sangue do tronco coletado para o radioimunoensaio de testosterona e cortisol. Os níveis de testosterona de hamsters cronicamente dominados são muito baixos enquanto os níveis de cortisol basais são altos. Este perfil neuroendócrino é alterado através de tratamento com os compostos descritos aqui. Os dados coletados indicam que o bloqueio de receptores de V_{1b} pode realçar a recuperação de estresse traumática como subjugação social.

EXEMPLO DO MÉTODO 6. Subjugação social em Hamsters, um ensaio comportamental, avaliação para atividade semelhante à antidepressão. O modelo de hamster de

subjugação social no paradigma de intruso residente é empregado. O modelo de residente/intruso de agressão depende da motivação de um animal residente aos intrusos de briga e perseguição que entram em seu território (Miczek 1974).

- 5 Animais menores colocados na gaiola doméstica de um residente serão derrotados mais facilmente e serão socialmente subjugados com encontros repetidos. Subjugação social é um pressionador significativo e natural no reino animal. Animais derrotados e subjugados durante o
- 10 estabelecimento de hierarquias de domínio ou encontros territoriais podem ser altamente submissos em interações agonísticas futuras.

- Por exemplo, ratos derrotados mostram menos agressão e comportamento mais submisso (Frishknecht e
- 15 outros, 1982; Williams e Lierle 1988). Ratos constantemente derrotados por co-específicos mais agressivo mostram uma inibição de comportamento caracterizada por iniciativa menos social e agressão ofensiva, bem como um aumento no comportamento defensivo (Van de Poll e outros, 1982).
- 20 Hamsters machos repetidamente derrotado respondem de uma maneira submissa quando confrontados por um intruso não agressivo (Potegal e outros, 1993), além disso seu comportamento reprodutivo normal é reduzido quando medido através da latência para preparar uma fêmea receptiva. Além
- 25 disso, depois da derrota repetida através de um co-específico dominante, um hamster residente será defensivo ou receoso de intrusos não agressivos de tamanho menor (Potegal e outros, 1993). A generalização de comportamento submisso para

animais de estímulo novo, não ameaçadores é um exemplo de "derrota condicionada" (Potegal e outros, 1993). Derrota condicionada em hamsters adultos não é permanente quando os comportamentos defensivos e de fuga desaparecem durante
5 muitas semanas. Os animais que mostram a derrota condicionada são tratados com os compostos descritos aqui, e observados para um retorno aos comportamentos agressivos e reprodutivos normais.

Além disso, a subjugação social tem um efeito
10 pronunciado na neuroendocrinologia do animal. Em animais adultos, perder brigas e ser transferidos a baixa condição social altera os níveis de esteróides adrenais e gonádicos (Rose e outros, 1975; Eberhart e outros, 1980, 1983). Hamsters machos adultos mostram níveis deprimidos de
15 testosterona e níveis elevados de glicocorticóides depois da derrota repetida através de co-específicos dominantes (Huhman e outros, 1991). A recuperação de testosterona normal e níveis de cortisol é avaliada em animais tratados com os compostos descritos aqui.

20 Hamsters dourados sírios, machos (*Mesocricetus auratus*) (120-130 g) obtidos de Harlan Sprague-Dawley Laboratories (Indianapolis, IN) são alojados individualmente em gaiolas Plexiglas (24 cm x 24 cm x 20 cm), mantidos em um ciclo de luz:escuro inverso (14:10; luzes anexadas às 19:00
25 hr), e fornecido alimento e água ad libitum. Todos os testes são conduzidos durante a fase de escuro do ciclo circadiano sob iluminação vermelha obscurecida. Cada composto é testado em 3 doses (100 µg, 1 mg, e 10mg/kg) mais

veículo de solução salina. Vinte e quatro animais (seis por grupo) são testados. Os animais são socialmente subjugados colocando-os na gaiola doméstica de um hamster maior cada dia por 30 min. durante 14 dias sucessivos. Os animais são

5 expostos a um residente diferente a cada dia de modo que a ameaça e ataque sejam constante. Depois da cessação da subjugação social, os animais são permitidos recuperar-se imperturbados na gaiola doméstica durante as próximas duas semanas. Durante este tempo, eles são tratados com um

10 composto descrito aqui, ou com veículo durante uma semana. No término da semana, os animais são testados quanto a agressão voltada para um intruso menor colocado em sua gaiola doméstica. Os animais são classificados quanto à latência às mordidas, número de mordidas, e tempo de

15 contrato. No dia seguinte, uma fêmea receptiva é colocada na gaiola doméstica do animal, e o animal é classificado quanto à latência para prepará-lo. No término de duas semanas, os animais são sacrificados e o sangue do tronco analisado quanto a testosterona e cortisol. Todos os animais são

20 sacrificados durante as primeiras 2 hrs da fase de escuro do ciclo de luz:escuro para minimizar as variações circadianas em níveis de cortisol. Os dados entre os tratamentos são comparados com ANOVA, unidirecional seguido por testes pós hoc de Bonferroni.

25 EXEMPLO DO MÉTODO 7. Labirinto Extra Elevado. O labirinto extra elevado foi desenvolvido por avaliar efeitos de fármaco ansiolítico e ansiogênico em roedores. O método foi validado comportamentalmente, fisiologicamente e

farmacologicamente. O labirinto extra consiste em duas subdivisões abertas e duas subdivisões incluídas. Ratos e camundongos tendem a naturalmente constituir menos entradas nas subdivisões abertas do que nas subdivisões fechadas e
5 gastarão significativamente menos tempo nas subdivisões abertas. O confinamento nas subdivisões abertas está associado com o comportamento mais significativamente relacionado à ansiedade e níveis de hormônio de estresse mais altos do que o confinamento nas subdivisões fechadas.
10 Ansiolíticos clinicamente efetivos, por exemplo, clordiazepóxido ou diazepam, significantemente aumentam a porcentagem do tempo gasto nas subdivisões abertas e o número de entradas nas subdivisões abertas. Reciprocamente, compostos ansiogênicos como ioimbina ou anfetaminas reduzem
15 as entradas nas subdivisões abertas e tempo gasto nas subdivisões abertas.

Camundongos machos são alojados em grupo em um ciclo claro-escuro de 12:12 normal com luz anexada às 08:00 hr e é fornecido alimento e água ad libitum. O labirinto
20 extra consiste em duas subdivisões abertos, 40 cm de comprimento, 6 cm de comprimento sem paredes. As duas subdivisões fechadas têm as mesmas dimensões com paredes de 25 cm de altura. Cada par de subdivisões é organizado oposto um ao outro para formar o labirinto extra. O labirinto é
25 elevado a uma altura de 50 cm. Cada fármaco é testado em 3 doses (100 µg, 1 mg, e 10mg/kg) mais veículo de solução salina. Vinte e quatro animais (seis por grupo) são testados no labirinto extra 90 min. depois da injeção IP em um volume

de aprox. 0,1 ml. No começo da experiência, o animal é colocado no final de uma das subdivisões abertas. Durante um período de observação de cinco min., os animais são marcados quanto à latência ao entrar na subdivisão fechada, tempo gastou na subdivisão fechada, e o número de entradas na subdivisão aberta depois da primeira ocupação da subdivisão fechada. Os dados entre os tratamentos são comparados com ANOVA unidirecional seguido por testes pós hoc de Bonferroni.

10 EXEMPLO DO MÉTODO 8. Impulsividade/Agressão
imprópria. Impulsividade e/ou agressão imprópria pode(m) ser determinada(s) empregando-se ensaios de comportamento animal padrão, incluindo o paradigma de residente-intruso, o isolamento induziu o paradigma de agressão, e os paradigmas
15 de agressão de interfêmea e/ou agressão de intermacho. Estes ensaios podem ser aplicados a camundongos, ratos e/ou hamsters. Vasopressina de arginina (AVP) estava implicada nos comportamentos agressivos de várias espécies, incluindo humanos (veja, Coccaro e outros, "Cerebrospinal fluid
20 vasopressin levels: correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects" Arch. Gen. Psychiatry 55:708-14 (1998)). Infusões de antagonistas de receptores de AVP foram mostradas para reduzir a agressão (veja, Ferris & Potengal, "Vasopressin receptor blockade in
25 the anterior hypothalamus suppresses aggression in hamsters" Physiol. Behav. 44:235-39 (1988)). Um estudo dos camundongos de nocaute de vasopressina V_{1b} indicou reduções no comportamento agressivo por estes animais (veja, Wersinger

et al., "Vasopressin V_{1b} receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice" *Mol. Psychiatry* 7:975-84 (2002)).

Hamsters sírios machos adultos (*Mesocricetus auratus*, Charles River Laboratories) são empregados como indivíduos. Hamsters a ser empregados como residentes são alojados individualmente durante pelo menos 2 semanas antes do começo da experiência. Uma sub-população de machos menores são empregados como intrusos, que são alojados em grupo (três/gaiola) para minimizar os níveis de agressão. Os pares intrusos e residentes devem ter um mínimo de cerca de uma diferença de peso de 10 g. Por exemplo, a faixa de peso para residentes está entre 105 e 150 g, e pesos de intruso variaram de 95 a 140 g, embora estes pesos absolutos possam variar. Os animais são alojados em gaiolas Plexiglas (46,0 x 24,0 x 21,0 cm) com palha de espiga de milho de milho em uma temperatura (por exemplo, 20,55°C) e ambiente controlado por umidade com alimento e água disponível ad libitum, que é mantido em um ciclo claro-escuro de 14:10 com luzes desligadas ao meio-dia. Testes são conduzidos sob iluminação com luz vermelha durante as primeiras 3 h da fase escura do ciclo luz-escuro. Todos os animais são manuseados diariamente durante 10 dias antes do começo do estudo.

Um teste de avaliação sem fármaco simples (residente-intruso) é conduzido com cada hamster individualmente alojado para determinar os níveis de referência da agressão do animal. Apenas os machos residentes que mostram um mínimo de uma mordida durante a

sessão do teste são empregados no teste com fármaco. Testes com os compostos descritos aqui são conduzidos 48 h depois do teste de avaliação. Vinte e cinco minutos depois da administração do fármaco, os residentes são movidos para o ambiente de teste. Os intrusos são introduzidos na gaiola do ambiente do ambiente do residente 5 min. depois, para um teste de 10 min. Cada residente é confrontado com um intruso diferente que foi empregado na fase de avaliação. Deve ser entendido que os protocolos empregados nesta experiência estão em concordância com o estado aplicável e regulamentos federais. Medidas comportamentais incluem latência de ataque, latência á mordida, e número de mordidas. Os dados são analisados por ANOVA unidirecional, opcionalmente seguido por testes pós-hoc de Newman-Keuls. Mais detalhes deste são encontrados em Blanchard e outros, "AVP V1b selective antagonist SSR149415 blocks aggressive behaviors in hamsters" Pharmacol., Biochem. Behav. 80:189-94 (2005).

EXEMPLO DE MÉTODO 9. Ensaio funcional e de ligação de oxitocina humana. Oxitocina é conhecido por seu papel hormonal na parturição e lactação. Agonistas de oxitocina são clinicamente úteis para induzir a lactação; induzir ou aumentar o trabalho de parto; controlar hemorragia e fraqueza uterina pós-parto; causar contração uterina depois do parto cesariano ou durante outra cirurgia uterina; e induzir o aborto terapêutico. Oxitocina, agindo como um neurotransmissor no sistema nervoso central, da mesma forma desempenha um papel importante na expressão das funções centrais tais como comportamento materno, comportamento

sexual (inclusive ereção do pênis, lordose e comportamento copulativo), bocejo, tolerância e mecanismos de dependência, alimentação, arrumação, regulamento e termorregulamento cardiovascular (Argiolas e Gessa, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15:217-231 (1991)). Antagonistas de

5 oxitocina encontram utilidade terapêutica como agentes para o retardamento ou prevenção do trabalho de parto prematuro; ou para redução ou interrupção da liberação durante períodos curtos para empreender outras medidas terapêuticas.

10 Acredita-se que compostos descritos aqui devem da mesma forma ser agentes de oxitocina. Preparações de oxitocina e vários agonistas de oxitocina estão comercialmente disponíveis para uso terapêutico. Nos anos recentes, antagonistas de oxitocina com atividade

15 antiuterotônica foram desenvolvidos e avaliados quanto ao seu uso potencial no tratamento de trabalho de parto prematuro e dismenorréia (Pavo e outros, *J. Med. Chem.*, 37:255-259 (1994); Akerlund e outros, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 94:1040-1044 (1987); Akerlund e outros, *Br. J.*

20 *Obstet. Gynaecol.*, 86:484-487 (1979)). O antagonista de oxitocina atosibam foi estudado clinicamente e resultou em uma inibição mais significativa de contrações prematuras do placebo (Goodwin e outros, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 170:474 (1994)).

25 O receptor de oxitocina humana foi clonado e expresso (Kimura e outros, *Nature*, 356:526-529 (1992)), é identificado sob o número de acesso X64878. Para demonstrar a afinidade dos compostos descritos aqui para o receptor de

Oxitocina humana, estudos de ligação foram realizados empregando-se uma linhagem celular linha expressando o receptor de oxitocina humana em 293 células (daqui em diante referido como a linhagem celular OTR) substancialmente pelo
5 procedimento descrito por Morel e outros, (Nature, 356:523-526 (1992)). A linhagem de 293 células é uma linhagem permanente de células renais embrionárias humanas primárias transformadas por DNA tipo 5 de adenovírus humano cisalhado. É identificado como ATCC CRL-1533.

10 A linhagem celular de OTR foi cultivada em DMEM (Meio Essencial Modificado de Delbecco, Sigma, St. Louis, MO, USA) com 10% soro bovino fetal, 2 mM de L-glutamina, 200 µg de higromicina (Sigma, St. Louis, MO, USA) e 250 µg/ml de G418 (Gibco, Grand Island, NY, USA). Para preparar
15 membranas, células de OTR foram cultivadas para confluência em 20 frascos de rolo. Células foram dissociadas com meio de dissociação de célula livre de enzima (Speciality Media, Lavallette, NJ, USA) e centrifugadas em 3200 rpm durante 15 minutos. A pélete foi re-suspensa em 40 mL de tampão de
20 Tris-HCl (cloridrato de tris[hidroximetil]aminometano) (50 mM, pH 7,4) e homogeneizada durante 1 minuto com um Tekmar Tissumizer (Cincinnati, OH USA). A suspensão foi centrifugada em 40.000 x g durante 10 minutos. A pélete foi re-suspensa e centrifugada como anteriormente. A pélete
25 final foi suspensa em 80 mL de tampão de Tris 7.4 e armazenada em alíquotas de 4 mL a -80°C. Para ensaio, as alíquotas foram re-suspensas em tampão de ensaio e diluídas em 375 µg de proteína por mL. Concentração de proteína foi

determinada por ensaio de BCA (Pierce, Rockford, IL, USA).

Tampão de ensaio foi 50 mM de cloridrato de Tris-HCl (tris[hidroximetil]aminometano), 5 mM de MgCl_2 , e 0,1% de albumina de soro bovino em pH 7,4. O radioligando para
5 ensaios de ligação foi [^3H]oxitocina ([tirosil-2,b- ^3H]oxitocina, 48,5 de Ci/mmol, DuPont NEN, Boston, MA, USA). A ordem das adições foi 195 μL de tampão de ensaio, 200 μL de membranas de OTR (75 μg de proteína) em tampão de ensaio, 5 μL de agente de teste em dimetilsulfóxido (DMSO) ou DMSO
10 sozinho, e 100 μL de [^3H]oxitocina em tampão de ensaio (concentração final 1,0 nM). As incubações foram durante uma hora em temperatura ambiente. Radioligando anexado foi separado de livre através de filtração em uma colheitadeira de célula Brandel (Gaithersburg, MD, USA) através de filtros
15 de fibra de vidro Whatman GF/B que foram embebidos durante 2 horas em polietilenimina 0,3%. Os filtros foram lavados com 50 mM de Tris-HCl gelado (pH 7,7 a 25°C) e os círculos de filtro foram colocados em frascos de cintilação, aos quais foram adicionados 5 mL de líquido de cintilação Ready
20 Protein PlusTM, e contados em um contador de cintilação de líquido. Todas as incubações foram em triplicata, e curvas de inibição de dose consistiram em ligação total, ligação não específica (100 μM de oxitocina, Sigma, St. Louis, MO, USA), e 6 ou 7 concentrações do agente de teste que abrangem
25 a IC_{50} . Ligação total foi tipicamente cerca de 1.000 cpm e ligação não específica cerca de 200 cpm. Valores de IC_{50} foram calculados através de ajustamento de curva de mínimos quadrados não linear para um modelo logístico de 4

parâmetros. Certos compostos da fórmula (I) mostraram afinidade pelo receptor de oxitocina.

Vários bioensaios estão disponíveis para determinar o caráter agonista ou antagonista de compostos que exibem afinidade ao receptor de oxitocina. Um tal ensaio
5 é descrito na Patente U.S. No. 5.373.089, por este meio incorporado através de referência. O dito bioensaio é derivado a partir de procedimentos descritos em um papel através de Sawyer e outros, (Endocrinology, 106:81 (1980)),
10 que por sua vez foi baseado em um relatório de Holton (Brit. J. Pharmacol., 3:328 (1948)). Os cálculos de ensaio para estimativas de pA_2 são descritos por Schild (Brit. J. Pharmacol., 2:189 (1947)).

EXEMPLO DO MÉTODO 10. Ensaio para atividade
15 funcional de oxitocina.

1. Animais: uma parte de 1,5 cm de útero de uma rata virgem (Holtzman) no cio natural é empregada para o ensaio.

2. Tampão/Banho de Ensaio: O tampão empregado é
20 Munsicks. Este tampão contém 0,5 mM de Mg^{2+} . O tampão é continuamente gaseificado com 95% de oxigênio/5% de gás carbônico produzindo um pH de 7,4. A temperatura do banho de ensaio é de 37°C. Um banho de ensaio de 10 mL é utilizado o qual contém uma jaqueta de água para manter a temperatura e
25 spikets de saída e entrada para adicionar e remover o tampão.

3. Polígrafo/transdutor: O pedaço do tecido uterino empregado para o ensaio é ancorado em uma

extremidade e conectado a um Statham Strain Gauge Force Transducer na outra extremidade que, por sua vez, é anexada a um Grass Polygraph Model 79 para monitorar as contrações.

4. Protocolo de Ensaio:

5 (a) O tecido é equilibrado no banho de ensaio durante uma hora com lavando com tampão novo a cada 15 minutos. Um grama de tensão é mantido a toda hora no tecido.

(b) O tecido é estimulado inicialmente com oxitocina em 10 nM para aclimar o tecido e com 4 mM de cloreto de potássio (KCl) para determinar a resposta contrátil máxima.

(c) Uma curva de dose-resposta é, em seguida, realizada com oxitocina e uma concentração de oxitocina equivalente em aproximadamente 80% do máximo é empregada para estimular o pA_2 do antagonista.

(d) O tecido é exposto à oxitocina (Calbiochemical, San Diego, CA) durante um minuto e lavado. Há um intervalo de três minutos antes da adição da próxima dose de agonista ou antagonista. Quando o antagonista é testado, é administrado cinco minutos antes do agonista. O agonista é administrado durante um minuto. Todas as respostas são integradas empregando-se um Integrador 7P10 Grass. Uma única concentração de oxitocina, igual a 80% da resposta máxima, é empregada para testar o antagonista. Três concentrações diferentes de antagonistas são empregadas, duas que reduzirá a resposta ao agonista por menos que 50% e uma que reduzirá a resposta maior que 50% (idealmente esta relação seria 25%, 50% e 75%). Isto é repetido três vezes

para cada dose de antagonista para um ensaio de três pontos.

(e) Cálculos para pA_2 - As relações de dose-resposta (DR) são calculados para antagonista e uma plotagem de Schild é realizada plotando-se o Log (DR-1) vs. Log da
5 concentração de antagonista. A linha plotada é calculada através da análise de regressão de mínimos quadrados. O pA_2 é a concentração de antagonista ao ponto onde a linha de regressão cruza o ponto 0 da ordenada de Log (DR-1). O pA_2 é o Log negativo da concentração de antagonista que reduzirá a
10 resposta ao agonista pela metade.

EXEMPLO DO MÉTODO 11. Ensaio de ligação de receptor de taquicinina. Acredita-se que compostos descritos aqui devem ser os agentes de taquicinina. Taquicinininas são uma família de peptídeos que compartilham
15 uma seqüência de terminal carbóxi amidada comum. Substância P foi o primeiro peptídeo desta família a ser isolado, embora sua purificação e a determinação de sua seqüência primária não tenham ocorrido até os primeiros anos da década dos 70. Entre 1983 e 1984 vários grupos relataram o
20 isolamento de duas novas taquicinininas de mamífero, agora chamada neurocinina A (da mesma forma conhecida como substância K, neuromedina 1, e neurocinina α), e neurocinina B (da mesma forma conhecida como neuromedina K e neurocinina β). Veja, J.E. Maggio, Peptides, 6 (Suplemento 3): 237-243
25 (1985) para uma revisão destas descobertas.

Antagonistas de receptor de taquicinina são de valor no tratamento de uma ampla variedade de condições clínicas que são caracterizadas pela presença de um excesso

de taquicardina. Estas condições clínicas podem incluir distúrbios do sistema nervoso central tais como ansiedade, depressão, psicose e esquizofrenia; transtornos neurodegenerativos tais como demência, incluindo demência
5 senil do tipo de Alzheimer, doença de Alzheimer, demência associada a AIDS, síndrome de Down; doenças de desmielinização tais como esclerose múltipla e esclerose lateral amiotrófica e outros transtornos neuropatológicos tais como neuropatia periférica, tais como neuropatia induzida por quimioterapia
10 e diabética, e neuralgias pós-herpéticas e outras; doenças das vias aéreas obstrutivas crônicas e agudas tal como síndrome da angústia respiratória do adulto, broncopneumonia, broncoespasmo, bronquite crônica, drivercough, e asma; doenças inflamatórias tais como doença
15 inflamatória intestinal, psoríase, fibrosite, osteoartrite, e artrite reumatóide; transtornos do sistema musculoesquelético, tal como osteoporose; alergias tais como eczema e rinite; transtornos de hipersensibilidade tal como sumagre-venenoso; doenças oftálmicas tais como conjuntivite,
20 conjuntivite primaveril, e similares; doenças cutâneas tais como dermatite de contato, dermatite atópica, urticária, e outras dermatites eczematóides; distúrbios de vício tal como alcoolismo; transtornos somáticos relacionados a estresse; distrofia simpática reflexiva tal como síndrome de
25 ombro/mão; transtorno distímico; reações imunológicas adversas tal como rejeição de tecidos transplantados e transtornos relacionados à supressão ou realce imune tal como lúpus eritematoso sistêmico; doenças ou transtornos

gastrointestinais associados com o controle neuronal de vísceras tais como colite ulcerativa, doença de Crohn, êmese e síndrome de intestino irritável; transtornos da função da bexiga tal como hiper-reflexia do detrusor da bexiga e
5 incontinência; aterosclerose; doenças de colágeno e fibrosantes tais como escleroderma e fasciolíase eosinofílica; sintomas irritativos de hipertrofia prostática benigna; transtornos de fluxo sanguíneo causados por vasodilatação e doenças vasoespásticas tais como angina,
10 enxaqueca e a doença de Raynaud; e dor ou nocicepção, por exemplo, aquela atribuível a ou associada com quaisquer das condições anteriores, especialmente a transmissão da dor na enxaqueca.

Taquicinininas são amplamente distribuídas tanto no
15 sistema nervoso central quanto no periférico. Quando liberadas dos nervos, elas mostram uma variedade de ações biológicas que, na maioria dos casos, dependem da ativação de receptores específicos expressos na membrana de células alvos. Taquicinininas também são produzidas por vários
20 tecidos não neurais. A substância de taquicinininas de mamífero P, neurocinina A, e neurocinina B age através de três subtipos de receptor principais, denotados como NK-1, NK-2, e NK-3, respectivamente. Estes receptores estão presentes em uma variedade de órgãos.

25 Substância P é acreditada inter alia estar envolvida na neurotransmissão de sensações de dor, incluindo a dor associada com cefaléias de enxaqueca e com artrite. Estes peptídeos também foram implicados em distúrbios

gastrointestinais e doenças do trato gastrointestinal tal como doença inflamatória intestinal. Taquicininas também foram implicadas como desempenhando um papel em numerosas outras doenças, como infra discutido.

5 Devido ao amplo número de doenças clínicas associadas com um excesso de taquicininas, o desenvolvimento de antagonistas de receptor de taquicinina servirá para controlar estas condições clínicas. Os antagonistas de receptor de taquicinina mais precoce foram derivados de
10 peptídeo. Estes antagonistas provaram ser de utilidade farmacêutica limitada por causa de sua instabilidade metabólica. Recentes publicações descreveram novas classes modernas de antagonistas de receptor de taquicinina de não peptídila que geralmente têm maior biodisponibilidade oral e
15 estabilidade metabólica que as classes mais precoces de antagonistas de receptor de taquicinina. Exemplos de tais antagonistas de receptor de taquicinina de não peptídila mais novos são encontrados na Publicação de Patente Européia 591.040 A1, publicada em 6 de abril de 1994; publicação de
20 Tratado de Cooperação de Patente WO 94/01402, publicada em 20 de janeiro de 1994; publicação de Tratado de Cooperação de Patente WO 94/04494, publicada em 3 de março de 1994; publicação de Tratado de Cooperação de Patente WO 93/011609, publicada em 21 de janeiro de 1993, publicação de Tratado de
25 Cooperação de Patente WO 94/26735, publicada em 24 de novembro de 1994. Ensaios úteis para avaliar os antagonistas de receptor de taquicinina são bem conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, J. Jukic e outros, Life

Sciences, 49:1463-1469 (1991); N. Kucharczyk e outros, Journal of Medicinal Chemistry, 36:1654-1661 (1993); N. Rouissi e outros, Biochemical and Biophysical Research Communications, 176:894-901 (1991).

5 EXEMPLO DO MÉTODO 12. Ensaio de Ligação de
 Receptor de NK-1. Antagonistas de NK-1 são úteis no
 tratamento da dor, especialmente dor crônica, tais como dor
 neuropática, dor pós-operatória, e enxaquecas, dor associada
 com artrite, dor associada com câncer, dor do dorso inferior
 10 crônica, cefaléias em salva, neuralgia de herpes, dor do
 membro fantasma, dor central, dor dental, dor neuropática,
 dor resistente a opióide, dor visceral, dor cirúrgica, dor
 de lesão óssea, dor durante trabalho de parto e parto, dor
 resultante de queimaduras, incluindo queimadura de sol, dor
 15 pós-parto, dor de angina, e dor relacionada à área
 genitourinário incluindo cistite.

Além da dor, antagonistas de NK-1 são
 especialmente úteis no tratamento e prevenção de
 incontinência urinária; sintomas irritantes de hipertrofia
 20 prostática benigna; distúrbios de motilidade do trato
 gastrointestinal, tal como síndrome de intestino irritável;
 doenças das vias aéreas obstrutivas agudas e crônicas, tais
 como broncoespasmo, broncopneumonia, asma, e síndrome da
 angústia respiratória do adulto; arterosclerose; condições
 25 inflamatórias, tais como doença inflamatória intestinal,
 colite ulcerativa, doença de Crohn, artrite reumatóide,
 osteoartrite, inflamação neurogênica, alergias, rinite,
 tosse, dermatite, urticária, psoríase, conjuntivite, êmese,

miose induzida por irritação; rejeição ao transplante de tecido; extravasamento de plasma resultante de quimioterapia com citocina e similares; trauma na medula espinhal; acidente vascular; acidente vascular cerebral (isquemia);
5 doença de Alzheimer; doença de Parkinson; esclerose múltipla; esclerose lateral amiotrófica; esquizofrenia; ansiedade; e depressão.

Ensaio de ligação de radiorreceptor foram realizados empregando-se um derivado de um protocolo
10 previamente publicado. D.G. Payan e outros, Journal of Immunology, 133:3260-3265 (1984). Neste ensaio, uma alíquota de células IM9 (1×10^6 de células/tubo em meio RPMI 1604 suplementado com 10% soro de bezerro fetal) foi incubada com 20 pM de substância P rotulada por ^{125}I na presença de
15 concentrações de competidor crescentes durante 45 minutos a 4°C.

Uma linhagem celular de IM9 é uma linhagem celular bem caracterizada que está facilmente disponível ao público. Veja, por exemplo, Annals of the New York Academy of
20 Science, 190:221-234 (1972); Nature (London), 251:443-444 (1974); Proceedings of the National Academy of Sciences (USA), 71:84-88 (1974). Estas células foram habitualmente cultivadas em RPMI 1640 suplementado com 50 µg/mL de sulfato de gentamicina e 10% de soro de bezerro fetal.

25 A reação foi terminada por filtração através de um sistema de colheita de filtro de fibra de vidro empregando-se filtros previamente embebidos durante 20 minutos em polietilenimina 0,1%. Ligação específica de substância P

rotulada foi determinado na presença de 20 nM de ligand não rotulado.

EXEMPLO DO MÉTODO 13. Ensaio de Ligação de Receptor de NK-2. Antagonistas de NK-2 são úteis no
5 tratamento de incontinência urinária, broncoespasmo, asma, síndrome da angústia respiratória de adulto, distúrbio de motilidade do trato gastrointestinal, tal como síndrome de intestino irritável, e dor.

As células de CHO-hNK-2R, uma linhagem celular
10 derivada de CHO transformada com o receptor de NK-2 humano, expressando cerca de 400.000 tais receptores por célula, foram cultivadas em frascos de 75 cm² ou frascos de rolo em meio essencial mínimo (alfa modificação) com 10% de soro bovino fetal. A seqüência de gene do receptor de NK-2 humano
15 é determinada em N.P. Gerard e outros, Journal of Biological Chemistry, 265:20455-20462 (1990).

Para preparação de membranas, 30 culturas de frasco de rolo confluentes foram dissociadas através da lavagem de cada frasco de rolo com 10 ml da solução salina
20 tamponada de fosfato de Dulbecco (PBS) sem cálcio e magnésio, seguida através da adição de 10 ml de solução de dissociação de célula livre de enzima (com base em PBS, de Speciality Media, Inc.). Depois de mais 15 minutos, as células dissociadas foram agrupadas e centrifugadas em 1.000
25 RPM durante 10 minutos em uma centrífuga clínica. As membranas foram preparadas através da homogeneização das péletes de célula em 300 mL de 50 mM de tampão de Tris, pH 7,4 com um homogeneizador TEKMAR® durante 10-15 segundos,

seguido através da centrifugação em 12.000 RPM (20.000 x g) durante 30 minutos empregando-se um rotor BECKMAN JA-14®. As péletes foram empregadas uma vez empregando-se o procedimento acima, e as péletes finais foram re-suspensas em 100-120 mL de 50 mM de tampão de Tris, pH 7,4, e alíquotas de 4 mL armazenadas congeladas a -70°C. A concentração de proteína desta preparação foi 2 mg/mL.

Para o ensaio de ligação de receptor, uma alíquota de 4 mL da preparação de membrana de CHO-hNK-2R foi suspensa em 40 mL de tampão de ensaio contendo 50 mM de Tris, pH 7,4, 3 mM de cloreto de manganês, 0,02% de albumina de soro bovino (BSA) e 4 µg/mL de quimostatina. Um volume de 200 µL do homogenado (40 µg de proteína) foi empregado por amostra. O ligando radioativo foi [¹²⁵I]iodoistidila-neurocinina A (New England Nuclear, NEX-252), 2200 Ci/mmol. O ligando foi preparado em tampão de ensaio em 20 nCi por 100 µL; a concentração final no ensaio foi 20 pM. Ligação não específica foi determinada empregando-se 1 µM de eledoisina. Dez concentrações de eledoisina de 0,1 a 1000 nM foram empregadas para uma curva de concentração-resposta padrão.

Todas as amostras e padrões foram adicionados à incubação em 10 µL de dimetilsulfóxido (DMSO) para avaliar (dose única) ou em 5 µL de DMSO para determinações de IC₅₀. A ordem de adições para incubação foi tampão de ensaio de 190 ou 195 µL, 200 µL de homogenado, 10 ou 5 µL de amostra em DMSO, 100 µL de ligando radioativo. As amostras foram incubadas 1 hr em temperatura ambiente e, em seguida, filtradas em uma colheitadeira de célula através de filtros

que foram pré-embecidos durante duas horas em 50 mM de tampão de Tris, pH 7,7, contendo BSA 0,5%. O filtro foi lavado 3 vezes com aproximadamente 3 mL de 50 mM de tampão de Tris resfriado, pH 7,7. Os círculos de filtro foram, em seguida, perfurados em tubos de poliestireno de 12 x 75 mm e contados em um contador gama.

EXEMPLO DO MÉTODO 14. Tratamento de Êmese. Além das indicações anteriores, os compostos descritos aqui podem ser úteis no tratamento de êmese, incluindo êmese aguda, atrasada, ou antecipada, tal como êmese induzida por quimioterapia, radiação, toxinas, gravidez, distúrbios vestibulares, movimento, cirurgia, enxaqueca, e variações na pressão intracraniana. Em particular, os compostos das fórmulas descritas aqui podem ser de uso no tratamento de êmese induzido por agentes antineoplásicos (citotóxicos) incluindo aqueles habitualmente empregados na quimioterapia de câncer.

Exemplos de tais agentes quimioterapêuticos incluem agentes de alquilação, por exemplo, mostardas nitrogenadas, compostos de etilenoimina, alquil sulfonatos, e outros compostos com uma ação de alquilação, tais como nitrosoureas, cisplatina e dacarbazina; antimetabólitos, por exemplo, ácido fólico, purina, ou antagonistas de pirimidina; inibidores mitóticos, por exemplo, vinca alcalóides e derivado de podofilotoxina; e antibióticos citotóxicos.

Exemplos particulares de agentes quimioterapêuticos são descritos, por exemplo, por D.J.

Stewart em NAUSEA AND VOMITING: RECENT RESEARCH AND CLINICAL ADVANCES, (J. Kucharczyk e outros, eds., 1991), nas páginas 177-203. Agentes quimioterapêuticos geralmente empregados incluem cisplatina, dacarbazina (DTIC),
5 dactinomicina, mecloretamina (mostarda nitrogenada), estreptozocina, ciclofosfamida, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), doxorubicina, daunorrubicina, procarbazona, mitomicina, citarabina, etoposídeo, metotrexato, 5-fluorouracil, vimblastina, vincristina, bleomicina e
10 clorambucil. R.J. Gralla e outros, Cancer Treatment Reports, 68:163-172 (1984).

Os compostos das fórmulas descritas aqui podem também ser de uso no tratamento de êmese induzida por radiação, incluindo radioterapia tal como no tratamento de
15 câncer, ou doença de radiação; e no tratamento de náusea pós-operatória e vômito.

EXEMPLO DO MÉTODO 15. Inibição de agregação plaquetária. Receptores de vasopressina V_2 também são conhecidos por mediar a agregação plaquetária. Agonistas de
20 receptor de vasopressina causam agregação plaquetária, enquanto antagonistas de receptor de vasopressina V_2 inibem a agregação plaquetária precipitada por vasopressina ou agonistas de vasopressina. O grau de atividade de antagonista dos compostos descritos aqui pode ser
25 determinado através do uso de métodos convencionais, incluindo o ensaio descrito nos parágrafos seguintes.

Sangue de voluntários saudáveis, humanos foi coletado através de venipuntura e misturado com heparina (60

mL de sangue adicionados a 0,4 mL de solução salina heparanizada (4 mg de heparina/mL de solução salina)). Plasma rico em plaqueta (PRP) foi preparado através da centrifugação de sangue total (150 x g), e indometacina (3
5 μ M) foi adicionada ao PRP para bloquear a reação de liberação mediada por tromboxano. PRP foi agitado continuamente a 37°C e mudança na densidade óptica foi seguida depois da adição de vasopressina de arginina (AVP) (30 nM) para iniciar a agregação. Compostos foram
10 dissolvidos em dimetilsulfóxido 50% (DMSO) e adicionados (10 μ L/415 μ L de PRP) antes da adição de AVP. O percentual de inibição da agregação induzida por AVP foi medido e uma IC₅₀ calculada.

Em estudos usando plaquetas lavadas, 50 mL de
15 sangue total foram misturados com 10 mL de solução de citrato/heparina (85 mM de citrato de sódio, 64 mM de ácido cítrico, 111 mM de glicose, 5 unidades/mL de heparina) e PRP isolado como descrito acima. PRP foi, em seguida, centrifugado (150 x g) e a pélete re-suspensa em uma solução
20 de tampão fisiológico (10 mM de HEPES, 135 mM de cloreto de sódio, 5 mM de cloreto de potássio, e 1 mM de cloreto de magnésio) contendo 10 μ M de indometacina. Fibrinogênio humano (0,2 mg/mL) e cloreto de cálcio (1 mM) foram adicionados às plaquetas agitadas antes de iniciar a
25 agregação com AVP (30 nM) como previamente descrito.

EXEMPLO DO MÉTODO 16. Flanco que marca o comportamento em hamsters Dourados. Doença obsessiva-compulsiva aparece em uma grande variedade de graus e

sintomas, geralmente anexada pelo desejo incontrolável da vítima de realizar atos ritualistas, desnecessários. Atos de adquirir, ordenar, limpar e similares, além de qualquer necessidade racional ou razão, são a característica externa da doença. Um indivíduo muito aflito pode ser incapaz de fazer qualquer coisa, mas, realiza os rituais requeridos pela doença. Doença obsessiva-compulsiva, em todas as suas variações, é um alvo preferido do tratamento com as composições e método de terapia auxiliar presentes. A utilidade dos compostos de Fórmula (I) no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo foi demonstrada como descrito no ensaio seguinte.

Em hamsters dourados, uma estereotipia particular, flanco que marca o comportamento, pode ser induzida por microinjeções de vasopressina (10-100 nL, 1-100 μ M) no hipotálamo anterior (Ferris e outros, *Science*, 224, 521-523 (1984); Albers e Ferris, *Regulatory Peptides*, 12, 257-260 (1985); Ferris e outros, *European Journal of Pharmacology*, 154, 153-159 (1988)). Seguindo o estímulo liberador, o comportamento é iniciado arrumando-se, lambendo-se e arrepiando-se as glândulas sebáceas grandes nos flancos do dorso lateral. Períodos de arrumação da glândula do flanco podem ser tão intensos que a região do flanco é deixada emaranhada e embebida na saliva. Depois da arrumação, os hamsters exibem comportamento de marcação de flanco, um tipo de marcação de odor envolvido na comunicação olfatória (Johnston, *Physio. Behav.*, 51, 437-448 (1985); Ferris e outros, *Physio. Behav.*, 40, 661-664 (1987)), através do

arqueamento do dorso e esfregação das glândulas do flanco vigorosamente contra qualquer superfície vertical. A marcação do flanco induzida por vasopressina é normalmente induzida dentro de um minuto depois da microinjeção (Ferris e outros, Science, 224, 521-523 (1984)). O comportamento é específico para vasopressina, como micro-injeções de outro neuropeptídeos, aminoácidos excitatórios, e catecolaminas não eliciam a marcação do flanco (Ferris e outros, Science, 224, 521-523 (1984); Albers e Ferris, Regulatory Peptides, 12, 257-260, (1985)). Além disso, a marcação do flanco é específica ao receptor de vasopressina V_1 , quando o comportamento é seletivamente inibido por antagonistas de receptor V_1 e ativado através dos agonistas de receptor de V_1 (Ferris e outros, Neuroscience Letters, 55, 239-243 (1985); Albers e outros, Journal of Neuroscience, 6, 2085-2089 (1986); Ferris e outros, European Journal of Pharmacology, 154, 153-159 (1988)).

Todos os animais neste ensaio são hamsters adultos dourados machos (*Mesocricetus auratus*) pesando aproximadamente 160 gm. Os animais passam por cirurgia estereotáxica, e são permitidos recuperar-se antes do teste de comportamento. Os hamsters são mantidos em um ciclo de luz inverso (14 hr de luz, 10 hr no escuro, luzes às 19:00) em gaiolas PlexiglasTM, e recebem alimento e água ad libitum.

Cirurgia estereotáxica é realizada sob anestesia de pentobarbital. As coordenadas estereotáxicas são: 1,1 mm anterior ao bregma, 1,8 mm lateral à sutura mediosagital em

um ângulo de 8° da linha vertical, e 4,5 mm abaixo da dura.

A barra do nariz é colocada ao nível da linha interaural. Uma cânula guia de 26 gauges unilateral é diminuída ao sítio e protegida ao crânio com cimento dental.

5 As cânulas guias são fechadas com um obturador 33 gauges que se estende 1 mm além da guia. A cânula interna empregada para as microinjeções se estende 3,0 mm além da guia para alcançar o hipotálamo anterior.

Os hamsters são microinjetadas com 1 μ M de
10 vasopressina em um volume de 150 nL. A vasopressina é dada como um coquetel com 200 mM, 20 mM, 2 mM do composto de teste ou sozinho, no veículo, dimetilsulfóxido. Tanto a vasopressina quanto o composto teste são dissolvidos em dimetilsulfóxido 100%. Todas as injeções são apontadas no
15 hipotálamo anterior. Animais são marcados para a marcação do flanco durante um período de 10 minutos em uma gaiola limpa.

EXEMPLO DO MÉTODO 17. Uso em combinação com um inibidor de re-captação de serotonina. Outro aspecto desta
20 invenção é o uso de compostos de Fórmula (I) em combinação com um inibidor de re-captação de serotonina para uso no tratamento de doença obsessiva-compulsiva, distúrbio agressivo, ou depressão. Compostos úteis como inibidores de re-captação de serotonina incluem mas não são limitados a:

25 Fluoxetina, N-metil-3-(p-trifluorometilfenóxi)-3-fenilpropilamina, é comercializada na forma de sal de cloridrato, e como a mistura racêmica de seus dois enantiômeros. Patente U.S. No. 4.314.081 é uma referência

precoce no composto. Robertson e outros, J. Med. Chem., 31, 1412 (1988), ensinaram a separação dos enantiômeros R e S de fluoxetina e mostraram que sua atividade como inibidores de captação de serotonina é similar uma da outra. Neste documento, a palavra "fluoxetina" será empregada para significar qualquer sal de adição de ácido ou a base livre, e incluir a mistura racêmica ou qualquer um dos enantiômeros R e S;

Duloxetina, N-metil-3-(1-naftalenilóxi)-3-(2-tienil)propanamina, normalmente é administrada como o sal de cloridrato e como o (+)enantiômero. Foi ensinado primeiro através da Patente U.S. No. 4.956.388, que mostra sua potência alta. A palavra "duloxetina" será empregada aqui para referir-se a qualquer sal de adição de ácido ou a base livre da molécula;

Venlafaxina é conhecida na literatura, e seu método de síntese e sua atividade como um inibidor da captação de norepinefrina e serotonina são ensinados através da Patente U.S. No. 4.761.501. Venlafaxina é identificada como composto A nessa patente;

Milnacipran (N,N-dietil-2-aminometil-1-fenilciclopropanocarboxamida) é ensinado através da Patente U.S. No. 4.478.836 que preparou milnacipran como seu Exemplo 4. A patente descreve seus compostos como antidepressivos. Moret e outros, Neuropharmacology, 24, 1211-19 (1985), descrevem suas atividades farmacológicas como um inibidor da re-captação de norepinefrina e serotonina;

Citalopram, 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-

fluorofenil)-1,3-diidro-5-isobenzofurancarbonitrilo, é descrito na Patente U.S. No. 4.136.193 como um inibidor de re-captção de serotonina. Sua farmacologia foi descrita por Christensen e outros, Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977), e 5 relatos de sua efetividade clínica na depressão podem ser encontrados em Dufour e outros, Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987), e Timmerman e outros, ibid., 239;

Fluvoxamina, 5-metóxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1-pentanona O-(2-aminoetil)oxima, é ensinado através da 10 Patente U.S. No. 4.085.225. Artigos científicos em torno do fármaco foram publicados por Claassen e outros, Brit. J. Pharmacol., 60, 505, (1977); e De Wilde e outros, J. Affective Disord., 4, 249 (1982); e Benfield e outros, Drugs, 32, 313 (1986);

15 Paroxetina, trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina, pode ser encontrada na Patente U.S. Nos. 3.912.743 e 4.007.196. Relatos da atividade do fármaco estão em Lassen, Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Hassan e outros, Brit. J. Clin. Pharmacol., 20 19, 705 (1985); Laursen e outros, Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985); e Battegay e outros, Neuropsychobiology, 13, 31 (1985); e

Sertralina, cloridrato de (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftilamina, um 25 inibidor de re-captção de serotonina descrito na Patente U.S. No. 4.536.518, é comercializada como um antidepressivo.

Todas as patentes referenciadas anteriormente estão por este meio incorporadas através de referência.

A terapia auxiliar deste aspecto da presente invenção é realizada através da administração de um antagonista de vasopressina V_{1a} descrito aqui juntamente com um inibidor de re-captção de serotonina de qualquer maneira
5 que forneça níveis efetivos dos compostos no corpo ao mesmo tempo. Todos os compostos envolvidos são oralmente disponíveis e são normalmente administrados oralmente, e desse modo a administração oral da combinação auxiliar é preferida. Eles podem ser administrados juntos, em uma forma
10 de dosagem única, ou podem ser administrados separadamente.

Este aspecto da presente invenção fornece uma potencialização da diminuição na concentração de vasopressina observada como um efeito de administração de uma antagonista de vasopressina V_{1a} através da administração
15 de um inibidor de re-captção de serotonina. Este aspecto da presente invenção é particularmente adaptado para uso no tratamento de depressão e transtorno obsessivo compulsivo. Tais transtornos podem ser freqüentemente resistentes ao tratamento apenas com um inibidor de re-captção de
20 serotonina.

Enquanto é possível administrar um composto empregado nos métodos descritos aqui diretamente sem qualquer formulação, os compostos normalmente são administrados na forma de composições farmacêuticas
25 compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e pelo menos um ingrediente ativo. Estas composições podem ser administradas por uma variedade de rotinas incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa,

intramuscular e intranasal. Muitos compostos empregados nos métodos descritos aqui são eficazes tanto como composições injetáveis quanto orais. Tais composições são preparadas de uma maneira bem conhecida na arte farmacêutica e compreendem
5 pelo menos um composto ativo. Veja, por exemplo, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16ª ed. 1980).

Na preparação das composições farmacêuticas empregadas nos métodos descritos aqui, o ingrediente ativo é normalmente misturado com um excipiente, diluído através de
10 um excipiente, ou incluído dentro de um tal portador que pode ser na forma de uma cápsula, sachê, papel ou outro recipiente. Quando o excipiente serve como um diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido que age como um veículo, portador ou meio para o ingrediente
15 ativo. Assim, as composições podem ser na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, sachês, selos, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis (como um sólido ou em um meio líquido), ungüentos que contêm por exemplo até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de
20 gelatina macias e duras, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós empacotados estéreis.

Na preparação de uma formulação, pode ser necessário moer o composto ativo para fornecer o tamanho de partícula apropriado antes de combinar com os outros
25 ingredientes. Se o composto ativo for substancialmente insolúvel, ele é ordinariamente moído em um tamanho de partícula menor que 200 malhas. Se o composto ativo for substancialmente solúvel em água, o tamanho de partícula é

normalmente ajustado através da moagem para prover uma distribuição substancialmente uniforme na formulação, por exemplo, cerca de 40 malhas.

Alguns exemplos de excipientes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, e metil celulose. As formulações podem incluir adicionalmente: agente de lubrificação tais como talco, estearato de magnésio, e óleo mineral; agentes de umectação; agentes de emulsificação e suspensão; agentes de preservação tais como metil e propilidroxibenzoatos; agentes adoçantes; e agentes flavorizantes. As composições descritas aqui podem ser formulados para fornecer liberação rápida, sustentada ou atrasada do ingrediente ativo depois da administração ao paciente empregando-se procedimentos conhecidos na técnica.

As composições são formuladas preferivelmente em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 0,05 a cerca de 100 mg, mais normalmente cerca de 1,0 a cerca de 30 mg, do ingrediente ativo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada do material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um excipiente farmacêutico adequado.

Os compostos ativos são geralmente eficazes em uma

ampla faixa de dosagem. Por exemplo, dosagens por dia normalmente incluem-se na faixa de cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg do peso corporal. Em variações ilustrativas, dosagens por dia podem incluir-se na faixa de cerca de 0,02 a cerca de 10 mg/kg do peso corporal, na faixa de cerca de 0,02 a cerca de 1 mg/kg do peso corporal ou na faixa de cerca de 0,02 a cerca de 0,1 mg/kg do peso corporal. Tais faixas de dosagem são aplicáveis para o tratamento de qualquer paciente ou mamífero. Além disso, para o tratamento de humanos adultos, doses ilustrativas incluem-se na faixa de cerca de 0,02 a cerca de 15 mg/kg do peso corporal, ou na faixa a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10 mg/kg/dia, em dose única ou dividida. Porém, deve ser entendido que a quantidade do composto atualmente administrado será determinada por um médico, na luz das circunstâncias pertinentes, incluindo a condição a ser tratada, a rotina escolhida de administração, o composto atual ou compostos administrados, a idade, peso, e resposta do paciente individual, e a gravidade dos sintomas do paciente e, portanto, as faixas de dosagem acima estão destinadas a ser ilustrativas, não estão destinadas e não devem ser interpretadas para limitar a invenção de qualquer forma. Em alguns exemplos, níveis de dosagem abaixo do limite inferior da faixa supracitada podem ser mais que adequados, enquanto em outros casos, doses ainda maiores podem ser empregadas sem causar qualquer efeito colateral prejudicial. É apreciado que tais doses maiores podem ser divididas primeiro em várias doses menores para administração ao longo

do dia.

O tipo de formulação empregada para a administração dos compostos empregados nos métodos descritos aqui pode ser ditado pelos compostos particulares empregados, pelo tipo de perfil farmacocinético desejado da rotina de administração e o(s) composto(s), e o estado do paciente.

EXEMPLO de FORMULAÇÃO 1. Cápsulas de gelatina duras que contêm os ingredientes seguintes são preparadas:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Composto da fórmula (I)	30,0
Amido	305,0
Estearato de magnésio	5,0

Os ingredientes acima são misturados e preenchidos em cápsulas de gelatina duras em quantidade de 340 mg.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 2. Uma fórmula de comprimido é preparada empregando-se os ingredientes abaixo:

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Composto da fórmula (I)	25,0
Celulose, microcristalina	200,0
Dióxido de silício coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Os componentes são misturados e prensados para formar comprimidos, cada qual pesando 240 mg.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 3. Uma formulação de inalador em pó seco é preparada contendo os seguintes componentes:

Ingrediente	Peso %
Composto da fórmula (I)	5
Lactose	95

A mistura ativa é misturada com a lactose e a mistura é adicionada a uma aplicação de inalação em pó seco.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 4. Comprimidos, cada qual contendo 30 mg de ingrediente ativo, são preparados como segue:

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
Composto da fórmula (I)	30,0 mg
Amido	45,0 mg
Celulose microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (quando 10% da solução em água)	4,0 mg
Amido de carboximetila sódica	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

O ingrediente ativo, amido, e celulose são passados em peneira U.S. de malha No. 20 e misturados

cuidadosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes, os quais são em seguida passados através de uma peneira U.S. de malha 16. Os grânulos assim produzidos são secados a 50-60°C e passados
 5 através de uma peneira U.S. de malha 16. O amido de carboximetila sódica, estearato de magnésio e talco, previamente passados através de uma peneira U.S. de malha No. 30, são em seguida adicionados aos grânulos que, depois de misturar, são prensados em uma máquina de comprimido para
 10 produzir os comprimidos cada qual pesando 120 mg.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 5. Cápsulas, cada qual contendo 40 mg de medicamento são feitas como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Composto de fórmula (I)	40,0 mg
Amido	109,0 mg
Estearato de magnésio	1,0 mg
Total	150,0 mg

O ingrediente ativo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, passados através de peneira U.S. de
 15 malha No. 20, e preenchidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 150 mg.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 6. Supositórios, cada qual contendo 25 mg de ingrediente ativo são feitos como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Composto de fórmula (I)	25 mg
Glicerídeos de ácido graxo saturado em	2,000 mg

O ingrediente ativo é passado através de uma peneira U.S. de malha No. 60 e suspenso nos glicerídeos de ácido graxo saturado previamente fundidos empregando-se o calor mínimo necessário. A mistura é derramada em seguida em um molde de supositório de capacidade de 2.0 g e permitido resfriar.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 7. Suspensões, cada qual contendo 50 mg de medicamento por dose de 5,0 ml são feitas como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Composto de fórmula (I)	50,0 mg
Goma xantam	4,0 mg
Carboximetilcelulose sódica (11%) Celulose microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarose	1,75 g
Benzoato de sódio	10,0 mg
Flavorizante e Cor	q.v.
Água purificada para	5,0 ml

O medicamento, sacarose e goma xantam são misturados, passados através de uma peneira U.S. de malha

No. 10, e em seguida misturados com uma solução previamente feita da celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica em água. O benzoato de sódio, flavorizante, e cor são diluídos com um pouco de água e adicionados com agitação.

5 Água suficiente é, em seguida, adicionada para produzir o volume exigido.

EXEMPLO DA FORMULAÇÃO 8. Cápsulas, cada qual contendo 15 mg de medicamento, são feitas como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg/cápsula)
Composto de fórmula (I)	15,0 mg
Amido	407,0 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg
Total	425,0 mg

O ingrediente ativo, celulose, amido e estearato de magnésio são misturados, passados através de peneira U.S. de malha No. 20, e preenchidos em cápsulas de gelatina duras em quantidades de 425 mg.

10

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 9. Uma formulação intravenosa pode ser preparada como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Composto de fórmula (I)	250,0 mg
Solução salina isotônica	1000 ml

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 10. Uma formulação tópica pode ser preparada como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Composto de fórmula (I)	1-10 g
Cera emulsificante	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina macia branca para	100 g

A parafina macia branca é aquecida até que fundida. A parafina líquida e cera emulsificante são incorporadas e agitadas até que dissolvidas. O ingrediente ativo é adicionado e a agitação é continuada até que espalhado. A mistura é resfriada em seguida até que sólida.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 11. Comprimidos sublinguais ou bucais, cada qual contendo 10 mg de ingrediente ativo, podem ser preparados como segue:

Ingrediente	Quantidade (mg/comprimido)
Composto de fórmula (I)	10,0 mg
Glicerol	210,5 mg
Água	143,0 mg
Citrato de sódio	4,5 mg
Álcool polivinílico	26,5 mg
Polivinilpirrolidona	15,5 mg
Total	410,0 mg

O glicerol, água, citrato de sódio, álcool polivinílico e polivinilpirrolidona são misturados juntos através de agitação contínua e mantendo a temperatura em cerca de 90°C. Quando os polímeros entraram na solução, a
5 solução resultante é resfriada em cerca de 50-55°C e o medicamento é lentamente misturado. A mistura homogênea é derramada em formas feitas de um material inerte para produzir uma matriz de difusão contendo fármaco que tem uma espessura de cerca de 2-4 mm. Esta matriz de difusão é, em
10 seguida, cortada para formar comprimidos individuais tendo o tamanho apropriado.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 12. Nos métodos descritos aqui, outra formulação ilustrativa emprega dispositivos de liberação transdérmica ("emplastros"). Tais emplastros
15 transdérmicos podem ser empregados para fornecer infusão contínua ou descontínua dos compostos descritos aqui em quantidades controladas. A construção e uso de emplastros transdérmicos para a liberação de agentes farmacêuticos são bem conhecidos na técnica. Veja, por exemplo, Patente U.S.
20 No. 5.023.252, emitida em 11 de junho de 1991, aqui incorporada através de referência. Tais emplastros podem ser construídos para liberação contínua, pulsátil ou em demanda de agentes farmacêuticos.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 13. Frequentemente, será
25 desejável ou necessário introduzir a composição farmacêutica ao cérebro, diretamente ou indiretamente. Técnicas diretas normalmente envolvem a colocação de um cateter de liberação de fármaco no sistema ventricular do hospedeiro para desviar

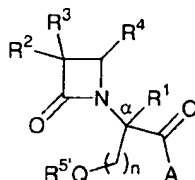
a barreira hematoencefálica. Um tal sistema de liberação implantável, empregado para o transporte de fatores biológicos em regiões anatômicas específicas do corpo, é descrito na Patente U.S. No. 5.011.472 que é aqui
5 incorporada através de referência.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 14. Técnicas indiretas, que são geralmente preferidas, normalmente envolvem a formulação das composições para fornecer latenciação de fármaco pela conversão de fármacos hidrofílicos em pró-fármacos ou
10 fármacos solúveis em lipídios. Latenciação é geralmente alcançada através do bloqueio dos grupos hidróxi, carbonila, sulfato e amina primária presentes no fármaco para tornar o fármaco mais solúvel em lipídio e receptivo ao transporte pela barreira hematoencefálica. Alternativamente, a
15 liberação de fármacos hidrofílicos pode ser realçada através da infusão intra-arterial de soluções hipertônicas que podem transitoriamente abrir a barreira hematoencefálica.

Enquanto a invenção foi ilustrada e descrita em detalhes na descrição anterior, uma tal ilustração e
20 descrição devem ser consideradas como ilustrativas e exemplares e não restritivas no caráter, sendo compreendido que apenas as modalidades ilustrativas foram mostradas e descritas e que todas as mudanças e modificações que incluem-se no espírito da invenção são desejadas ser
25 protegidas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



CARACTERIZADO pelo fato de que:

Q é oxigênio, enxofre, -S(O)- ou -SO₂-;

5 n é 1 ou 2;

A é R⁵O-, amino monosubstituído, amino di-substituído, ou um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído anexado a um nitrogênio;

R¹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

10 R² é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquiltio, halo, haloalquila, ciano, formila, alquilcarbonila, alcoxicarbonila,, ou um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em -CO₂R⁸, -CONR⁸R^{8'}, e -NR⁸(COR⁹);

15 R³ é um grupo amino, amido, acilamido, ou ureído, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou R³ é um grupo heterociclila contendo nitrogênio anexado a um átomo de nitrogênio;

20 R⁴ é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alquilcarbonila, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, arilaloalquila opcionalmente substituída, arilalcoxialquila opcionalmente substituída, arilalquenila opcionalmente

substituída, arilaloalquenila opcionalmente substituída, ou arilalquinila opcionalmente substituída;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcoxialquila, arilalquila opcionalmente substituída, heterociclila, heterociclíl(alquila C_1-C_4), e R^6R^7N -(alquila C_2-C_4), onde heterociclila é em cada ocorrência independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila; onde a dita morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila é opcionalmente N-substituída com alquila C_1-C_4 ou aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída;

$R^{5'}$ é selecionado a partir do grupo que consiste em $-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , (alcóxi C_1-C_4)-(alquila C_1-C_4), arilalquila opcionalmente substituída, heterociclila, heterociclíl(alquila C_1-C_4), e $R^{6'}R^{7'}N$ -(alquila C_2-C_4); onde heterociclila é em cada ocorrência independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila; onde a dita morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila é opcionalmente N-substituído com alquila C_1-C_4 ou aril(alquila C_1-C_4)opcionalmente substituído;

R^6 é hidrogênio ou alquila, e R^7 é alquila, cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou

arilalquila opcionalmente substituída; ou R^6 e R^7 são tomados
 juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar um
 heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em
 pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, e
 5 homopiperazinila; onde a dita piperazinila ou
 homopiperazinila é opcionalmente N-substituída com R^{13} ;

$R^{6'}$ é hidrogênio ou alquila, e $R^{7'}$ é alquila,
 cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou
 arilalquila opcionalmente substituída; ou R^6 , e $R^{7'}$ são
 10 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para
 formar um heterociclo selecionado a partir do grupo que
 consiste em pirrolidinila, piperidinila, morfolinila,
 piperazinila, e homopiperazinila; onde a dita piperazinila
 ou homopiperazinila é opcionalmente N-substituído com $R^{13'}$;

15 R^8 e $R^{8'}$ são cada qual independentemente
 selecionado em cada exemplo a partir de hidrogênio, alquila,
 cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou
 arilalquila opcionalmente substituída; ou R^8 e $R^{8'}$ são
 tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para
 20 formar um heterociclo selecionado a partir do grupo que
 consiste em pirrolidinila opcionalmente substituída,
 piperidinila, morfolinila, piperazinila, e homopiperazinila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em
 hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcoxialquila, arila
 25 opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente
 substituída, heteroarila opcionalmente substituída,
 heteroarilalquila opcionalmente substituída, e $R^8R^{8'}N$ -
 (alquila C_1-C_4);

R^{13} e $R^{13'}$ são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcóxicarbonila, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, e ariloíla opcionalmente substituída;

R^{15} é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_3-C_8 , (alcóxi C_1-C_4)-(alquila C_1-C_4), aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente-substituída, heterociclila, heterociclila (alquila C_1-C_4), e $R^{6'}R^{7'}N$ -(alquila C_2-C_4); onde heterociclila é em cada ocorrência independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidina; em que as referidas morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidina são N-substituídas com alquila C_1-C_4 ou aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída e hidratos, solvatos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes;

contanto que quando Q for oxigênio, n seja 2 e $R^{5'}$ não seja $-S(O)R^{15}$, ou SO_2R^{15} .

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q é oxigênio.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q é enxofre e n é 1

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Q é enxofre e n é 2.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que $R^{5'}$ é

alquila C₁-C₄.

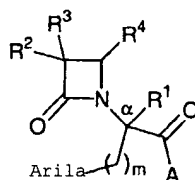
6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{5'} é arilalquila opcionalmente substituída.

5 7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{5'}, é um aril(alquila C₁-C₂) opcionalmente substituída.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{5'} é
10 benzila.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{5'} é um heteroaril (alquila C₁-C₂) opcionalmente substituída.

10. Composto da fórmula



15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

Arila é um grupo monocíclico ou policíclico aromático opcionalmente substituído;

m é 1, 2 ou 3;

A é R⁵O-, amino monosubstituído, amino di-
20 substituído, ou um heterociclo contendo nitrogênio
opcionalmente substituído anexado a um nitrogênio;

R¹ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

R^2 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, alquiltio, halo, haloalquila, ciano, formila, alquilcarbonila, alcoxicarbonila, ou um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em $-CO_2R^8$, -
 5 $CONR^8R^{8'}$, e $-NR^8(COR^9)$;

R^3 é um grupo amino, amido, acilamido, ou ureído, cada um dos quais é opcionalmente substituído; ou R^3 é um grupo heterociclila contendo nitrogênio anexado a um átomo de nitrogênio;

10 R^4 é alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, alquilcarbonila, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, arilaloalquila opcionalmente substituída, arilalcoxialquila opcionalmente substituída, arilalquenila opcionalmente
 15 substituída, arilaloalquenila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída;

R^5 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcoxialquila, arilalquila opcionalmente substituída, heterociclila,
 20 heterociclíl(alquila C_1-C_4), e R^6R^7N -(alquila C_2-C_4), onde heterociclila é em cada ocorrência independentemente selecionada a partir do grupo que consiste em tetraidrofurila, morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila; onde a
 25 dita morfolinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, homopiperazinila, ou quinuclidinila é opcionalmente N-substituída com alquila C_1-C_4 ou aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída;

R^6 é hidrogênio ou alquila, e R^7 é alquila, cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída; ou R^6 e R^7 são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para
 5 formar um heterociclo selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, e homopiperazinila; onde a dita piperazinila ou homopiperazinila é opcionalmente N-substituída com R^{13} ;

R^8 e $R^{8'}$ são cada qual independentemente
 10 selecionado em cada caso a partir de hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou arilalquila opcionalmente substituída; ou R^8 e $R^{8'}$ são tomados juntamente com o átomo de nitrogênio anexado para formar um heterociclo selecionado a partir do grupo que
 15 consiste em pirrolidinila opcionalmente substituída, piperidinila, morfolinila, piperazinila, e homopiperazinila;

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcoxialquila, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída,
 20 substituída, heteroarila opcionalmente substituída, heteroarilalquila opcionalmente substituída, e $R^8R^{8'}N$ - (alquila C_1-C_4);

R^{13} e $R^{13'}$ são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,
 25 alquila, cicloalquila, alcoxycarbonila, ariloxycarbonila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, e arilóila opcionalmente substituída; e

hidratos, solvatos, e sais farmaceuticamente

aceitáveis destes.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Arila é opcionalmente fenila substituída.

5 12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Arila é tienila opcionalmente substituída.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 3.

10 14. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que m é 2.

15 15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um heterociclo contendo nitrogênio opcionalmente substituído.

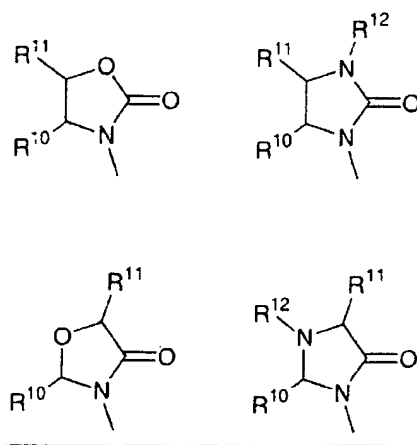
16. Composto, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A heterociclo substituído, em que o heterocilo é selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, piperidinila, e piperazinila.

17. Composto, de acordo qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é piperidinila ou piperazinila, e onde A é substituído na posição 4 com pirrolidinila, piperadinila, piperazinila, homopiperazinila, pirrolidinil(alquila C₁-C₄), piperidinil(alquila C₁-C₄), piperazinil (alquila C₁-C₄) ou homopiperazinil(alquila C₁-C₄).

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17,

CARACTERIZADO pelo fato de que $R^{5'}$ é aril(alquila C_1-C_2).

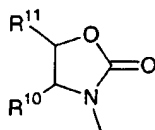
19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é uma estrutura selecionada do grupo que consiste em



5 em que R^{10} e R^{11} são cada qual independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila opcionalmente substituída, cicloalquila opcionalmente substituída, alcóxialquila, alquilcarbonilóxi, arila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, arilaquilóxi opcionalmente substituído, arilaquilcarbonilóxi opcionalmente substituído, difenilmetóxi, e trifenilmetóxi; e

15 R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, alcóxicarbonila, ariloxicarbonila opcionalmente substituída, arilalquila opcionalmente substituída, e ariloíla opcionalmente substituída.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é



21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é aril(alquila C_1-C_4) opcionalmente substituída, aril(alquenila C_2-C_4) opcionalmente substituída, ou
5 aril(alquinila C_2-C_4)opcionalmente substituída.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é fenil(alquenila C_2-C_4)opcionalmente substituída.

23. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo
10 fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 10 a 14, e um portador, diluente, excipiente farmacêuticamente aceitáveis, ou uma combinação destes, onde o composto está presente em uma quantidade eficaz para tratar um estado da doença responsivo
15 ao antagonismo de receptores de vasopressina V_{1a} , V_{1b} , ou V_2 em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

24. Uso do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou 10 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na fabricação de um medicamento compreendendo uma
20 quantidade eficaz do composto para o tratamento de um estado de doença responsivo ao antagonismo de receptor de vasopressina V_{1a} , V_{1b} , ou V_2 em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24,

CARACTERIZADO pelo fato de que a composição também compreende um portador, diluente, excipiente farmacêuticamente aceitáveis ou uma combinação destes.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 23,
5 **CARCTERIZADO** pelo fato de que a doença é transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, ansiedade, depressão, psicose, esquizofrenia, demência, parto prematuro, dismenorréia primária, transtorno disfórico pré-menstrual, ou combinações destes.

10 27. Uso, de acordo com a reivindicação 23,
CARCTERIZADO pelo fato de que a doença é ansiedade.

28. Uso, de acordo com a reivindicação 23,
CARCTERIZADO pelo fato de que a doença é depressão.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 23,
15 **CARCTERIZADO** pelo fato de que a doença é dismenorréia primária.

30. Uso, de acordo com a reivindicação 23,
CARCTERIZADO pelo fato de que a doença é transtorno disfórico pré-menstrual.

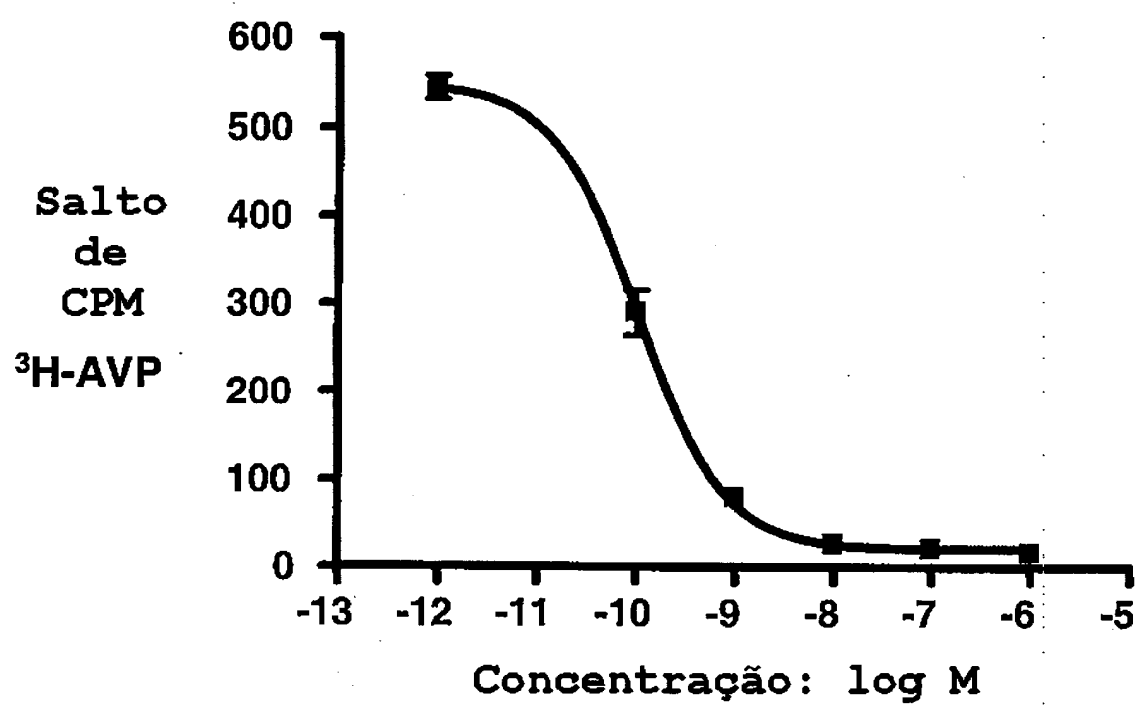


FIG. 1

RESUMO

"ANTAGONISTAS DE BETA-LACTAMIL FENILALANINA,
CISTEÍNA E SERINA VASOPRESSINA"

São descritos ácidos 2-(azetidin-2-on-1-
5 il)alcoxialquilalcanóicos e ácidos 2-(azetidin-2-on-1-
il)arilalquilalcanóicos substituídos e seus análogos e
derivados. São também descritos métodos para usar os
compostos descritos e composições farmacêuticas destes,
para tratar estados da doença responsivos ao antagonismo
10 de um ou mais receptores de vasopressina.