



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 691953 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

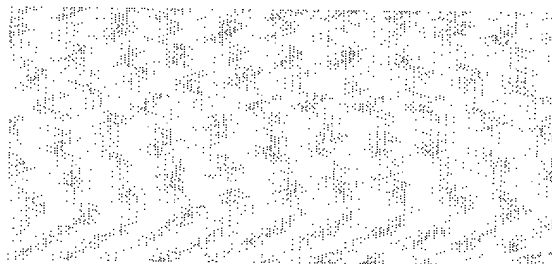
C07D207/26 A C07D205/08 B
C07D211/76 B C07D405/12 B
C07D409/12 B A61K031/40 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1994.03.30</p> <p>(30) Prioridade: 1993.03.31 US 41433</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1996.01.17</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.08.02</p>	<p>(73) Titular(es): G.D. SEARLE & CO. P.O. BOX 5110 CHICAGO, ILLINOIS 60680-5110 US</p> <p>(72) Inventor(es): ROBERT BRUCE GARLAND US JEFFERY ALAN ZABLOCKI US DANIEL LEE FLYNN US NORMAN ANTHONY ABOOD US LORI ANN SCHRETZMAN US</p> <p>(74) Mandatário(s): LUÍS MANUEL DE ALMADA DA SILVA CARVALHO RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT</p>
---	---

(54) Epígrafe: 1-AMIDINOFENIL PIRROLIDINONAS PIPERIDINONAS AZETIDINONAS INIBIDORAS DE AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS

(57) Resumo:



DESCRIÇÃO

"1-AMIDINOFENIL PIRROLIDINONAS PIPERIDINONAS AZETIDINONAS INIBIDORAS DE AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS"

Campo do invento

O presente invento diz respeito a agentes farmacêuticos (compostos) os quais inibem a agregação de plaquetas em mamíferos.

Antecedentes do Invento

Fibrinogénio é uma glicoproteína presente como componente normal de plasma sanguíneo. Participa na agregação de plaquetas e formação de fibrina no mecanismo do tecido sanguíneo .

Plaquetas são elementos celulares encontrados no sangue total as quais também participam na coagulação do sangue. A ligação de fibrinogénio às plaquetas é importante para a função normal das plaquetas no mecanismo de coagulação do sangue. Quando um vaso sanguíneo sofre uma lesão a ligação das plaquetas ao fibrinogénio iniciam a agregação e formam um trombo. A interacção do fibrinogénio com as plaquetas ocorre através de uma complexo de glicoproteína de membrana, conhecido como GP IIb/IIIa; isto é uma característica importante da função das plaquetas. Os inibidores desta interacção são úteis na modulação da formação de trombos de plaquetas.

Também se sabe que outra grande glicoproteína chamada

fibronectina, que é uma proteína com matriz extracelular, interage com plaquetas. Constatou-se que vários fragmentos polipeptídeos relativamente grandes no domínio da ligação de células de fibronectina tem actividade de fixação de células. Ver US-A- 4.517.686; US-A- 4.589.881; e US-A- 4.661.111. Constatou-se que certos fragmentos de peptídeos relativamente curtos da mesma molécula promovem a fixação de células a um substrato quando immobilizados no substrato ou para inibir a fixação quando numa forma solubilizada ou suspensa. Ver US-A- 4.578.079 e US-A- 4.614.517.

Na US-A- 4.683.291, a inibição da função das plaquetas é revelada com peptídeos sintéticos designados por serem antagonistas de alta afinidade de fibrinogénio ligados a plaquetas. US-A- 4.857.508 revela tetrapeptídeos que têm utilidade como inibidores de agregação de plaquetas.

Outras peptídeos sintéticos e sua utilização como inibidores de ligação de fibrinogénio com plaquetas são revelados por Koczewiak et al. Biochem., 23, 1767-1774 (1984); Plow et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 82, 8057-8061 (1985); Ruggeri et al., Ibid. 83, 5708-5712 (1986); Ginsberg et al., J. Biol. Chem. 260 (7), 3931-3936 (1985); Haverstick et al. Blood 66 (4), 946-952 (1985); e Ruoslahti and Pierschbacher, Science 238, 491-497 (1987). Ainda outros peptídeos inibidores são reveladas em EP-A- 275.748 e EP-A- 298.820.

EP-A- 512.831 revela piperidinilalquilazacicloalcanonas as quais inibem a ligação de fibrinogénio às plaquetas sanguíneas e portanto são úteis para a inibição da agregação das plaquetas sanguíneas.

EP-A- 503.548 revela derivados de ureia cíclica (imidazolonas e triazolonas) úteis na inibição da interacção celular e desse modo útil para o tratamento ou prevenção, trombose, embolias e metástases.

EP-A- 496.378 revela compostos amidinobifenílicos os quais inibem a interacção célula-célula e célula-matrix e são úteis deste modo para o tratamento de trombose, doenças cerebrovasculares, embolias pulmonares, infarto do miocárdio, arteriosclerose, osteoporose e metástases de tumor.

EP-A- 445.796 revela derivados de ácido acético os quais têm acção inibidora na ligação de proteínas aderentes às plaquetas sanguíneas assim como na agregação de plaquetas sanguíneas e adesão célula-célula.

EP-A- 372.486 revela derivados de amino ácido beta N-acilo e seus sais. Os referidos compostos são úteis para a inibição de agregação de plaquetas no tratamento da trombose, derrame cerebral, infarto de miocárdio, inflamação e arteroesclerose, e para a inibição das metástases .

EP-A- 381.033 revela derivados ácido alcanóico substituído por amidino ou guanidinoarilo úteis para o tratamento da trombose, apoplexia, infarto de miocárdio, inflamação, arteroesclerose e tumores.

Os pedidos U.S. Nos. de série 07/847.260; 07/777.811; e 07/777.875 revelam derivados de ácido amidinobenzenaminossuccinilo úteis como inibidores de agregação de plaquetas.

O pedido U.S. No. de série 07/904.237 revela ácidos alcanóicos fenilamidina e lactonas úteis como inibidores de agregação de plaquetas.

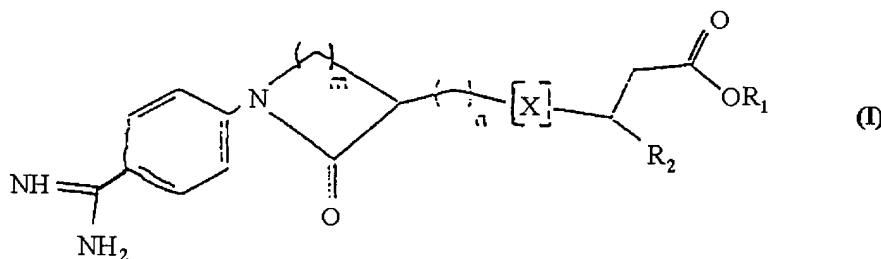
EP-A-O 567 968 e EP-A-O 567 966 reivindicando uma prioridade anterior à presente, mas tendo sido publicada posteriormente revelam derivados de amino cíclicos os quais são úteis como agente de agregação de plaquetas.

EP-A-O 539 343 reivindicando uma prioridade anterior à presente mas publicada posteriormente descreve derivados amino alifáticos mostrando um grupo amidino-fenil terminal, mas sem anel lactamo. Estes compostos são úteis para modular e/ou inibir a agregação de plaquetas.

EP-A-O 843 667 revela entre muitas outras pirrolidínonas amidinofenilo as quais também são úteis como inibidores de agregação de plaquetas.

Sumário de Invento

O presente invento diz respeito a uma classe de compostos representada pela fórmula:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R₁ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 até 6 átomos de carbono, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆; fenilo, todos opcionalmente substituídos por fenilo ou -alquilo C₁-C₆, tri-alquilo C₂-C₆sililo;

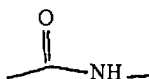
X é seleccionado a partir do grupo que consiste em



m é um inteiro 2 ou 3;

n é um inteiro 0 ou 1.

Compostos preferidos são aqueles em que X é



e aqueles em que m é 1,

e adicionalmente daqueles em que n é 1.

Outro objectivo do invento é fornecer composições farmacêuticas que compreendam compostos de Fórmula I. Tais compostos e composições têm utilidade como moduladores e/ou inibidores de agregação de plaquetas. O invento também diz respeito à utilização de tais compostos para a preparação de um medicamento para inibir ou modular a agregação de plaquetas terapêuticamente num mamífero que necessite de um tal tratamento.

Descrição detalhada do Invento

O presente invento diz respeito a uma classe de compostos representados pela fórmula I, descrita anteriormente.

Execuções que exemplificam o invento são os seguintes compostos:

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-

pentenóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
propiónico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
butanóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-
fenilpropiónico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-
pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
propanóico.

Execuções adicionais são os seguintes compostos:

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-
pentenoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propionato
de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-butanoato
de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-
fenilpropionato de etilo.

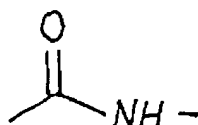
3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-
pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propanoato
de etilo.

Também incorporados no invento estão os sais de tais compostos
(por exemplo monohidrocloreto, (trifluoro)acetato) e isómeros

enantiomericamente enriquecidos (por exemplo A ou B como descrito nos exemplos).

Compostos adicionalmente preferidos são os de fórmula I em que X é



e em que m é 3, e aqueles em que n é 1 e daqueles os seguintes:

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butanóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butírico.

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propiónico.

Compostos adicionalmente preferidos desse grupo são os seguintes:

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butanoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-

pentinoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butirato de etilo.

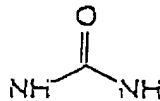
3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propionoato de etilo.

assim como um grupo que consiste em

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentinoato de etilo.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentinóico.

Um grupo adicional de compostos de interesse da fórmula I são aqueles em que X é



e destes aqueles em que n é 0,

e destes em que m é 2.

Seus compostos especificamente preferidos são aqueles que são seleccionados a partir do grupo que consiste em

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-4-pentenoato de etilo.

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-4-pentenóico.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propanoato de etilo.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-

amino]-propanóico.

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propionato de etilo.

Ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propanóico.

3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-butanoato de etilo.

Ácido 3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-butanóico.

3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-benzenopropanoato de etilo.

Ácido 3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-pbenzenopropanóico.

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-2(S)-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-propanoato de etilo; e

Ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-2(S)-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-propanóico.

Especialmente preferidos são os compostos de Fórmula I em que o composto é o sal de acetato.

Entre estes o composto éster etílico de N-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3(S)-pirrolidinil]amino]carbonil]-β-alanina, é o preferido

O invento compreende também as composições que compreendem uma quantidade terapeuticamente efectiva de composto de fórmula (I) e compostos especificamente mencionados assim como a sua utilização para a preparação de um medicamento para o tratamento de um mamífero para inibição

de agregação de plaquetas.

Isómeros ou sais especificamente enriquecidos são os seguintes

Monohidrocloreto de ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico;

3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero A enantiomericamente enriquecido;

Monohidrocloreto de ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero A enantiomericamente enriquecido;

3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido;

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero B enantiomericamente enriquecido;

Monohidrocloreto de ácido 1-[4-(aminoiminometil)fenil]-βS-metil-2-oxo-3-pirrolidinohexanóico;

1-[4-(aminoiminometil)fenil]-βS-metil-2-oxo-3-pirrolidinohexanato de etilo, trifluoroacetato;

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propanoato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enantiomericamente enriquecido;

ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propanóico, trifluoroacetato, isómero B enantiomericamente enriquecido;

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-carbonil]amino]-propanoato de etilo, trifluoroacetato;

ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propanóico, trifluoroacetato;

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido;

Very Selen Chemistry

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero B enanteomericamente enriquecido;

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propionato de etilo, trifluoroacetato, isómero A enanteomericamente enriquecido;

ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-propanóico, trifluoroacetato, isómero A enanteomericamente enriquecido;

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propionato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-propanóico, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-butanoato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

ácido 3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-butanóico, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-benzenopropoanato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

ácido 3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-benzenopropanóico, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-2(S)-[[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-propanoato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido; e

ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-2(S)-[[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-propanóico, trifluoroacetato, isómero B enanteomericamente enriquecido;

Como aqui utilizado o termo “alquilo de 1 a 6 átomos de carbono”, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou cadeia ramificada tendo de 1 até 6 átomos de carbono. Exemplos de tais radicais são metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo e isohexilo.

O termo “alcoxi” inclui radicais contendo oxi de cadeia linear ou ramificada de fórmula $-OR_4$ em que R_4 é uma porção alquilo como definida anteriormente. Exemplos de tais grupos são metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, sec-butoxi, isopropoxi e etc.

Como aqui utilizado “alquenilo C_2-C_6 ” refere-se a radicais hidrocarbonetos acíclicos insaturados contendo a pelo menos numa ligação dupla e 2 até 6 átomos de carbono cuja ligação dupla carbono-carbono pode ter ou geometria cis ou trans dentro da porção alquenilo, relativa a grupos substituídos na ligação dupla de carbonos. Exemplos de tais grupos são etenilo, propenilo, butenilo, isobutenilo pentenilo e hexenilo.

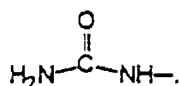
Como aqui utilizado o termo “alquínilo C_2-C_6 ” refere-se a radicais hidrocarbonetos acíclicos contendo uma ou mais ligações triplas e 2 até 6 átomos de carbono. Exemplos de tais grupos são etenilo, propinilo, butinilo, pentinilo e hexinilo.

O termo “amino”, como aqui utilizado, denota um radical de fórmula $-NH_2$.

O termo “tri-alquil(C_1-C_6)sililo” abrange um radical ligado ao núcleo de Fórmula I através de um átomo de silício e cujo átomo de silício é substituído por três grupos terminais alquilo os quais são idênticos ou diferentes,

como definido anteriormente.

O termo "ureido" como aqui utilizado é um radical derivado de ureia designado por um radical (aminocarbonil)amino de fórmula :



O termo "composição" como aqui utilizado significa um produto que resulta a partir da mistura ou combinação de mais do que um elemento ou ingrediente.

O termo "veículo farmacêuticamente aceitável" como aqui utilizado significa um material, composição ou veículo farmacêuticamente aceitável, tal como um líquido ou agente de enchimento sólido, diluente, excipiente, solvente ou material de encapsulamento, envolvido na inclusão ou transporte de um agente químico.

O termo "quantidade terapêuticamente efectiva" deverá significar que a quantidade de droga ou agente farmacêutico que se deduz da resposta médica ou biológica de um tecido, sistema ou animal que esteja a ser pesquisado por um investigador ou clínico.

Os compostos como mostrados na Fórmula I podem existir em várias formas isoméricas e todas essas formas isoméricas pretendem ser incluídas. Formas tautoméricas são também incluídas assim como sais de tais isómeros e tautómeros farmacêuticamente aceitáveis.

O termo "sal farmacêuticamente aceitável" refere-se a um sal

preparado por contacto de um composto de fórmula (I) com um ácido cujo anião é geralmente considerado adequado para consumo humano. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem os sais hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto, sulfato, acetato, propionato, lactato, maleato, malato, succinato, e tartrato. Todos os sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados por meios convencionais. (Ver Berge et al., J. Pharm. Sci., para exemplos adicionais de sais farmacologicamente aceitáveis).

Este invento também diz respeito à utilização de tais compostos para a preparação de um medicamento para a inibição da agregação de plaquetas e mais especificamente, para o tratamento envolvendo a administração de compostos de Fórmula I em conjunto com veículos farmacologicamente aceitáveis para conseguir tal inibição.

Para a inibição de agregação de plaquetas, os compostos do presente invento pode ser administrado oralmente, parenteralmente, ou por inalação de pulverização, rectalmente ou topicamente em formulações de dosagem única contendo portadores, adjuvantes e veículos convencionais farmacologicamente aceitáveis. O termo parenteral como aqui utilizado inclui, por exemplo, subcutâneo, intravenoso, intramuscular, intra-esternal, técnicas de infusão ou intraperitonealmente.

Os compostos do presente invento podem ser administrados por qualquer via adequada, de preferência na forma de composição farmacêutica adaptada a uma tal via, e numa dose efectiva para o tratamento pretendido. Doses terapêuticamente efectivas de compostos do presente invento que pretendem evitar ou parar o progresso da doença são prontamente determinados por um técnico.

Consequentemente, o invento fornece uma classe de novas composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos do presente invento em associação com um ou mais veículos e/ou diluentes e/ou adjuvantes não-tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis (aqui referidos colectivamente como materiais "veículo") e se desejado outros ingredientes activos.

O regime de dosagem para tratar uma doença com os compostos e/ou composições deste invento é baseado numa variedade de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo e condição médica do doente; a gravidade da doença; a via de administração; e o particular composto empregue. Deste modo o regime de dosagem pode variar largamente. Níveis de dosagem na ordem desde 0,01 mg até 50 mg por kilograma de peso corporal por dia são úteis no tratamento das doenças indicadas anteriormente.

Para administração oral, a composição farmacêutica pode estar na forma de, por exemplo, um comprimido, cápsula, suspensão ou líquido. A composição farmacêutica é feita de preferência na forma de dosagem única contendo uma particular quantidade de ingrediente activo. Esta pode conter, por exemplo, uma quantidade de ingrediente activo desde 1 até 500 mg, de preferência desde 25 até 350 mg. Uma dose diária adequada para um mamífero pode variar largamente dependendo da condição do doente e outros factores.

O ingrediente activo também pode ser administrado por injeção como uma composição em que, por exemplo, salina, dextrose ou água podem ser utilizadas como um veículo adequado. Uma dose diária adequada deverá tipicamente ser 0,01 até 10 mg/Kg de peso corporal injectada por dia em doses múltiplas dependendo da doença a ser tratada.

Para administração, os compostos deste invento são geralmente combinados com um ou mais adjuvantes apropriados à via de administração

indicada. Os compostos podem ser misturados com lactose, sucrose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ésteres alquil celulose, talco, ácido esteárico, estereato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, gelatina, acácia, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, e/ou álcool polivinílico, e comprimidos ou encapsulados para a conveniente administração. Alternativamente, os compostos podem ser dissolvidos em água, polietileno glicol, etanol, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, álcool benzílico, cloreto de sódio, e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem e largamente conhecidos na técnica farmacêutica.

As composições farmacêuticas podem ser feitas em forma sólida tal como grânulos, pós ou supositórios ou em forma líquida tal como soluções, suspensões ou emulsões. As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações convencionais tais como esterilização e/ou podem conter adjuvantes farmacêuticos convencionais tais como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampões.

Os inibidores de agregação de plaquetas do presente invento podem ser preparados por métodos análogos à síntese peptídica em fase de solução [ver: *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology* (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), vol. 1-5, Academic Press, New York)] combinada com métodos sintéticos normalizados. Os Esquemas A-H que se seguem são ilustrativos dos métodos para a preparação dos compostos do presente invento.

A sequência sintética geral é sublinhada no Esquema A. O grupo ciano é convertido na amidina por meio de tioimidato perto do rendimento quantitativo. O tioimidato é formado tratando primeiro o composto ciano com sulfureto de hidrogénio (H₂S) seguido por alquilação com iodeto de metilo. Em

seguida, o tratamento da tioimidato com acetato de amónio produz a amidina como o sal (HI). Os compostos finais para teste biológico foram obtidos por purificação por cromatografia líquida de alta pressão de fase reversível [High Performance Liquid Chromatography Protein and Peptide Chemistry (F. Lottspeich, A. Henscher, K.P. Hupe, eds.) Walter DeGruyter, New York, 1981].

Quando X = amida ou ureia, os benzonitrilos correspondentes do esquema A podem ser preparados como ilustrado no Esquema B. Resumidamente, a acilação do apropriado benzonitrilo substituído pela reacção com um cloreto de omega bromoalcanoilo na presença de uma base seguida da formação de lactamo por tratamento com hidreto de sódio. O lactamo é então alquilado por desprotonação com bistrimetilsililameto de lítio (LiHMDS) seguido da alquilação com um omega bromoalcanoato ter-butílico. O éster alquílico resultante é clivado para ácido de alquilo por tratamento com ácido trifluoroacético (TFA) [The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology (E. Gross and J. Meienhofer, eds.), Vol. 1-5, Academic Press, New York]. Os derivados de benzonitrilos do Esquema A em que X = amida podem ser preparados pela activação do ácido para acoplamento peptídico (por exemplo, carbonato de N,N'-dissuccinimidilo [DSC]) seguido da reacção com o β -amino éster ou ácido apropriadamente substituído. Os derivados de benzonitrilo do esquema A em que X = ureia podem ser preparados pela reacção do ácido alquílico com difenilfosforil azida [(PhO)₂PON₃] [S. Yamada, K. Ninomiya and T. Shioiri Tetrahedron Lett. 2343 (1973); P.A.S. Smith Org. React. Vol. 3, 337 (1946); J.H. Saunders, R.J. Slocombe Chem. Rev., V. 43, 203 (1948)] seguido de sifonagem do intermediário isocianato com o β -aminoéster livre apropriadamente substituído. Os derivados de benzonitrilo do Esquema A em que p = o podem ser preparados como ilustrado no Esquema C em que o lactamo do Esquema B é alquilado por desprotecção com bistrimetilsililameto de lítio seguida da reacção com o omega haloalcanoato apropriadamente substituído.

Os beta amino ácidos podem ser ou comprados ou preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis utilizando métodos conhecidos como é ilustrado no Esquema C. Os beta arilo beta amino ácidos podem ser preparados a partir do aril aldeído apropriado, ácido malónico, e acetato de amónio como se mostra no esquema C – método 1 (Johnson and Livak J. Am. Chem. Soc. 299 (1936)). Os beta alquilo beta amino ácidos racémicos podem ser preparados a partir do correspondente alqueno e isocianato de clorossulfonilo (CSI) o qual passa pelo intermediário beta lactamo como se mostra no Esquema C – método 2 [W. A. Szabo Aldrichimica Acta 23 (1977); R. Graf Angew. Chem. Internat. Edit. 172 (1968)]. O beta lactamo pode ser aberto para se obter éster etílico por tratamento com ácido clorídrico anidro em etanol como se mostra no Esquema C. Por exemplo, 1,3-butadieno foi feito reagir com CSI para formar o correspondente beta vinil lactamo e seguindo a subsequente abertura com HCl anidro em etanol foi utilizado no exemplo 1. Um método alternativo para formar beta amino ésteres racémicos é mostrado no Esquema C método 3. Nucleófilos podem ser adicionados a 4-benziloxi-2-azetidiona para se conseguir uma variedade de beta amino éteres 3-substituídos depois do tratamento com HCl anidro em etanol. Por exemplo, 4-benziloxi-2-azetidiona pode ser feito reagir com aliltrimetilsilano sob catalisador ácido Lewis [tetracloro de titânio- K., Prasad et al. Vol. 19 Heterocycles 2099 (1982)]. Os beta amino ácidos racémicos podem ser resolvidos utilizando métodos clássicos descritos na literatura [E. Fischer, H. Scheibler, R. Groh Ber 2020 (1910); E. Fischer, H. Scheibler Annalen 337 (1911)].

Os beta amino ácidos quirais podem ser preparados utilizando muitas tentativas diferentes incluindo os seguintes métodos: homologação dos alfa amino ácidos utilizando uma reacção Arndt-Eistert como se mostra no Esquema C método 4 [Meier and Zeller Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 32-43

(1975)] [M. Rodriguez et al. Tetrahedron Lett. 5153 (1990); W.J. Greenlee J. Med. Chem. 434 (1985) e referências]; através da adição de amins a ésteres alfa, beta insaturados transportando um quiral auxiliar como se mostra no Esquema D, Método 5 [J. d' Angelo and J. Maddaluno J. Am. Chem. Soc. 8112-14 (1986); através de uma hidrogenação enantiosselectiva de um deshidroamino ácido como se mostra no esquema C, método 6 [ver: Asymmetric Synthesis, vol. 5, (J.D. Morrison, ed.) Academic Press, New York, 1985]; através da adição de amins enantiomericamente puras a ésteres alfa, beta insaturados como se mostra no esquema C, método 7 [ver: S.G. Davies and O. Ichihara tetrahedron:Asymetry 183-186 (1991)]. Uma variedade de beta amino ésteres 2-substituído pode ser preparada tratando o β -amino éster protegido por carbobenziloxi com 2,2 equivalentes de diisopropilameto de lítio (LDA) seguido de tempera com um electrófilo (haleto de alquilo, aldeído, azocomposto, ou nitro α,β -insaturado à maneira de Seebach, e outros (V. H. Estermann and D. Seebach, Helvetica Chimica Acta, V. 71, 1824, (1824)] como ilustrado no Esquema D, método 8. Alternativamente, a tempera do enolato com 2-sulfoniloxaziridina produz " α -hidroxiésteres (Davis, et al., JOC, (1984) 49, 3243-3244).

A síntese de uma pirrolidinona representativa contendo composto é referida no Esquema D. O aminobenzonitrilo (Aldrich) disponível comercialmente foi acilado com cloreto de 4-bromonitrilo para dar a amida 1. O tratamento deste produto com hidreto de sódio produz o lactamo 2. A alquilação do lactamo (LiHMDS, bromoacetato de t-butilo) e hidrólise do éster t-butílico deu o derivado ácido pirrolidinonoacético 4. O ácido foi convertido no éster activo com carbonato de N,N'-disuccinimidilo (DSC) e foi então sujeito a acoplamento com uma variedade de β amino ácidos. Neste exemplo, 3-amino-4 pentenoato de (3S)-etilo foi utilizado para dar o produto 5 acoplado. A transformação do benzonitrilo para a benzamidina 6 foi cumprida utilizando uma sequência de três fases (H_2S depois MeI depois NH_4OAc). A hidrólise enzimática do éster etílico com esterase

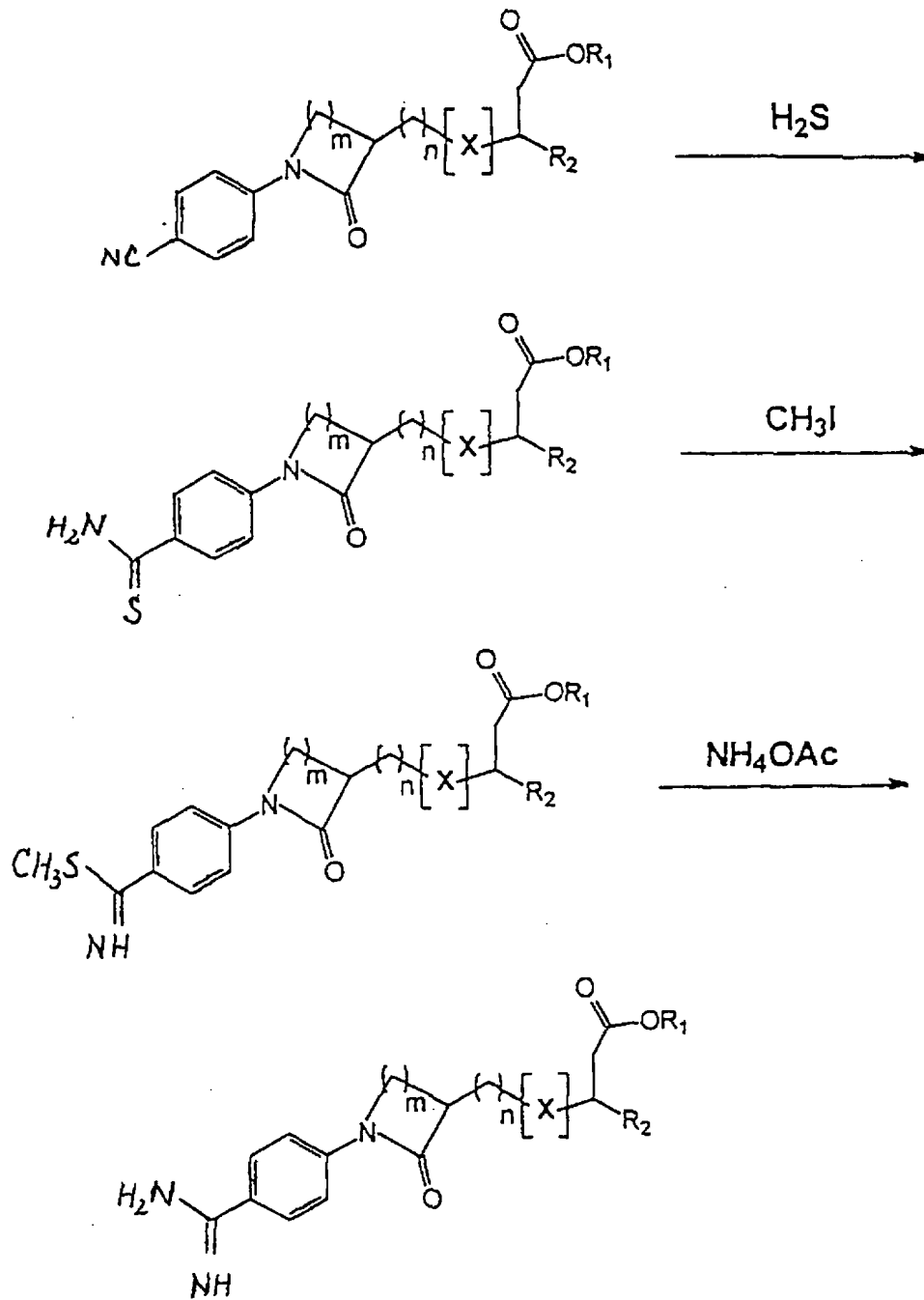
de fígado de porco deu o desejado alvo 7.

A resolução do ácido pirrolidinonoacético 4 é ilustrada no Esquema E e foi cumprida pela cristalização dos sais α -metil-benzilamina a partir de acetonitrilo. Doze recristalizações foram necessárias para enriquecer os pares diastereoméricos para uma proporção 91:9. O ácido (+) e o ácido (-) de 4 foram cada um acoplado com 3-amino-4-pentenoato de (3S)-etilo e processados até aos produtos finais (por exemplo 7a utilizando (+)-4) como descrito anteriormente no Esquema E.

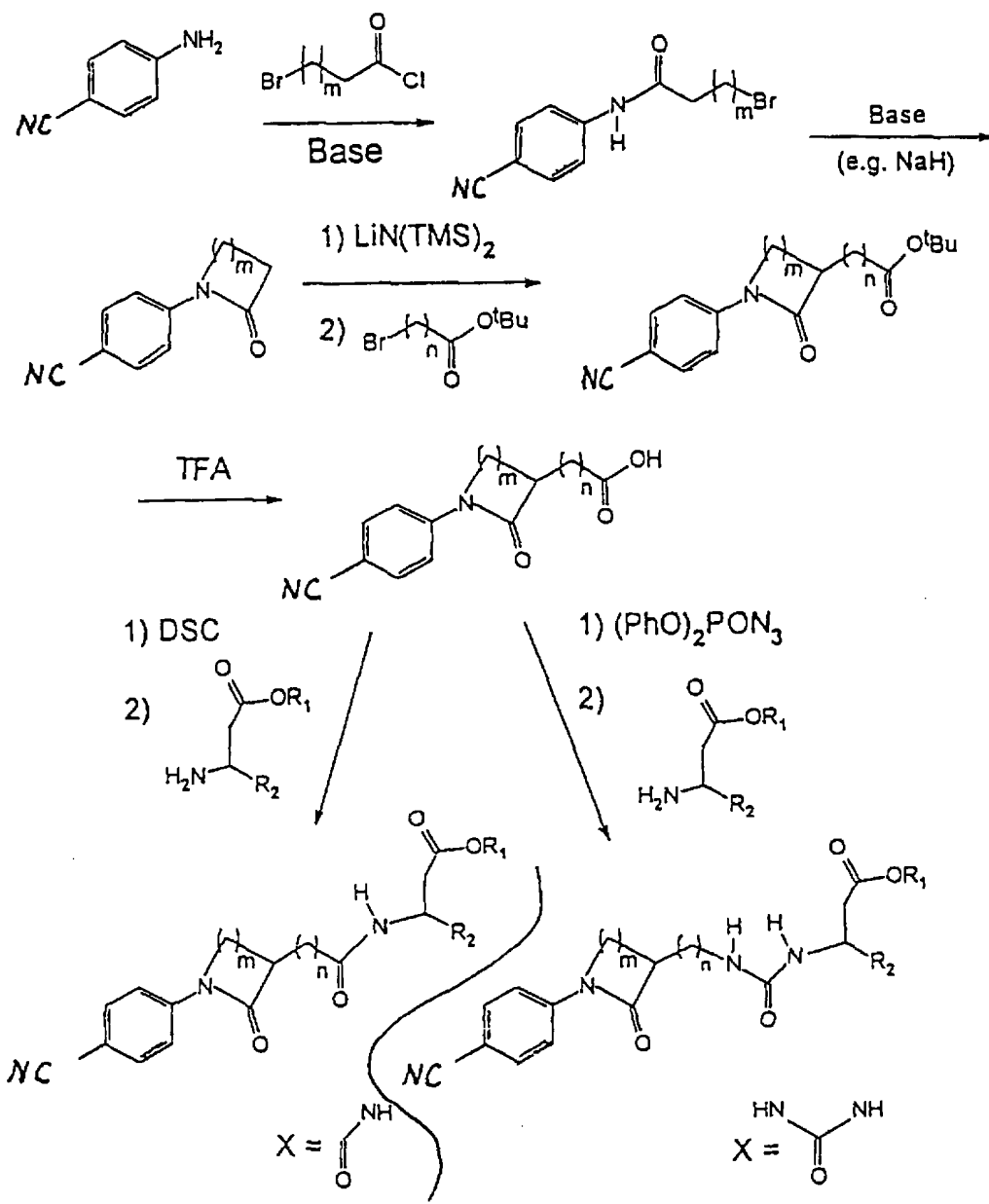
A síntese das séries ureia pirrolidinona é descrita no Esquema F. A α -amino- γ -butirolactona (Aldrich) comercialmente disponível foi convertida na lactona 9 protegida por Boc (Boc₂O, N-metil-morfolina). O tratamento deste material e 4-aminobenzonitrilo com 2 equivalentes de LiHMDS produziram a hidroxiamida 10. A ciclização de 10 para o lactamo 11 (Ph₃P, Dietilazodicarboxilato (DEAD) e o tratamento do produto bruto com HCl seco/EtOAc deu o hidrocloreto de α -aminolactamo 12 com bom rendimento total. Uma síntese num único recipiente de ureia 13 a partir de 12 utilizando sequencialmente, trifosgénio [H. Heckert and B. Forsten, Angew Chem. Int. Ed. Engl. 894-895 (1987)] e EtN (I-Pr)₂ depois 3-amino-4-pentenoato de (3S)-etilo/EtN (I-Pr)₂, foi processado até ao produto final 15 de acordo com o processo descrito no Esquema D.

Os Exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar o presente invento.

ESQUEMA A

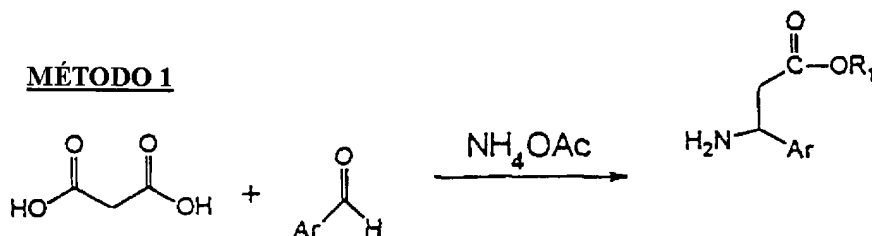


ESQUEMA B

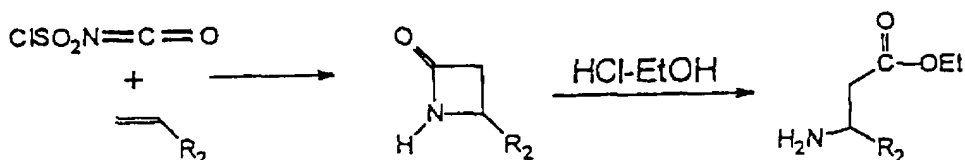


ESQUEMA C

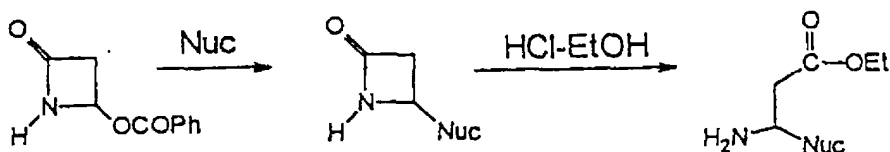
MÉTODO 1



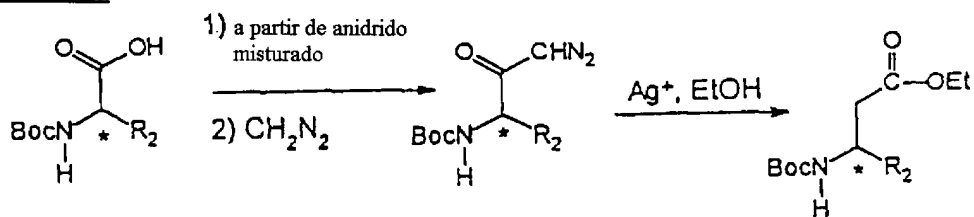
MÉTODO 2



MÉTODO 3



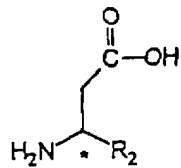
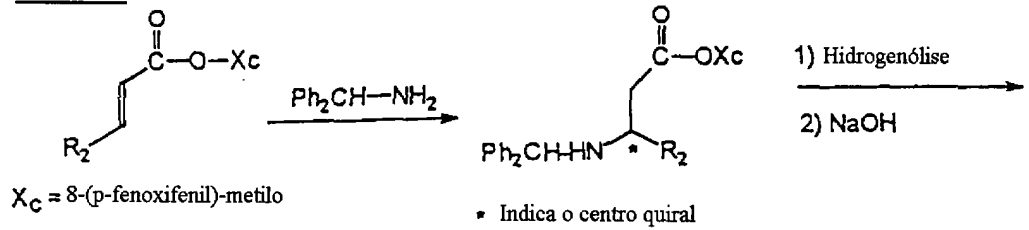
MÉTODO 4



* Indica o centro quiral

Retenção da estereoquímica

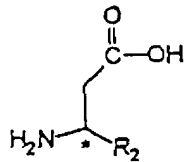
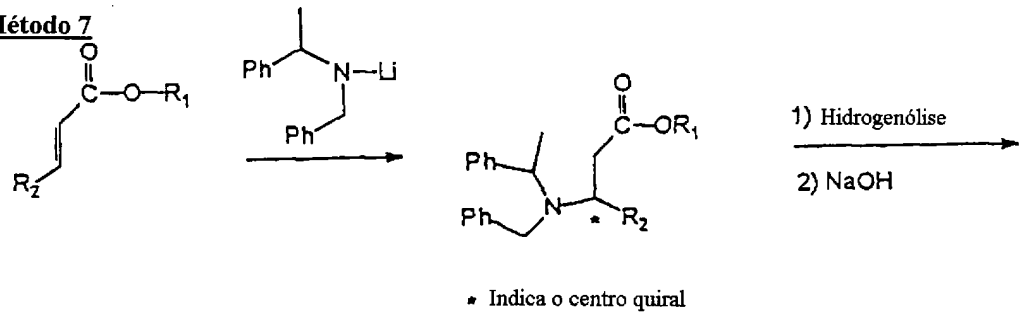
Método 5



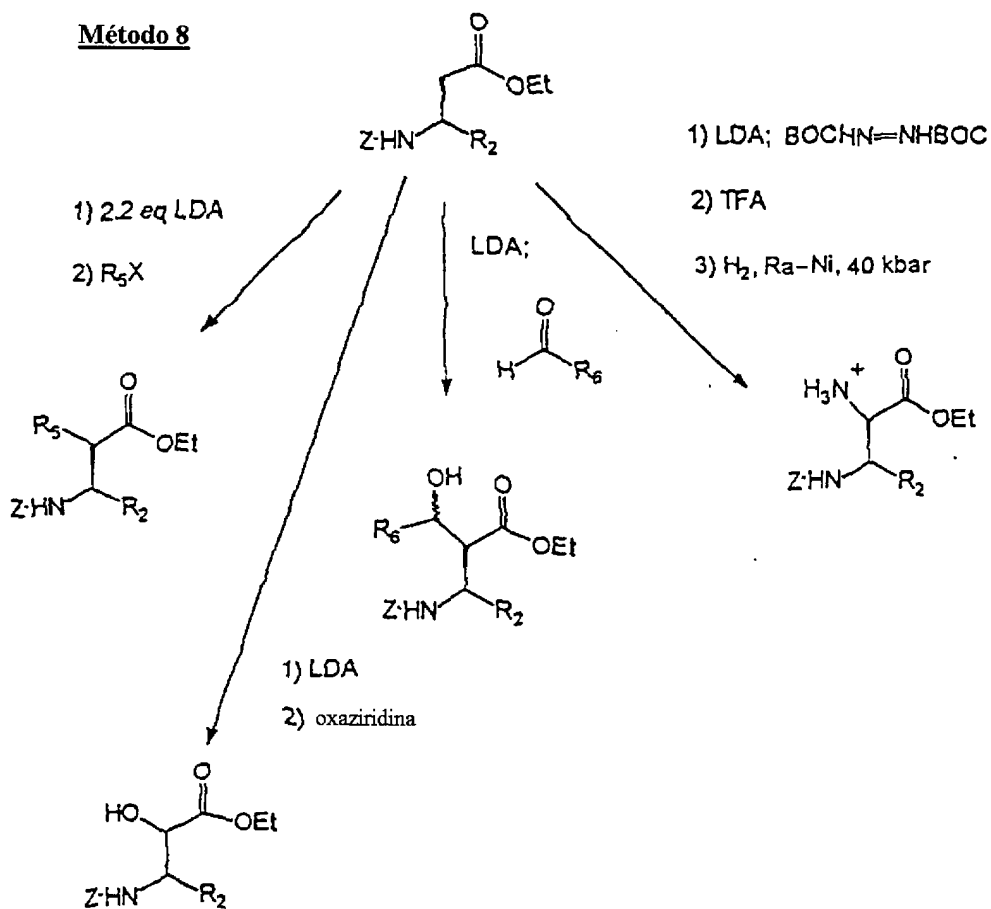
Método 6



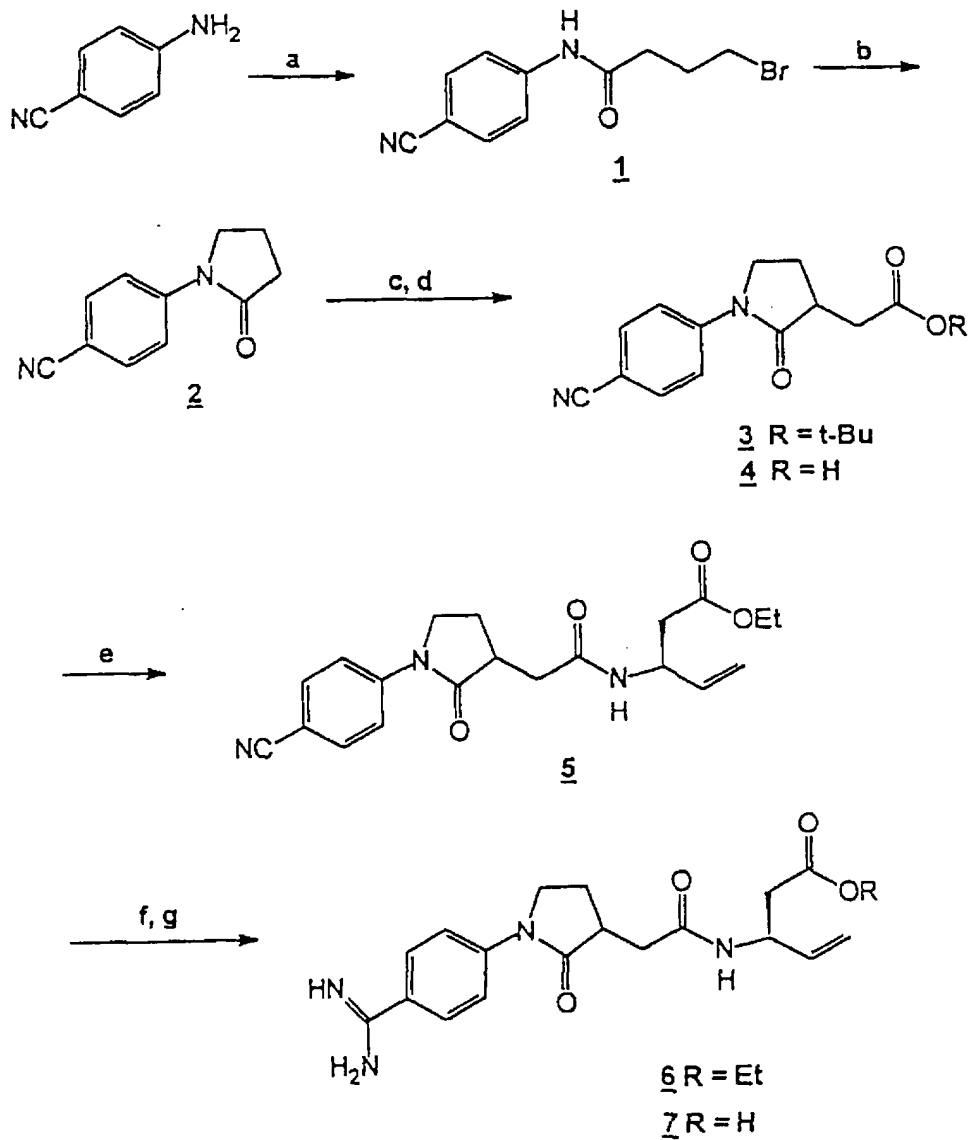
Método 7



Método 8

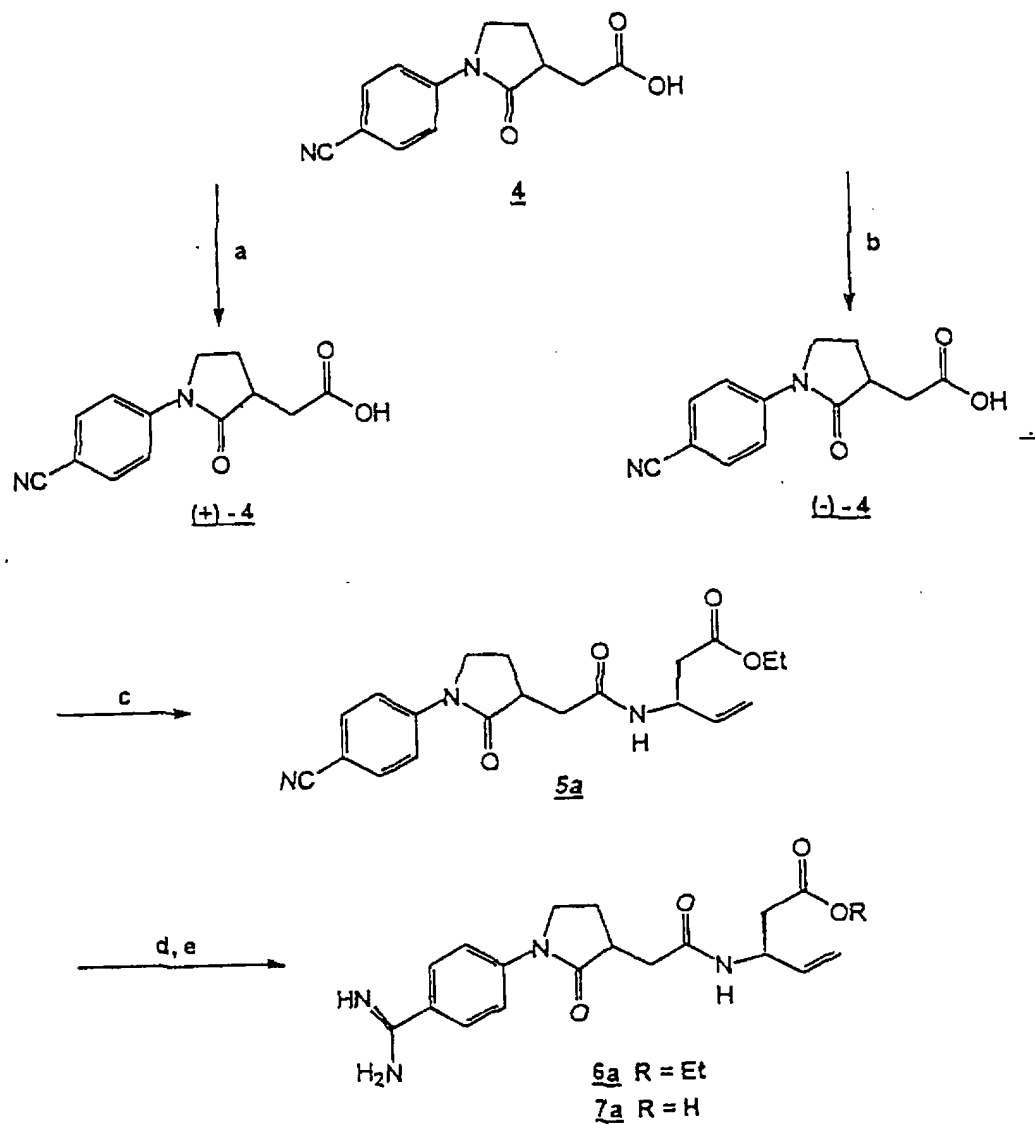


ESQUEMA D



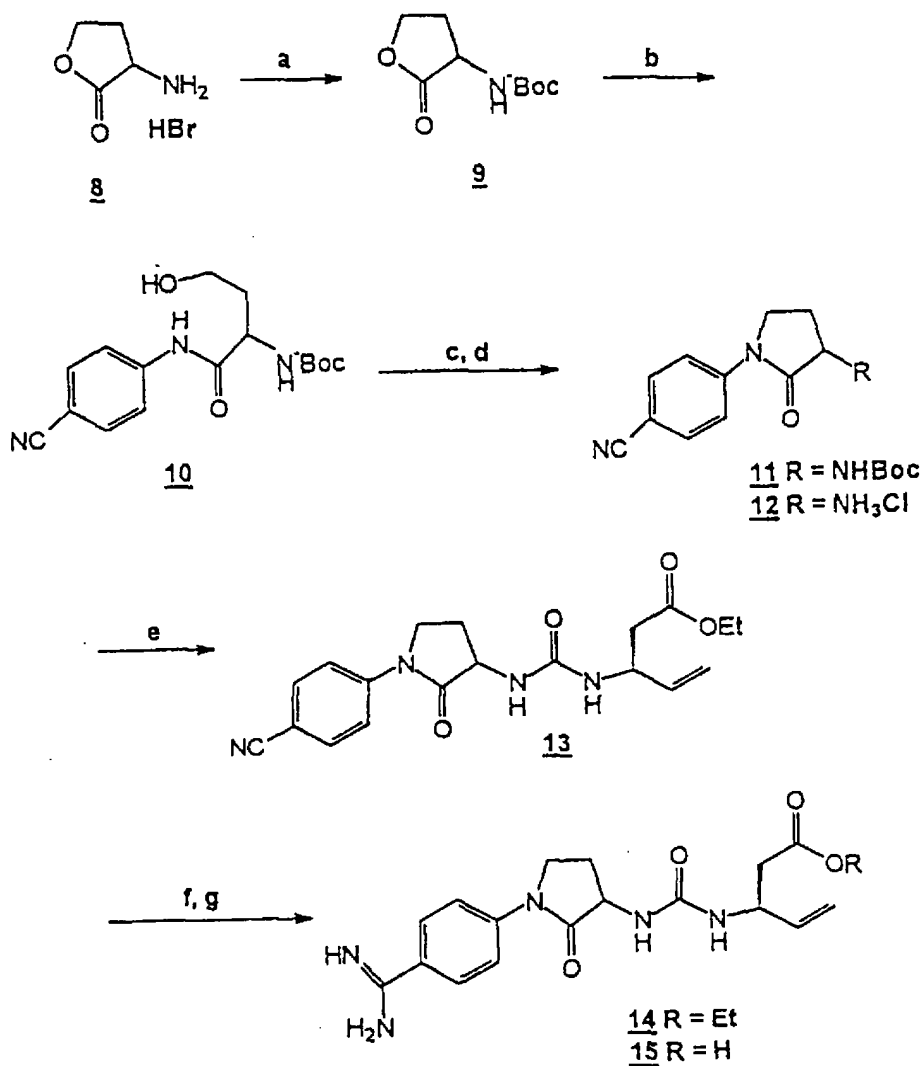
^a cloreto de 4-bromobutirilo, Et₃N; ^b NaH; ^c LiHMDS, bromoacetato de t-butilo;
^d TFA; ^e DSC, depois 3 (S)-vinil-D-alanina HCl, Et₃N; ^f 1) H₂S, Et₃N;
²) MeI; ³) NH₄OAc; b) esterase de fígado de porco

ESQUEMA E

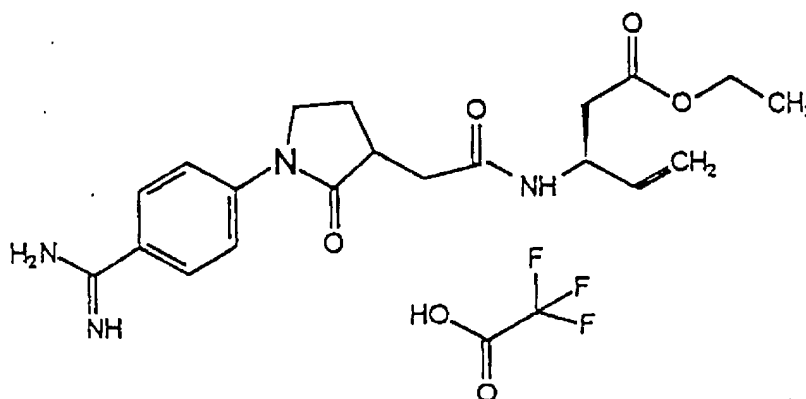


^a (R)-(+)- α - metilbenzilamina, seguido HCl; ^b (S)-(-)- α - metilbenzolamina seguida de HCl
^c DSC, seguido de 3(S)-vinil- β - alanina HCl, Et₃N; ^d 1) H₂S, Et₃N; 2) MeI; ³) NH₄OAc ;
^e esterease de figado de porco

ESQUEMA F



^a Boc₂O, N-metilmorfina; ^b 4-aminobenzonitril, LiHMDS; ^c Ph₃P, DEAD; ^d HCl seco;
^e Trifosgênio seguido de 3-(S)-vinil-β-alanina HCl, EtN(1-Pr)₂; ^f 1) H₂S, Et₃N; 2) MeI;
^g NH₄OAc; ⁸ esterase de fígado de porco.

Exemplo 13S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo**A. Preparação de N-(4-cianofenil)-4-bromobutanamida**

A uma solução agitada de 4-aminobenzonitrilo (12,7 g, 108 mmol) e trietilamina (13,1 g, 129 mol) em 100 mL de CH_2Cl_2 , arrefecida num banho de gelo sob azoto, foi adicionada puro, por meio de uma seringa cloreto de 4-bromobutirilo (24 g, 129 mmol). A mistura de reacção foi deixada aquecer ate à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada com NaHSO_4 a 1N, NaCl saturado, seca (MgSO_4) e concentrada. A trituração com hexano forneceu 27,7 g (96%) do produto como um sólido amarelo pálido utilizado directamente na próxima reacção:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 2,14 (m, 2H), 2,56 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,61 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,75 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,81 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

Análise Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ Br:

C, 49,46; H, 4,15; N, 10,49

Encontrado: C, 49,73; H, 4,25; N, 10,54

B. Preparação de 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona

A uma solução agitada do produto da fase A (27,7 g, 104 mmol) em 150 mL de THF foi adicionado NaH (4,77 g, 119 mmol) (60% p/p dispersão em óleo mineral). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas, depois foi diluída com EtOAc e lavada com HCl diluído. A fase orgânica foi lavada adicionalmente com NaCl saturado, foi seca (MgSO₄) e concentrada. O resíduo sólido foi recristalizado a partir de EtOAc/Et₂O conseguindo-se 12,2 g (63%) do produto:

H RMN (CDCl₃) δ 2,22 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 7,65 (d, J= 8Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8Hz, 2H).

Análise Calc. para C₁₁H₁₀N₂O:

C, 70,95; H, 5,41; N, 15,04

Encontrado: C, 70,72; H, 5,67; N, 15,04

C. Preparação de 1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil-3-acetato de t-butilo.

A uma solução agitada do produto da fase B (1,86 g, 10 mmol) em 50 mL de THF a -75°C sob azoto foi adicionado LiHMDS (1M em THF 10 mL) gota a gota por meio de uma seringa. Depois de 15 minutos, foi adicionado 4 mL de HMPA seco seguido de adição rápida de bromoacetato de t-butilo (1,95 g, 10 mmol) por meio de uma seringa. Depois de 15 minutos adicionais a -75°C, a mistura de reacção foi deitada em HCl diluído e foi extraído (2 X) com EtOAc. As fracções orgânicas foram combinadas, lavadas com água, NaCl saturado, seco (MgSO₄) e concentrado. O resíduo sólido foi triturado com Et₂O quente depois foi precipitado com éter di-isopropílico conseguindo-se 2,1 g (70%) do produto:

Wm. S. L. L.

H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 7,64 (d, J= 8Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8Hz, 2H).

D. Preparação de ácido 1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil-3-acético

O produto da fase C (1,8 g, 6 mmol) foi dissolvido em 20 mL de TFA/H₂O (9:1) e foi agitado à temperatura ambiente durante 2 horas. A reacção foi deixada em gelo partido. O precipitado foi filtrado, lavado com água e seco conseguindo-se 1,42 g (97%) do produto utilizado directamente na reacção seguinte:

H RMN (CDCl₃) δ 1,45 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 7,64 (d, J= 8Hz, 2H), 7,81 (d, J= 8Hz, 2H).

E. Preparação de éster etílico de [1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]-(3S)-vinil-β-alanina.

A uma solução agitada do produto da fase D (500 mg, 2,05 mmol) e DMAP (50 mg) em 4 mL de DMF/piridina (1:1) foi adicionado carbonato de N,N'-dissuccinimidilo (DSC) (525 mg, 2,05 mmol). Depois da agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, foi adicionado hidrocloreto de etilo (3S)-vinil-β-alanina (368 mg, 2,05 mmol), seguido de trietilamina (207 mg, 2,05 mmol). Depois de 30 minutos adicionais de agitação à temperatura ambiente, a reacção foi deixada em NaHCO₃ saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com HCl diluído, seca (MgSO₄) e concentrada conseguindo 760 mg (100%) do produto que formou um sólido de cera ao repousar:

H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,93-2,57 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,14 (q, J=7Hz, 2H), 4,86 (m, 1H), 5,10-5,27 (m, 2H), 5,10-5,27 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 7,65 (d, J= 8Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8Hz, 2H).

Um Sider Unimig

F. Preparação de 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]-4-pentenoato ed etilo

Sulfureto de hidrogénio foi feito borbulhar através de uma solução do produto da Fase E (756 mg, 2,05 mmol) e trietilamina (1,24 g, 12,3 mmol) em 10 mL de piridina à temperatura ambiente durante 5 minutos. A reacção foi parada e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reacção foi deitada em HCl diluído e o precipitado amarelo foi filtrado, lavado com água e seco. À tioamida resultante em acetona (15 mL) foi adicionado iodometano (4,36 g, 31 mmol) e a reacção foi agitada a 65°C sob azoto durante 35 minutos. A remoção do solvente sob pressão reduzida conseguiu o hidrocloreto de tioimidato bruto. A este resíduo amarelo foi adicionado acetato de amónio anidro (315 mg, 4,1 mmol) e MeOH (15 mL). A mistura foi agitada a 65°C sob azoto durante 3,5 horas depois foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversível numa coluna Water® C-18 Delta Pak utilizando um gradiente 0,05% TFA/água:acetonitrilo (95% de 0,05% TFA/água:acetonitrilo até 60% TFA/água:acetonitrilo durante 30 minutos) conseguindo 280 mg (27%) do composto em título como o sal TFA:

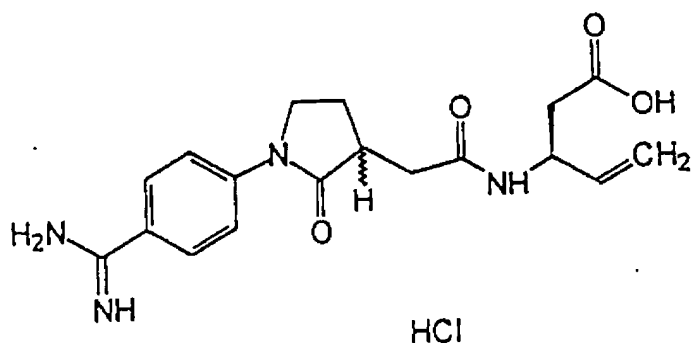
Análise Calc. para $C_{22}H_{27}N_4O_6F_3 \cdot 0,33 H_2O$:

C, 52,17; H, 5,51; N, 11,06

Encontrado: C, 52,16; H, 5,36; N, 11,06

Exemplo 2

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, monohidrocloreto



A uma suspensão do produto da Fase F Exemplo 1 (503 mg, 1,0 mmol) em 15 mL de 0,1 M pH 7,4 tampão de fosfato e 0,2 mL de acetonitrilo foi adicionada uma suspensão de esterase de fígado de porco (0,9 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 dias. O produto zwitteriônico foi filtrado, lavado com água e seco. O sólido branco foi suspenso em MaOH e foi adicionado HCl a 2N (0,55 mL). A solução resultante foi evaporada até secar e o resíduo foi triturado com acetonitrilo conseguindo-se 275 mg (70%) do produto como sal hidrocloreto: (p.f. 153-156°C).

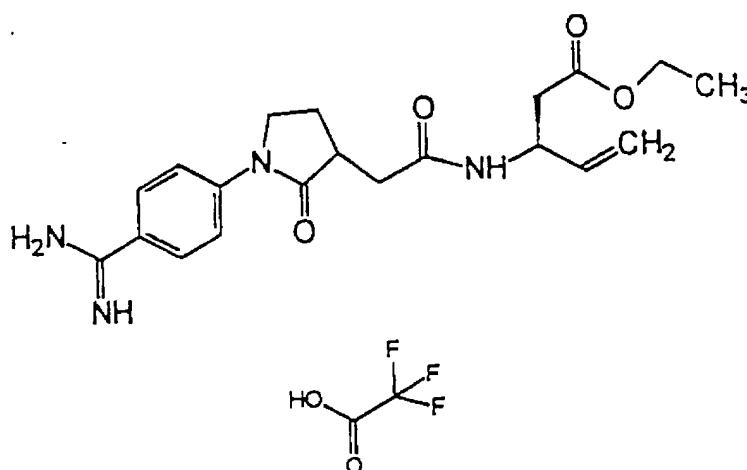
Análise Calc. para $C_{18}H_{23}N_4O_4Cl \cdot 1/2 H_2O$:

C, 53,53; H, 5,99; N, 13,87; Cl 8,78.

Encontrado: C, 53,49; H, 6,05; N, 13,71; Cl, 8,63.

Exemplo 3

3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero A enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de ácido (-)-1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético

A uma solução do produto do exemplo 1, fase D (970 mg, 3,97 mmol) em acetonitrilo quente (100 mL) foi adicionado (S)-(-)- α -metilbenzilamina (481 mg, 3,97 mmol). Depois de 12 recristalizações a partir de acetonitrilo 320 mg de sal quiral foi obtido ($[\alpha]_D^{25} = -40,4^\circ$ MeOH) (p.f. 171-174°C). O ácido livre foi libertado depois da divisão entre EtOAc e HCl diluído ($[\alpha]_D^{25} = -34,4^\circ$, MeOH) (p.f. 193-194°C). O excesso enantiomérico (82% e.e) foi determinado por análise HPLC quiral numa coluna quiralpak-OD-R utilizando 30/70 acetonitrilo/0,05M perclorato de Na, 2,5 pH (velocidade = 0,5 mL/min).

B. Preparação de éster etílico de [1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil](3S)-vinil- β -alanina, isómero A enantiomericamente enriquecido.

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A

(240 mg, 0,98 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase E conseguindo 360 mg (99%) do produto.

Análise Calc. para $C_{20}H_{23}N_3O_4$:

C, 65,02; H, 6,28; N, 11,38.

Encontrado: C, 64,89; H, 6,29; N, 11,36.

C. Preparação de 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]-4-pentenoatode etilo, isómero A enantiomericamente enriquecido.

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (350 mg, 0,95 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F conseguindo-se 260 mg (58%) do produto como sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 232-233°C (dec.)].

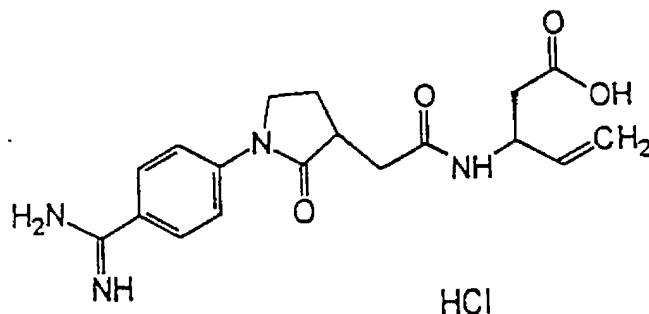
Análise Calc. para $C_{22}H_{27}N_4O_6F_3$:

C, 52,80; H, 5,44; N, 11,20.

Encontrado: C, 52,64; H, 5,54; N, 11,19.

Exemplo 4

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero A enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do exemplo anterior (250 mg, 0,50 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo-se 182 mg (92%) do produto [p.f. 113-115°C (dec.)].

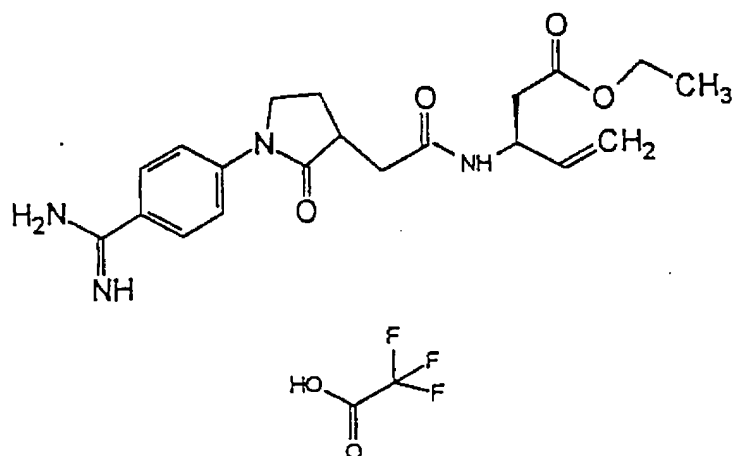
Análise Calc. para $C_{18}H_{23}N_4O_4Cl \cdot 1/2H_2O$:

C, 53,53; H, 5,99; N, 13,87.

Encontrado: C, 53,78; H, 6,22; N, 13,47.

Exemplo 5

3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de ácido (+)-1-(4-cianofenil)-2-pirrolidiona-3-acético.

O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 1, fase D (1,93g, 7,91 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2, fase A, substituindo (R)-(+)- α -metilbenzilamina por (S)-(-)- α -metilbenzilamina conseguindo-se 640 mg de sal quiral ($[\alpha]_D^{25} = +37,3^\circ$, MeOH) (p.f. 171-174°C). O ácido livre foi libertado depois da divisão entre EtOAc e HCl diluído

($[\alpha]_D^{25} = +29,3^\circ$, MeOH) (p.f. 190-191,5°). O excesso enantiomérico (82% e.e.) foi determinado por análise quiral HPLC numa coluna quiralpak:-OD-R utilizando 30/70 acetonitrilo/0,05M perclorato de Na, 2,5 pH (velocidade = 0,5 mL/min).

B. Preparação de éster etilo de[1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil-(3S)vinil-β-alanina, isómero B enantiomericamente enriquecido.

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (365 mg, 1,50 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase E, conseguindo 450 mg (81%) do produto depois da recristalização a partir de CH₂Cl₂/metilo éter t-butilico (p.f. 130-131°C) ($[\alpha]_D^{25} = +46,9^\circ$, CHCl₃).

Análise Calc. para C₂₀H₂₃N₃O₄:

C, 65,02; H, 6,28; N, 11,38.

Encontrado: C, 65,09; H, 6,31; N, 11,37.

C. 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4β-pentenoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido.

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (500 mg, 1,22 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F, conseguindo 310 mg (51%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 217-218°C (dec)].

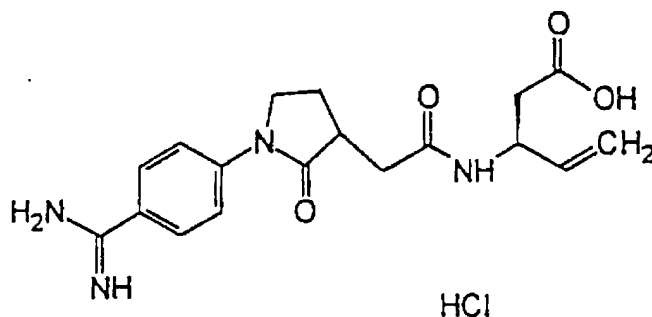
Análise Calc. para C₂₂H₂₇N₄O₆F₃:

C, 52,80; H, 5,44; N, 11,20.

Encontrado: C, 52,55; H, 5,44; N, 11,06.

Exemplo 6

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero B enantiomericamente enriquecido

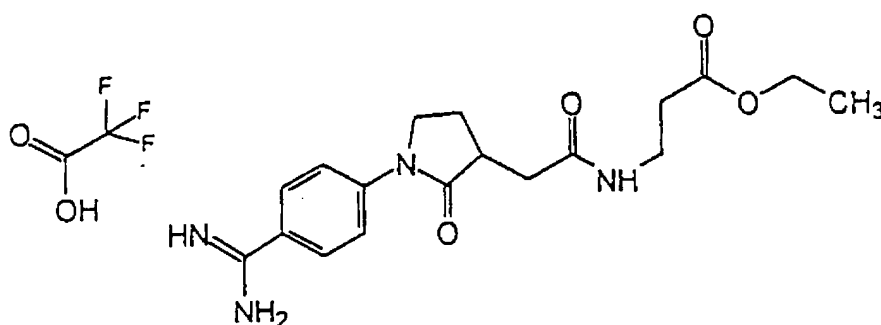


O composto em título foi preparado a partir do produto da do exemplo 5, fase C (125 mg, 0,25 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 72 mg (73%) do produto [p.f. 135-137°C (dec)].

Análise Calc. para $C_{18}H_{23}N_4O_4Cl \cdot 1,33 H_2O$:

C, 51,62; H, 6,18; N, 13,38.

Encontrado: C, 51,85; H, 5,83; N, 13,67.

Exemplo 7**3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propionato
de etilo****A. Preparação de ácido 1-[4-(tiocarboxamido)fenil]-2-pirrolidinona-3-acético**

Sulfureto de hidrogénio foi feito borbulhar através de uma solução do produto do exemplo 1, fase D (2,25 g, 9,20 mmol) e trietilamina (5,57 g, 55,2 mmol) em 12 mL de piridina à temperatura ambiente durante 5 minutos. A reacção foi parada e agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi deitada em HCl diluído e o precipitado amarelo foi filtrado, lavado com água e seco conseguindo-se 2,40 g (94%) de produto amarelo utilizado directamente na reacção seguinte:

$^1\text{H RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 1,86 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 7,73 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,98 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 9,53 (br s, 1H), 9,76 (br s, 1H).

B. Preparação de ácido 3-[[[1-[4-(tiocarboxamido)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propiónico

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (500 mg, 1,8 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase E,

substituindo hidrocloreto de etil β -alanina por hidrocloreto de etil (3S)-vinil- β -alanina conseguindo-se 440 mg (65%) do produto

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,19 (t, J=7Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,46 (t, J=7Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,07 (q, J=7Hz, 2H), 7,72 (d, J=8Hz, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

C. Preparação de 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]-propionato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B deste exemplo (400 mg, 1,06 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F, conseguindo-se 260 mg (52%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,19 (t, J=7Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,46 (t, J=7Hz, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,07 (q, J=7Hz, 2H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

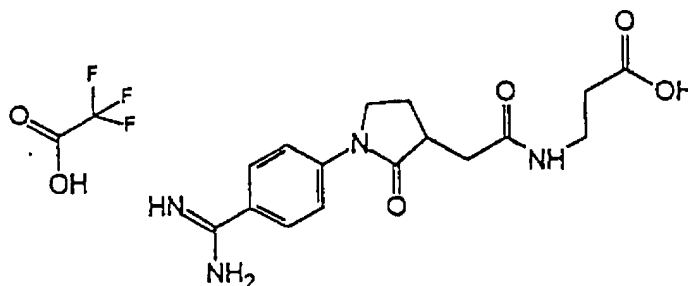
Análise Calc. para $C_{20}H_{25}N_4O_6F_3 \cdot 0,25 H_2O$:

C, 50,16; H, 5,37; N, 11,70.

Encontrado: C, 50,02; H, 5,22; N, 11,51.

Exemplo 8

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
propiónico



O composto em título foi preparado a partir do produto da fase C do exemplo 7 (100 mg, 0,21 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 60 mg (64%) seguindo cromatografia de fase reversível:

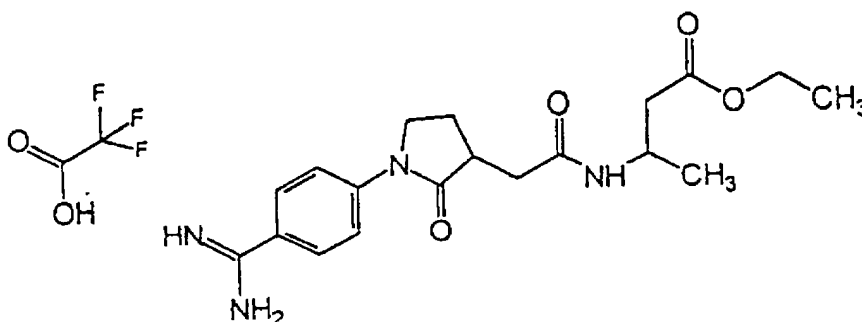
Análise Calc. para $C_{18}H_{21}N_4O_6F_3 \cdot 0,25 H_2O$:

C, 47,95; H, 4,81; N, 12,43.

Encontrado: C, 47,82; H, 4,84; N, 12,21.

Exemplo 9

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
butanoato de etilo



A. Preparação de 3-[[[1-[4-(tiocarboxamido)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]butanoato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto da do exemplo 7, fase A de uma maneira semelhante ao exemplo 7, fase B, substituindo hidrocloreto de éster etílico de 3-metil- β -alanina (260 mg, 1,54 mmol) por hidrocloreto de éster etílico de β -alanina conseguindo-se 410 mg (75%) do produto

¹H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,09 (m, 3H), 1,18 (t, J=7Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,15-2,61 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,00-4,17 (m, 3H), 7,72 (d, J=8Hz, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

B. Preparação de 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]butanoato de etilo

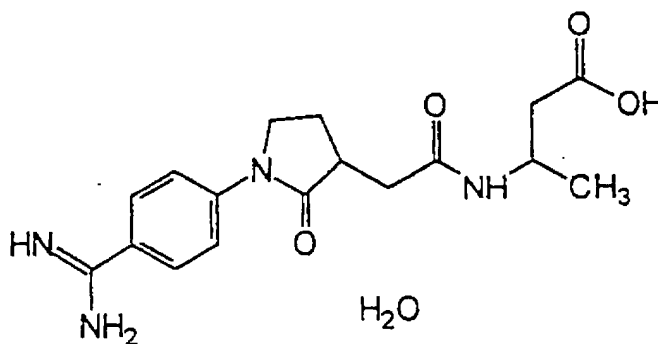
O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A deste exemplo (400 mg, 1,03 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F, conseguindo 180 mg (36%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível:

¹H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,09 (m, 3H), 1,18 (t, J=7Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,05 (q, J=7Hz, 2H), 4,05 (q, J=7Hz, 2H), 4,10 (m, 1H), 7,85 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para $C_{21}H_{27}N_4O_6F_3$:

C, 51,64; H, 5,57; N, 11,47.

Encontrado: C, 51,67; H, 5,65; N, 11,36.

Exemplo 10**Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-
butanóico**

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B do exemplo 9 (100 mg, 0,21 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 55 mg (58%) seguindo cromatografia de fase reversível:

H RMN (d₆-DMSO) δ 1,09 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 7,85 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

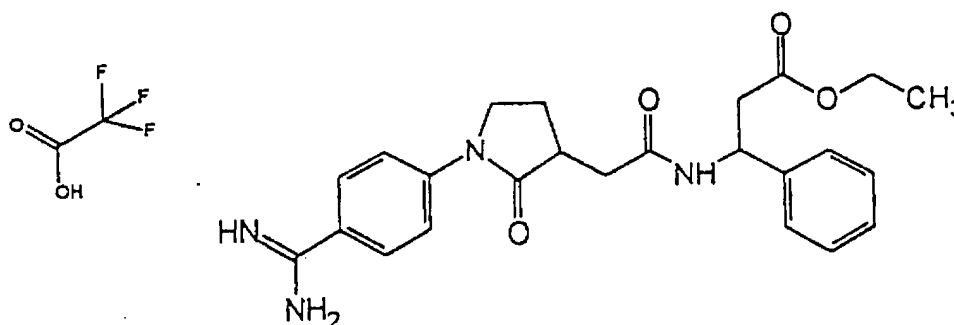
Análise Calc. para C₁₇H₂₂N₄O₄ . 1,2 TFA . H₂O:

C, 46,49; H, 5,07; N, 11,18.

Encontrado: C, 46,75; H, 4,81; N, 10,92.

Exemplo 11

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropionato de etilo



A. Preparação de 3-[[[1-[4-(tiocarboxamido)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropionato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto do exemplo 7, fase A de uma maneira semelhante ao exemplo 7, fase B, substituindo hidrocloreto de éster etílico de 3-fenil-β-alanina (355 mg, 1,54 mmol) por hidrocloreto de éster etilo β-alanina conseguindo 460 mg (73%) do produto:

H RMN (d₆-DMSO) δ 1,13 (t, J=7Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,15-2,45 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,75 (d, J=8Hz, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,32 (d, J=8Hz, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

B. 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropionato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A deste exemplo (450 mg, 0,99 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F conseguindo 250 mg (46%) do produto como sal TFA seguindo

cromatografia de fase reversível:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,13 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,66 (d, $J=8$ Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,03 (q, $J=7$ Hz, 2H), 5,24 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,87 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J=8$ Hz, 2H).

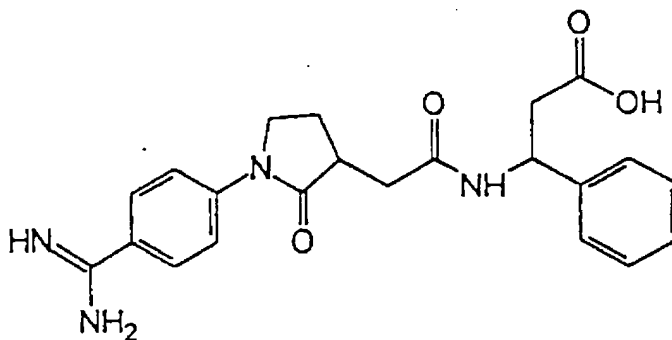
Análise Calc. para $C_{26}H_{29}N_4O_6 \cdot 0,5 H_2O$:

C, 55,81; H, 5,40; N, 10,01.

Encontrado: C, 56,00; H, 5,33; N, 9,97.

Exemplo 12

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropiónico



O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B do exemplo 11 (100 mg, 0,21 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 53 mg (56%) do produto seguindo cromatografia de fase reversível: H RMN (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,80 (m, 1H), 2,15-2,45 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,68 (d, $J=8$ Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 5,22 (m, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,84 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8$ Hz, 2H).

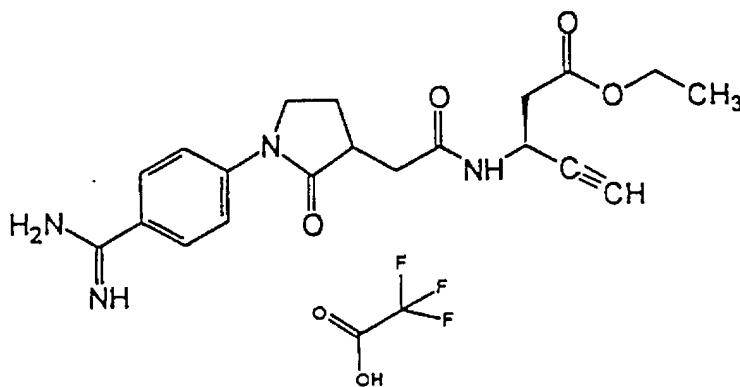
Análise Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_4 \cdot 1,3 \text{ TFA} \cdot H_2O$:

C, 51,41; H, 4,79; N, 9,75.

Encontrado: C, 51,21; H, 4,53; N, 9,49.

Exemplo 13

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo



A. Preparação de 3(S)-[[[1-[4-(cianofenil)]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinonato de etilo

O composto em título foi preparado de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase E, fase B, substituindo hidrocloreto de éster etílico de [(3S)-etinil]- β -alanina (250 mg, 1,41 mmol) por hidrocloreto de éster etílico de [(3S)-vinil]- β -alanina conseguindo-se 450 mg (87%) do produto:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,27 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,42-2,58 (m, 2H), 2,63-2,85 (m, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

Análise Calc. para $C_{20}H_{21}N_3O_4$:

C, 65,38; H, 5,76; N, 11,41.

Encontrado: C, 65,13; H, 6,15; N, 11,34.

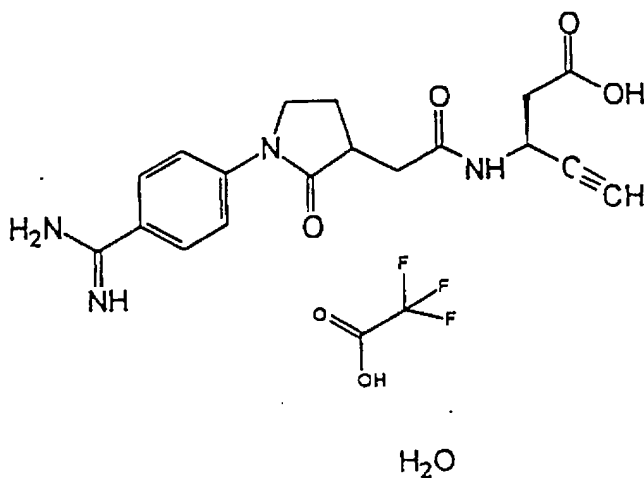
B. 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinonato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (135 mg, 0,40 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F conseguindo 85 mg (43%) do produto como sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,18 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 7,86 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

Exemplo 14

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinóico



O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (50 mg, 0,10 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 35 mg (74%) do produto seguindo cromatografia de fase reversível: p.f. 200-203°C; H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,71 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

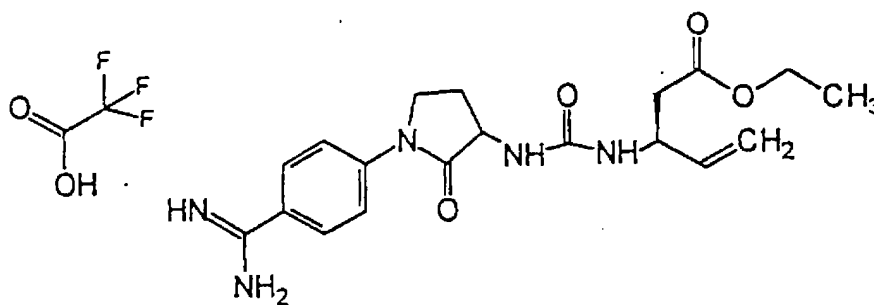
Análise Calc. para $C_{20}H_{21}N_4O_6 F_3 \cdot 1 H_2O$:

C, 50,10; H, 4,63; N, 11,69.

Encontrado: C, 50,01; H, 4,53; N, 11,57.

Exemplo 15

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-4-pentenoato de etilo



A. Preparação de 3-[(1,1-dimetil)etoxicarbonilamino]-tetrahydrofuran-2-ona

A uma solução de hidrobrometo de α -amino- γ -butirolactona (1,82 g, 10 mmol) em 5 ml de H_2O foi adicionado sequencialmente, Boc_2O (em 10 mL de dioxano) e N-metilmorfolina (1,01 g, 10 mmol). A reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, acidificada com HCl a 2N, diluída com

NaCl saturado e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada. A trituração do resíduo com hexano deu 1,85 g (92%) do produto (p.f. 113-114°C).

Análise Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$:

C, 53,72; H, 7,51; N, 6,96.

Encontrado: C, 53,48; H, 7,70; N, 6,85.

B. Preparação de N-(4-cianofenil)-4-hidroxi-2-[(1,1-dimetil)-etoxicarbonil-amino]butanamida

A uma solução do produto da fase A (1,52 g, 7,56 mmol) e aminobenzonitrilo (892 mg, 7,56 mmol) em THF (20 mL) foi adicionado LiHMDS (15 mL de uma solução a 1M em THF, 15 mmol) e foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução foi deitada em HCl diluído e extraída (2 X) com EtOAc, lavada com NaCl saturado, seca (MgSO_4) e concentrada. Cromatografia em gel de sílica do resíduo (3:1 EtOAc/hexano, depois EtOAc) produziu 2,45 g (90%) do produto:

H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,47 (s, 9H), 1,87 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 7,61 (d, J=8Hz, 2H), 7,69 (d, J=8Hz, 2H).

C. Preparação de Hidrocloreto de 3-amino-1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona

A uma solução do produto da fase B (2,36 g, 7,40 mmol) e trifetilfosfina (2,13 g, 8,14 mmol) em THF seco (30 mL) a -40°C sob azoto foi adicionado dietilazodicarboxilato (1,48 g, 8,51 mmol). O banho de gelo foi removido e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A reacção foi concentrada e redissolvida em EtOAc (70 mL). Gás HCl seco foi feito borbulhar através de uma solução durante 5 minutos à temperatura ambiente e a solução foi agitada durante uns 45 minutos adicionais. O precipitado resultante

Wm. Suter Murray

foi filtrado, lavado com EtOAc e seco conseguindo 1,50 g (85%) do produto:

H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 2,33 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,73 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,86 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

Análise Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OCl} \cdot 0,33 \text{H}_2\text{O}$:

C, 54,23; H, 5,24; N, 17,25.

Encontrado: C, 54,65; H, 5,19; N, 17,25.

O produto foi convertido na base livre dividindo entre NaHCO_3 saturado e EtOAc, foi concentrado e utilizado directamente na reacção seguinte.

D. Preparação de [1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-aminocarbonil]-[(3S)-vinil]- β -alanina.

A uma solução de trifosgénio (42 mg, 0,14 mmol) em 1,2-diclorometano (1 mL) foi adicionada uma solução do produto da fase C (85 mg, 0,42 mmol) e diisopropiletilamina (108 mg, 0,84 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 mL). depois da agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, hidrocloreto de (3S)-vinil- β -alanina sólido (76 mg, 0,42 mmol) e diisopropiletilamina pura (54 mg, 0,42 mmol) foram adicionados sequencialmente. A reacção foi agitada a 65°C durante 2 horas, deitada em HCl diluído e foi extraída com EtOAc. A fracção orgânica foi seca (MgSO_4), filtrada através de uma cama de gel de sílica (EtOAc) e concentrada.

A trituração e filtração do resíduo a partir de Et_2O deu 110 mg (70%) do produto (p.f. $113\text{-}115^\circ\text{C}$).

Análise Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$:

C, 61,61; H, 5,99; N, 15,13.

Encontrado: C, 61,60; H, 5,62; N, 15,21.

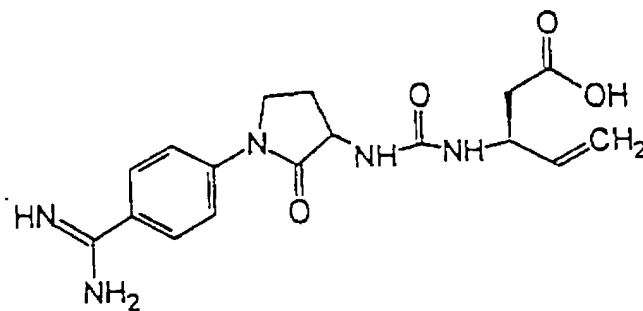
E. Preparação de 3S-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]-4-pentenoato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase D (440 mg, 1,19 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 1, fase F conseguindo 306 mg (59%) do produto [p.f. 203-205°C (dec.)]:

H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,18 (t, J=7Hz, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,35-2,55 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,06 (q, J=7Hz, 2H), 4,39-4,56 (m, 2H), 5,03-5,18 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

Exemplo 16

Ácido 3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-4-pentinóico



HCl

O composto em título foi preparado a partir do produto do exemplo 15, fase E (280 mg, 0,56 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 2 conseguindo 160 mg (72%) do produto como o sal HCl [p.f. 185-187°C (dec.)].

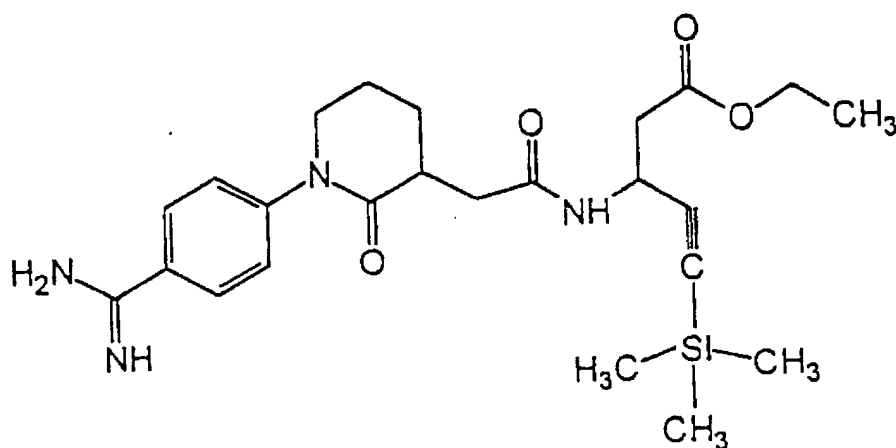
Análise Calc. para $C_{17}H_{22}N_5O_4Cl \cdot 1,1 H_2O$:

C, 49,12; H, 5,87; N, 16,85.

Encontrado: C, 49,01; H, 5,76; N, 16,41.

Exemplo 17

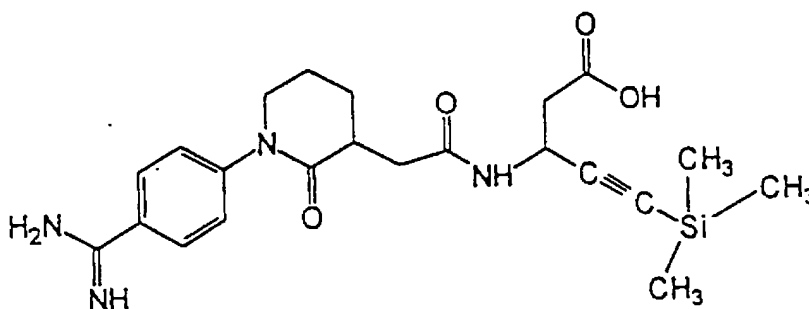
3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentenoato de etilo



O composto em título foi preparado da maneira do Exemplo 1 substituindo 3-amino-5-trimetilsililpent-4-inoato de etilo por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovalerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do exemplo 1. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando condições do Exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por: C RMN (CD₃OD)) δ -1,0, 13,8, 22,7, 26,9, 37,6, 39,2, 40,7, 39,6, 51,6, 61,1, 70,8, 119,0, 127,3, 128,4, 148,6, 166,6, 171,5, 171,6, 173,3.

Exemplo 18

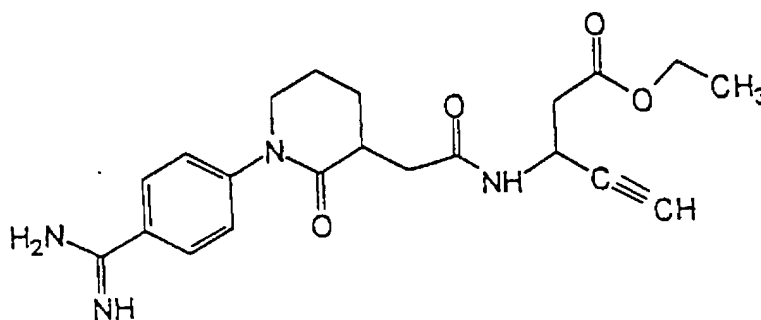
ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentinóico



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do Exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC e fase reversível utilizando condições do Exemplo 1 para conseguir o composto em título. O produto foi verificado por C RMN (CD₃OD)) δ -1,6, 22,1, 26,2, 37,0, 38,5, 40,7, 39,1, 39,8, 51,0, 70,6, 77,8, 119,0, 126,7, 128,4, 148,5, 166,6, 171,5, 171,6, 173,3.

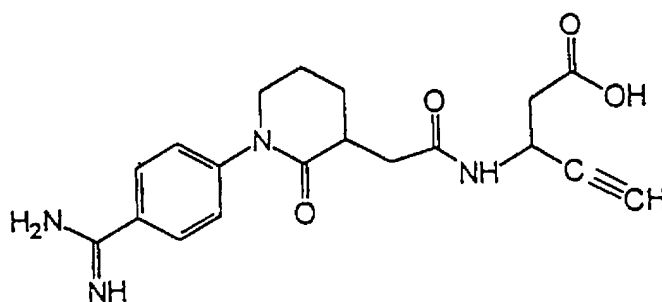
Exemplo 19

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato
de etilo



A uma solução (30 mL) do produto final do exemplo 17 (332 mg, 0,772 mmol) foi adicionado 2 equivalentes de fluoreto de tetrabutilamónio (1,544 mmol de uma solução em THF a 1M) a 23 °C sob argón. Depois de 1 hora, a mistura de reacção foi concentrada *in vacuo* e purificada por HPLC fase reversível como descrito no exemplo 1 fase F para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por :

C RMN (CD₃OD) δ 12,7, 21,7, 26,0, 36,7, 37,4, 38,7, 39,6, 50,7, 60,2, 70,9, 81,4, 126,1, 126,4, 128,1, 148,2, 166,8, 169,1, 171,0, 172,9.

Exemplo 20**Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico**

O composto em título foi preparado por tratamento do produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

H RMN (CD₃OD) δ 1,63-1,94 (m, 2-CH₂), 2,48-2,78 (m, 2-CH₂), 3,52-3,71 (m, CH₂), 4,76-4,94 (m, CHN), 7,42-7,72 (m, PhH).

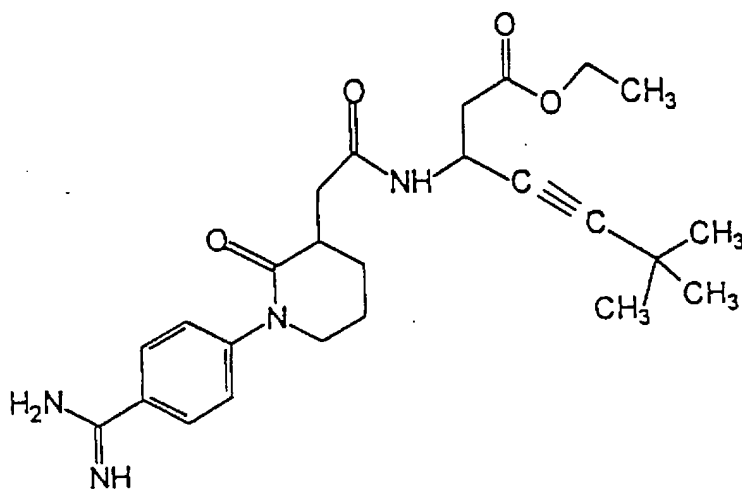
Análise Calc. para C₁₉H₂₂N₄O₄ 1,3 CF₃CO₂H. 1,4 H₂O:

C, 47,70; H, 4,84; N, 10,30.

Encontrado: C, 47,56; H, 4,53; N, 10,42.

Exemplo 21

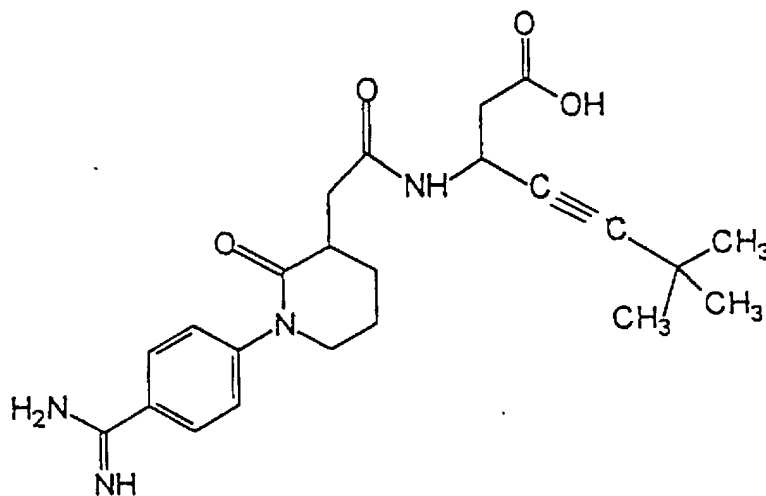
3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinoato de etilo



O composto em título foi preparado da mesma maneira do Exemplo 1 substituindo 3-amino-6,6-dimetil-4-heptinoato de etilo por (S)-3-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC utilizando condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por :
C RMN (CD₃OD) δ 12,4, 21,2, 25,4, 29,1, 36,3, 37,3, 38,3, 39,9, 50,2, 59,6, 75,6, 91,3, 125,9, 127,6, 128,2, 166,7, 168,9, 171,6, 172,8.

Exemplo 22

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinóico

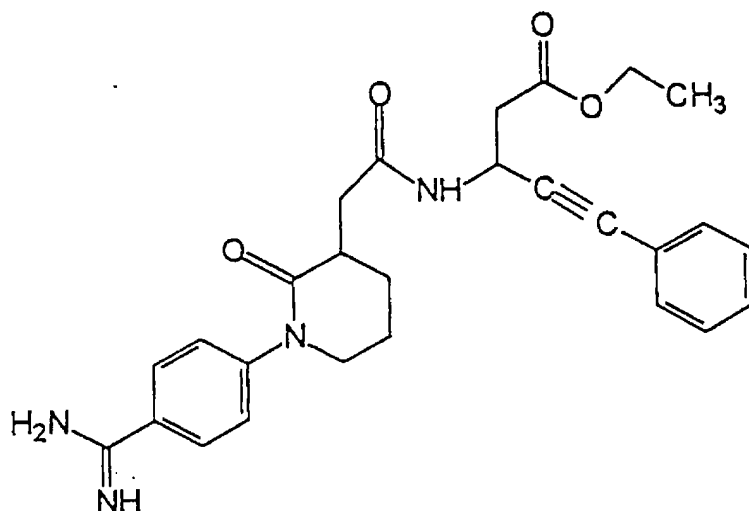


O composto em título foi preparado por tratamento do produto final do anterior exemplo com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 20,7, 24,8, 28,6, 36,6, 37,6, 37,7, 39,1, 49,7, 75,6, 91,3, 125,1, 127,4, 146,7, 166,7, 168,9, 171,6, 172,8.

Exemplo 23

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinoato de etilo



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-amino-5-fenil-4-pentinoato de etilo por (S)-3-amino-4-pentinoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 13,8, 22,7, 27,0, 37,7, 39,1, 39,2, 39,7, 40,7, 40,8, 51,7, 61,2, 82,8, 87,7, 123,7, 127,1, 127,3, 127,4, 128,7, 128,9, 129,0, 131,9, 149,2, 166,8, 170,4, 172,3, 173,9.

Espectrometria de massa FAB (MH⁺) = 475

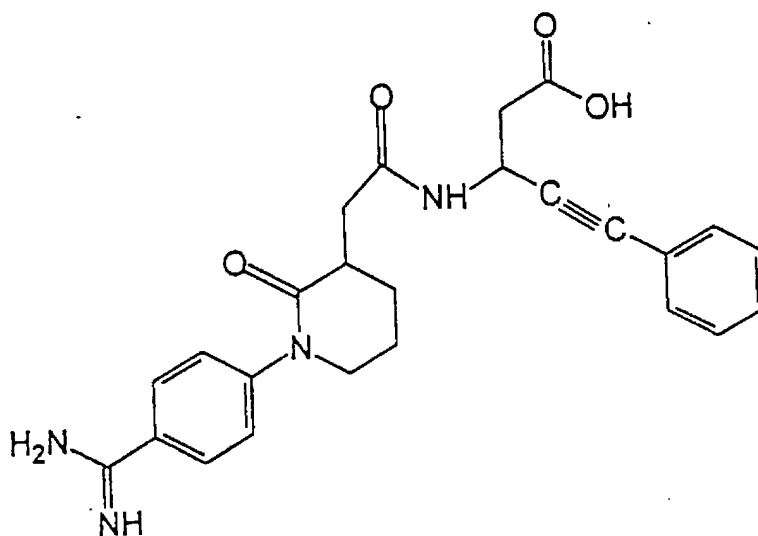
Análise Calc. para C₂₇H₃₀N₄O₄ mais 1,2 CF₃CO₂H:

C, 57,76; H, 5,14; N, 9,16.

Encontrado: C, 57,78; H, 4,80; N, 9,18.

Exemplo 24

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinóico



O composto em título foi preparado por tratamento do produto final do anterior exemplo com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 21,4, 25,6, 29,8, 34,9, 50,4, 81,3, 86,6, 121,8, 125,3, 126,0, 127,3, 127,5, 127,7, 130,6, 148,2, 166,7, 170,9, 171,2, 172,8.

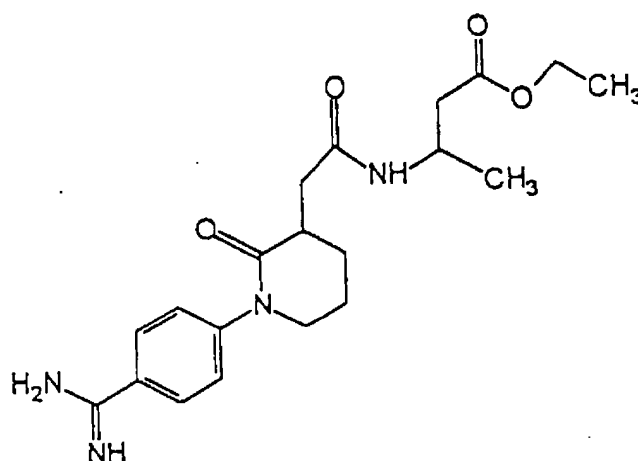
Análise Calc. para C₂₅H₂₆N₄O₄ mais 1,0 CF₃CO₂H:

C, 55,36; H, 5,13; N, 9,56.

Encontrado: C, 55,32; H, 4,94; N, 9,49.

Exemplo 25

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butanoato de etilo



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-aminobutanoato de etilo por (S)-3-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:
C RMN (CD₃OD) δ 13,8, 19,7, 22,7, 27,0, 38,0, 39,8, 41,1, 43,1, 51,7, 60,9, 127,1, 127,4, 129,1, 140,5, 166,8, 170,4, 172,3, 173,9.

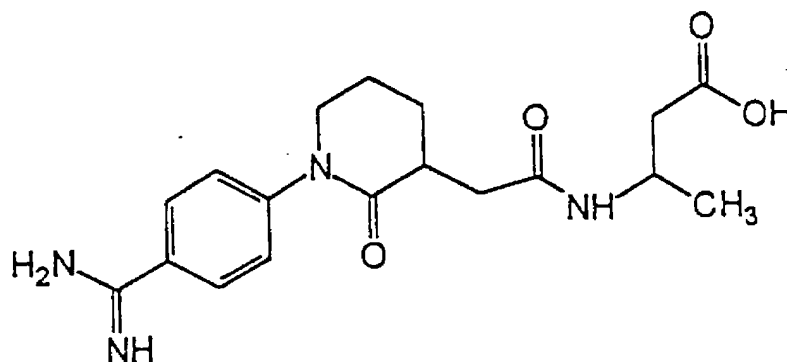
Análise Calc. para C₂₀H₂₈N₄O₄ mais 1 CF₃CO₂H:

C, 52,59; H, 5,82; N, 11,15.

Encontrado: C, 52,38; H, 6,13; N, 11,56.

Exemplo 26

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-
butanóico



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 19,2, 22,2, 26,5, 37,4, 39,2, 40,3, 42,5, 51,2, 126,4, 126,9, 128,6, 140,5, 166,7, 170,9, 171,2, 172,8.

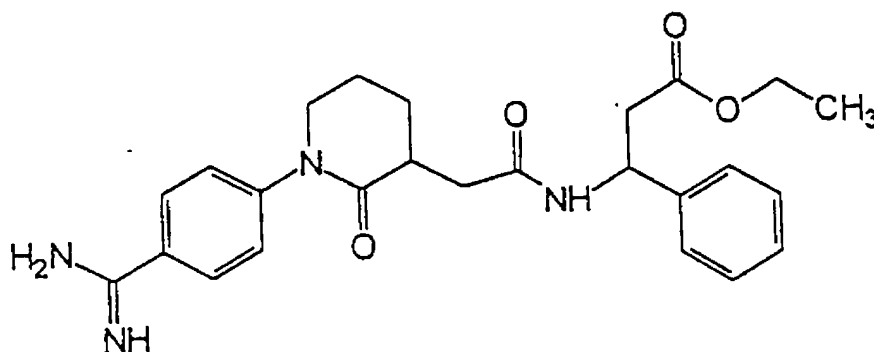
Análise Calc. para C₁₈H₂₄N₄O₄ mais 1 CF₃CO₂H e 0,5 H₂O:

C, 49,69; H, 5,42; N, 11,59.

Encontrado: C, 49,46; H, 4,95; N, 11,42.

Exemplo 27

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanoato de etilo



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-amino-3-fenilpropanoato de etilo por (S)-3-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 12,5, 21,5, 25,8, 36,7, 38,6, 40,0, 49,7, 50,5, 59,9, 125,4, 125,7, 126,2, 126,7, 127,7, 127,9, 140,7, 148,8, 166,8, 170,3, 171,2, 172,4.

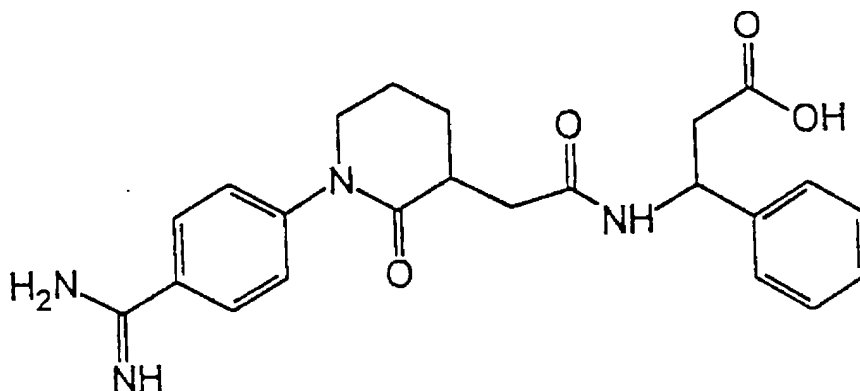
Análise Calc. para C₂₅H₃₀N₄O₄ mais 1 CF₃CO₂H e 0,5 H₂O:

C, 56,54; H, 5,62; N, 9,77.

Encontrado: C, 56,86; H, 5,25; N, 9,92.

Exemplo 28

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanóico



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 22,7, 26,8, 37,9, 39,8, 40,9, 50,8, 51,7, 126,5, 126,8, 126,9, 127,3, 127,4, 127,7, 128,8, 129,0, 141,8, 149,2, 166,8, 172,4, 173,0, 173,9.

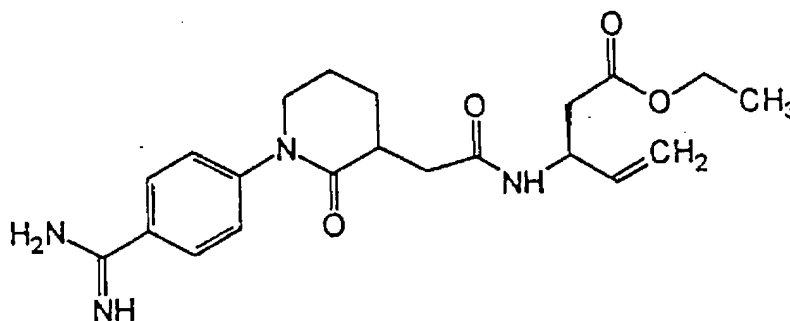
Análise Calc. para C₂₃H₂₆N₄O₄ mais 1,1 CF₃CO₂H e 1,0 H₂O :

C, 53,48; H, 5,18; N, 9,90.

Encontrado: C, 53,75; H, 4,78; N, 9,87.

Exemplo 29

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo

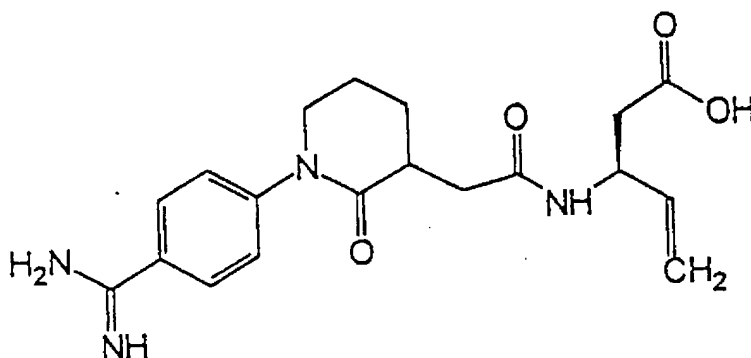


O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético da fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do exemplo 1 substituindo o cloreto de 5-bromovalerilo por cloreto de 4-bromobutirilo da fase A do Exemplo 1. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

H RMN (CD₃OD, 2 diast.) δ 1,11 (sobrepondo t, J= 6Hz, CH₃), 1,59-1,98 (m, 2 CH₂), 2,38-2,72 (m, 2-CH₂), 3,52-3,73 (m, CH₂), 3,96 (sobrepondo q, J=6Hz), 4,64-4,74 (m, CHN), 4,95-5,14 (m, CH₂=), 5,67-5,80 (m, CH), 7,42 (d, J=8Hz, PhH), 7,69 (d, J=8Hz, PhH), 9,08 e 9,28 (2s, NH)

Exemplo 30

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-
pentenóico

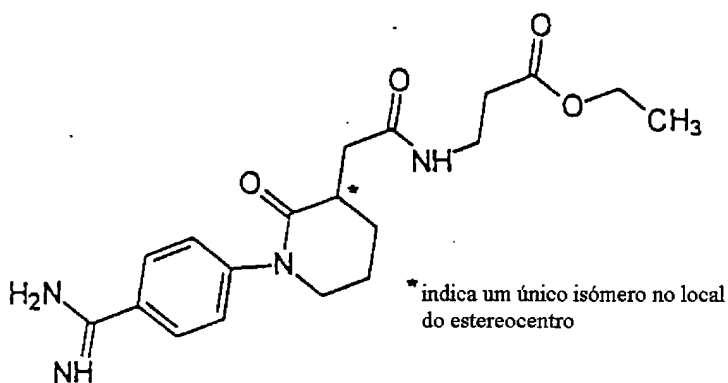


O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

H RMN (CD_3OD) δ 1,59-1,98 (m, 2 CH_2), 2,28-2,85 (m, 2- CH_2), 3,62-3,81 (m, CH_2), 4,59-4,74 (m, CHN), 5,03-5,19 (m, CH_2 =). 5,67-5,91 (m, CH), 7,58 (d, $J=8\text{Hz}$, PhH), 7,84 (d, $J=8\text{Hz}$, PhH), 9,08 e 9,28 (2s, NH).

Exemplo 30 A

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanoato
de etilo, isômero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo β -alanina por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5 e tem a seguinte rotação ($[\alpha]_D^{25} = +42,5^\circ$, c 0,521, MeOH). O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título ($[\alpha]_D^{25} = +30,9^\circ$, c 0,110, MeOH). O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 13,7, 22,7, 26,9, 34,2, 35,6, 37,8, 39,7, 51,6, 60,9, 126,6, 127,3, 129,0, 148,6, 172,5, 173,3, 174,2.

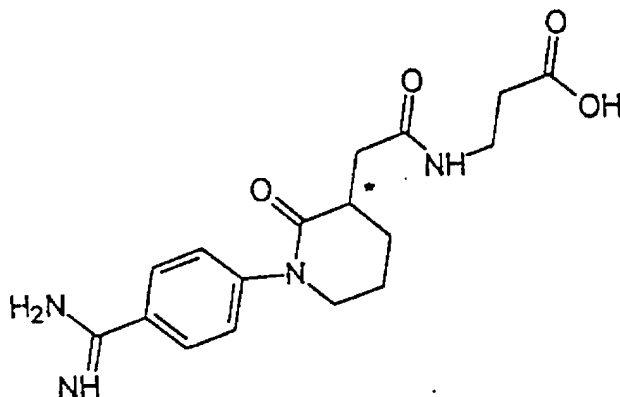
Análise Calc. para $C_{19}H_{26}N_4O_4$ mais 1,1 CF_3CO_2H e 1,5 H_2O :

C, 48,33; H, 5,76; N, 10,63.

Encontrado: C, 48,50; H, 5,40; N, 10,56.

Exemplo 30 B

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanóico, isômero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título ($[\alpha]_D^{25} = + 35,1^\circ$, c 0,163, MeOH). O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 22,6, 26,9, 33,9, 35,6, 37,8, 39,7, 51,6, 126,3, 127,3, 129,0, 166,7, 173,3, 173,9, 174,2.

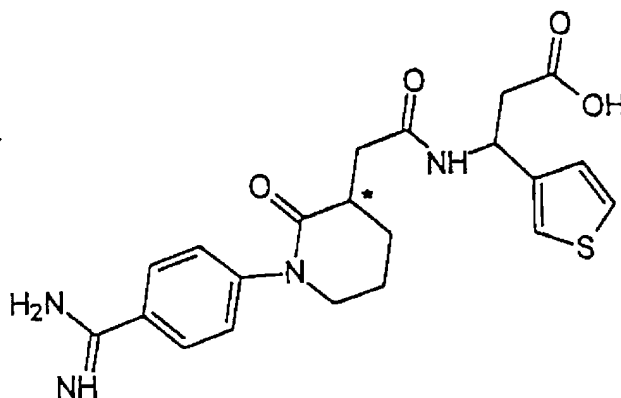
Análise Calc. para $C_{17}H_{22}N_4O_4$ mais 1,2 CF_3CO_2H e 1,5 H_2O :

C, 46,49; H, 5,07; N, 11,18.

Encontrado: C, 46,61; H, 4,70; N, 11,16.

Exemplo 30 C

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(3-tienil)propanóico, isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo etil 3-amino-3-(3-tienilo)propanóico por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

H RMN (CD₃OD) δ 1,52-1,63 (m, 2 CH₂), 2,04-2,46 (m, 2-CH₂), 3,14-3,38 (m, CH₂), 4,95-5,08 (m, CHN), 6,61-6,82 (m, 3H, ArH), 7,05-7,14 (m, 2H, ArH), 7,31-7,46 (m, 2H, ArH).

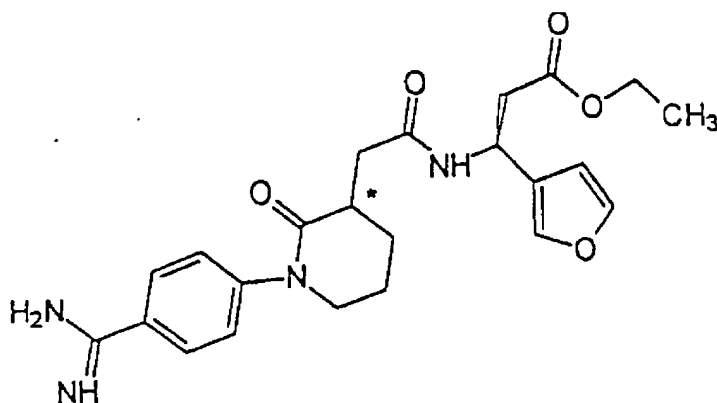
Análise Calc. para C₂₁H₂₄N₄O₄S mais 1,3 CF₃CO₂H e 1,5 H₂O:

C, 46,95; H, 4,72; N, 9,28.

Encontrado: C, 47,00; H, 5,33; N, 9,49.

Exemplo 30 D

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(3-furanil)propanoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-amino-3-(3-furanil)propanoato de etilo por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título ($[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ$, c 0,045, MeOH). O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 12,8, 21,7, 26,1, 37,0, 38,9, 39,4, 42,2, 60,2, 108,6, 125,6,

126,4, 128,2, 139,0, 143,0, 148,2, 166,7, 170,7, 171,6, 173,0.

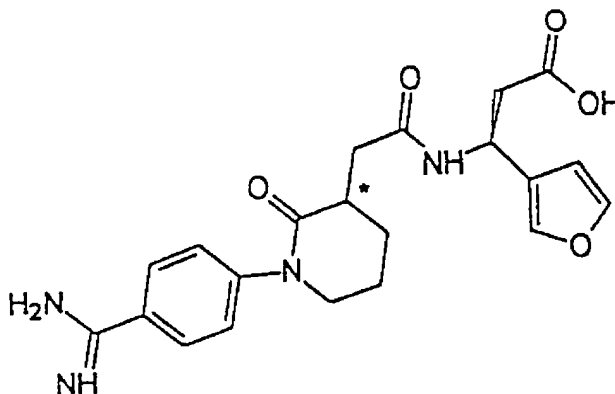
Análise Calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_5$ mais 1,2 CF_3CO_2H e 1,1 H_2O :

C, 51,09; H, 5,30; N, 9,38.

Encontrado: C, 50,73; H, 4,89; N, 9,12.

Exemplo 30 E

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(3-furanyl)propanóico, isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 5. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título ($[\alpha]_D^{25} = + 5,1^\circ$, c 0,039, MeOH). O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 22,7, 26,9, 37,8, 39,7, 39,9, 43,0, 51,6, 109,4, 126,6, 127,2, 127,3, 129,0, 139,8, 143,7, 149,1, 166,7, 172,3, 173,2, 173,9.

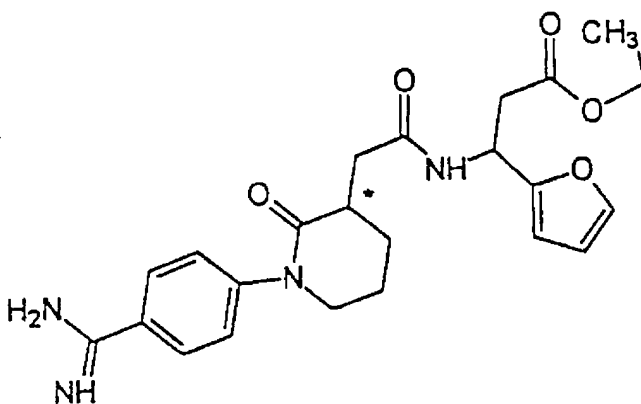
Análise Calc. para $C_{21}H_{24}N_4O_5$ mais 1,2 CF_3CO_2H e 0,5 HI:

C, 50,00; H, 4,54; N, 9,97.

Encontrado: C, 50,26; H, 4,08; N, 9,99.

Exemplo 30 F

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(2-furanyl)propanoato de etilo, diastereómeros



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-amino-3-(2-furanyl)propanoato de etilo por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 12,7, 21,6, 25,8, 36,8, 37,5, 38,7, 50,6, 60,1, 105,5, 109,5, 126,1, 126,3, 128,0, 141,5, 148,0, 166,7, 170,1, 171,5, 172,8.

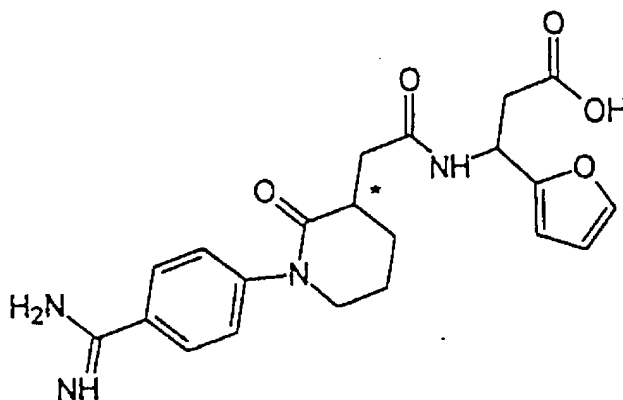
Análise Calc. para $C_{23}H_{28}N_4O_5$ mais 1,0 CF_3CO_2H e 0,5 H_2O :

C, 53,28; H, 5,37; N, 9,94.

Encontrado: C, 52,94; H, 4,98; N, 9,85.

Exemplo 30 G

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(2-furanyl)propanóico, diastereómeros



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 22,7, 26,9, 37,9, 38,3, 39,8, 44,8, 47,8, 51,8, 106,6, 110,6, 127,4, 127,5, 129,1, 142,6, 149,2, 166,7, 172,6, 173,1, 174,0.

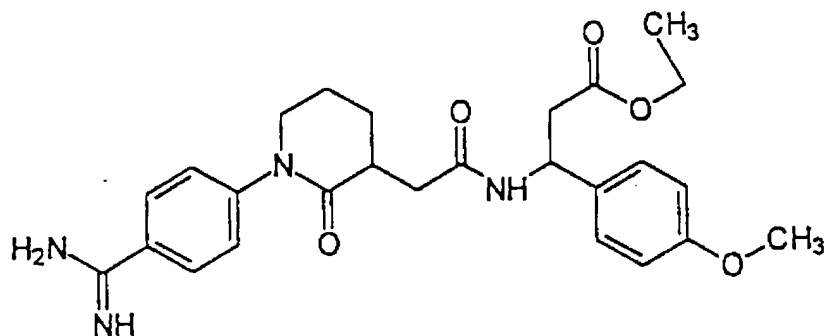
Análise Calc. para $C_{21}H_{24}N_4O_5$ mais 1,1 CF_3CO_2H e 1,0 H_2O :

C, 50,13; H, 4,91; N, 10,08.

Encontrado: C, 49,77; H, 4,60; N, 9,99.

Exemplo 30 H

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo



O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3-amino-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo por (S)-3-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 13,6, 22,6, 26,9, 37,8, 39,6, 41,1, 50,2, 51,6, 60,9, 114,1, 126,8, 127,3, 128,0, 129,0, 149,0, 159,4, 166,7, 171,5, 172,2, 173,8.

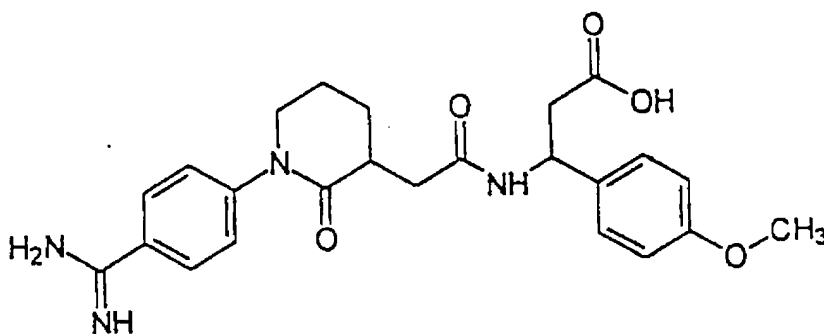
Análise Calc. para C₂₆H₃₂N₄O₅ mais 1,8 CF₃CO₂H e 0,5 H₂O:

C, 51,17; H, 5,05; N, 8,06.

Encontrado: C, 51,29; H, 4,68; N, 8,46.

Exemplo 30 I

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanóico



O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 1,57-2,07 (m, 2 CH₂), 2,54-2,92 (m, 2-CH₂), 3,62-3,83 (m, CH₂), 5,28-5,38 (m, CHN), 6,83-6,91 (m, 2H, ArH), 1 (m, 2H, ArH), 7,23-7,33 (m, 2H, ArH), 7,46-7,58 (m, 2H, ArH), 7,78-7,84 (m, 2H, ArH)..

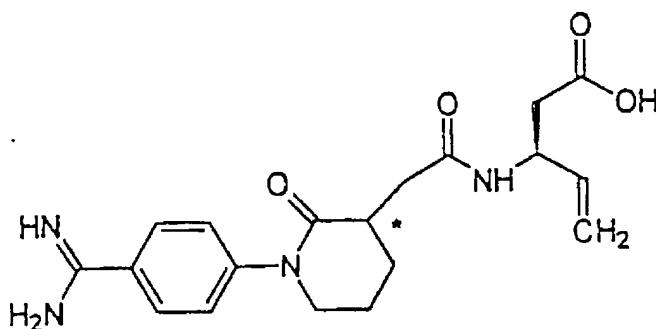
Análise Calc. para C₂₄H₂₈N₄O₅ mais 1,0 CF₃CO₂H e 1,5 H₂O:

C, 52,61; H, 5,43; N, 9,44.

Encontrado: C, 52,69; H, 5,02; N, 9,43.

Exemplo 30 J

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero A enantiomericamente enriquecido

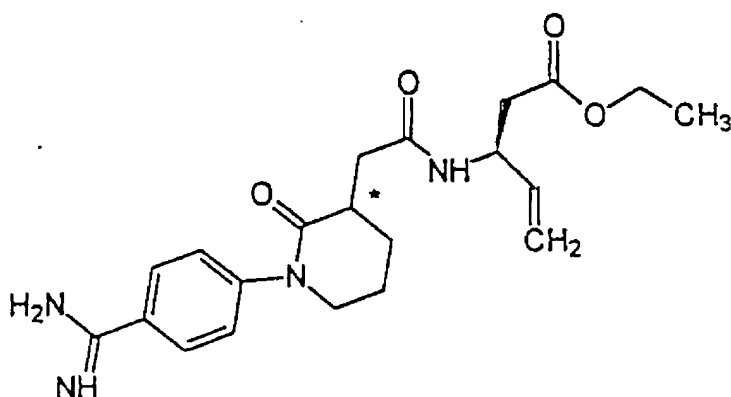


O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético da fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovalerilo por cloreto de 4-bromobutirilo da fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5, com exceção de que o acetato de etilo foi substituído por acetonitrilo. O composto em título foi preparado tratando o produto final da fase anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira que no Exemplo 2. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título ($[\alpha]_D^{25} = -109,8^\circ\text{C}$, c 0,051, MeOH). O produto foi verificado por:

C RMN (CD_3OD) δ 21,9, 26,1, 37,1, 38,5, 38,9, 48,0, 50,9, 114,1, 126,6, 128,2, 136,8, 166,7, 172,1, 172,5, 173,2.

Exemplo 30 K

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido

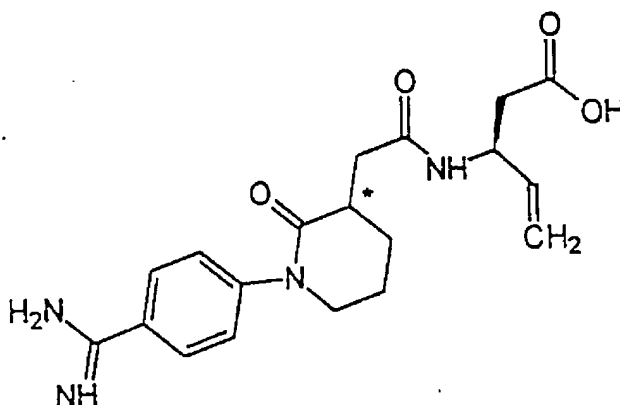


O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético da fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovalerilo por cloreto de 4-bromobutirilo da fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 13,6, 22,5, 26,8, 37,8, 39,3, 48,0, 51,5, 60,9, 114,9, 126,3, 127,2, 128,9, 137,2, 166,7, 172,5, 172,4, 173,8.

Exemplo 30 L

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico, isómero B enantiomericamente enriquecido

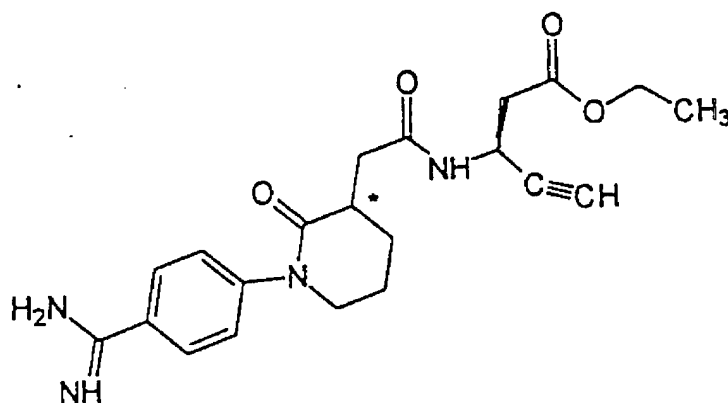


O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do Exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 12,5, 26,8, 37,8, 39,1, 39,6, 51,6, 112,0, 114,9, 117,3, 127,2, 128,9, 129,9, 137,4, 149,0, 166,7, 172,4, 173,3, 173,8.

Exemplo 30 M

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido

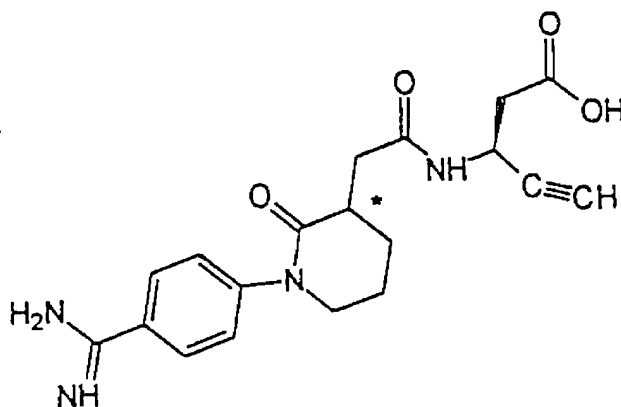


O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3(S)-amino-4-pentinoato de etilo por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 13,3, 22,1, 26,4, 37,5, 37,9, 39,3, 51,4, 60,9, 71,6, 81,6, 114,7, 127,0, 128,8, 148,6, 166,7, 170,4, 172,1, 173,5.

Exemplo 30 N

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico, isómero B enantiomericamente enriquecido

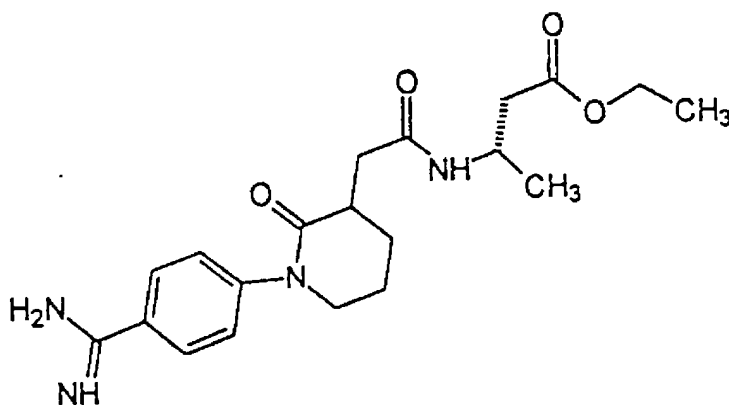


O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 1,72-2,14 (m, 2 CH₂), 2,54-2,92 (m, 2-CH₂), 3,37 (d, J=1,5Hz, CC-H), 3,54-3,83 (m, CH₂), 4,97-5,07 (m, CHN), 7,57 (d, 2H, J=8Hz, ArH), 7,83 (d, 2H, J=8Hz, ArH)..

Exemplo 30 P

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butirato
de etilo

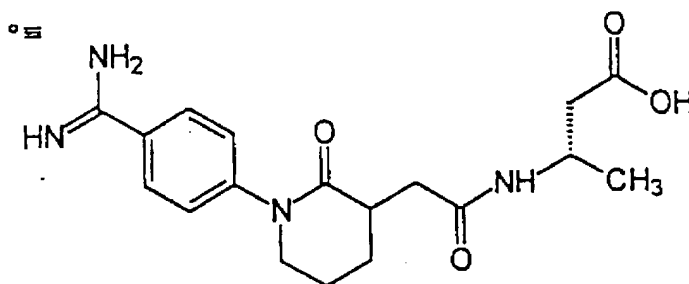


O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo 3(S)-amino-butirato de etilo por (S)-3-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 13,7, 19,6, 22,6, 26,9, 27,6, 37,9, 39,6, 40,9, 43,0, 51,7, 60,8, 126,6, 127,3, 129,0, 149,1, 172,3, 172,4, 173,9.

Exemplo 30 Q

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-
butírico

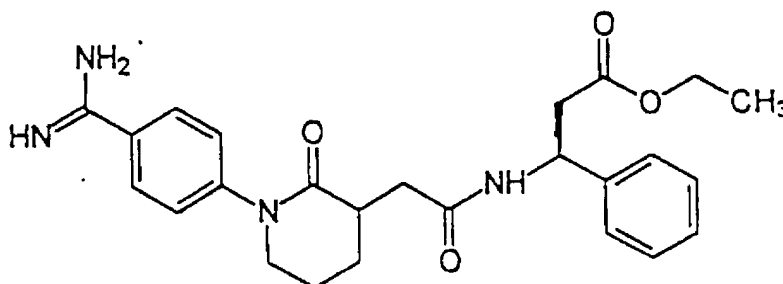


O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do Exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 19,7, 22,8, 26,9, 37,8, 39,7, 40,74, 42,9, 51,7, 105,5, 126,5, 127,4, 129,1, 174,0.

Exemplo 30 R

3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propionato de etilo

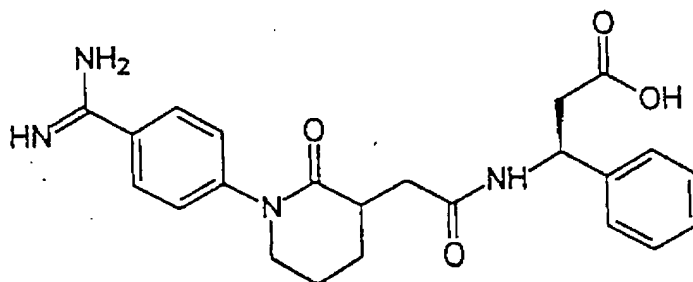


O composto em título foi preparado da mesma maneira do Exemplo 1 substituindo 3(S)-amino-3-fenil-propionato de etilo por 3-(S)-amino-4-pentenoato de etilo. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

H RMN (CD₃OD) 1,2 (t, 3 CH₃), 1,8-2,05 (m, CH₂), 2,7 (m, CH₂) 2,8-2,9 (m, CH₂), 3,6-3,9 (m, CH₂), 4,1 (q, 2-CH₂), 5,4 (t, NH), 7,2-7,85 (m, PhH).

Exemplo 30 S

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propiónico

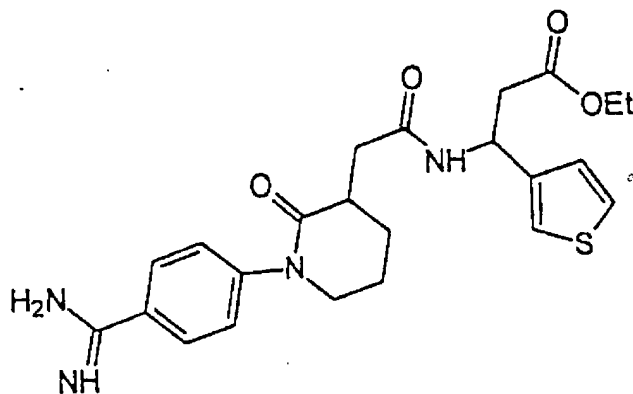


O composto em título foi preparado tratando o produto final do exemplo anterior com esterase de fígado de porco da mesma maneira do exemplo 2. O produto foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do Exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 22,0, 26,1, 37,0, 39,0, 40,2, 50,0, 50,9, 96,8, 125,9, 126,1, 126,6, 126,9, 128,1, 128,3, 141,4, 148,4, 171,6, 172,6, 173,2.

Exemplo 30 T

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(3-tienil)propanoato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido



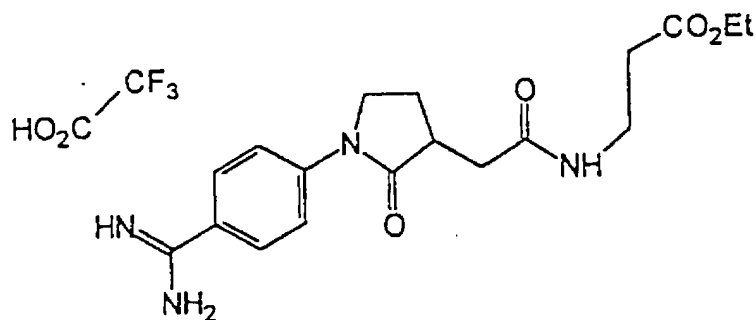
O composto em título foi preparado da mesma maneira do exemplo 1 substituindo etil 3-amino-3-(3-tienilo)propanóico por 3(S)-amino-4-pentenoato de etilo e ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético por ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético na fase E do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi preparado da mesma maneira que o ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 1 substituindo cloreto de 5-bromovarerilo por cloreto de 4-bromobutirilo na fase A do Exemplo 1. O ácido 1-(4-cianofenil)-2-piperidona-3-acético foi resolvido da mesma maneira que o

ácido 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona-3-acético do Exemplo 5. O produto final foi purificado por HPLC de fase reversível utilizando as condições do exemplo 1 para se conseguir o composto em título. O produto foi verificado por:

^1H RMN (diastereómeros $-\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,20,1,21 (2t, CH_3), 1,72-1,83 (m, 2- CH_2), 2,55-2,93 (m, 2- CH_2), 3,63-3,87 (m, CH_2), 4,06-4,15 (2q, CH_2), 5,46-5,53 (m, CHN), 7,07-7,83 (m, 7H, ArH).

Exemplo 31

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propionato de etilo, trifluoroacetato, isómero B enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propionato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 5, fase A (550 mg, 2,25 mmol) e hidrocloreto de éster etílico β -alanina (380 mg, 2,47 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase E conseguindo-se 690 mg (89%) do produto.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,27(t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,40-2,58 (m, 4H) 2,77 (dd, $J=5\text{Hz}$, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,53 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,15 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,66 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

B. Preparação de 3-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]propionato de etilo, isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (680 mg, 1,98 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo-se 630 mg (67%) do produto como o sal TFA seguindo-se cromatografia de fase reversível.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,19 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,81 (m, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,46 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,58 (m, 1H) 2,98 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 7,87 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

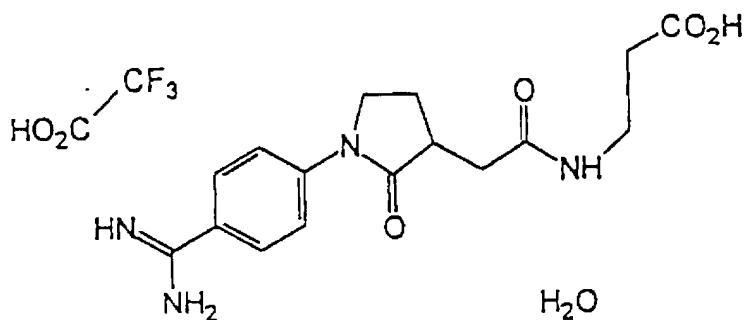
Análise Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3$;

C, 50,63; H, 5,31; N, 11,81.

Encontrado: C, 50,64; H, 5,31; N, 11,77.

Exemplo 32

ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propiónico, trifluoroacetato, isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo

33, fase B (150 mg, 0,316 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo-se 78 mg (55%) do produto como o sal TFA seguindo-se cromatografia de fase reversível.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,81 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,39 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2,58 (m, 1H) 2,96 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 7,85 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,92 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

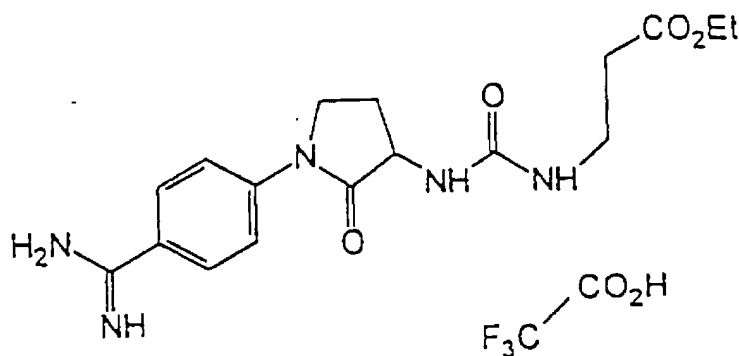
Análise Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$;

C, 46,55; H, 4,99; N, 12,06.

Encontrado: C, 46,42; H, 4,69; N, 12,23.

Exemplo 33

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-
carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato



A. Preparação de 3-[[[1-(4-cianofenil)]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-
carbonil]amino]propionato de etilo

O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 15, fase C (322 mg, 1,60 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 17, fase

D substituindo hidrocloreto de etil β -alanina por hidrocloreto de (3S)-vinil- β -alanina conseguindo-se 340 mg (62%) do produto depois da trituração com Et₂O.

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, J=7Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,54 (t, J=6Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,14 (q, J=7Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,67 (d, J=8Hz, 2H), 7,81 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para C₁₇H₂₀N₄O₄ . 0,25 H₂O:

C, 58,52; H, 5,92; N, 16,06.

Encontrado: C, 58,59; H, 6,08; N, 15,92.

B. Preparação de 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (210 mg, 0,52 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo-se 187 mg (76%) do produto como o sal TFA seguindo-se cromatografia de fase reversível.

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,20 (t, J=7Hz, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,07 (q, J=7Hz, 2H), 4,45 (m, 1H) 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

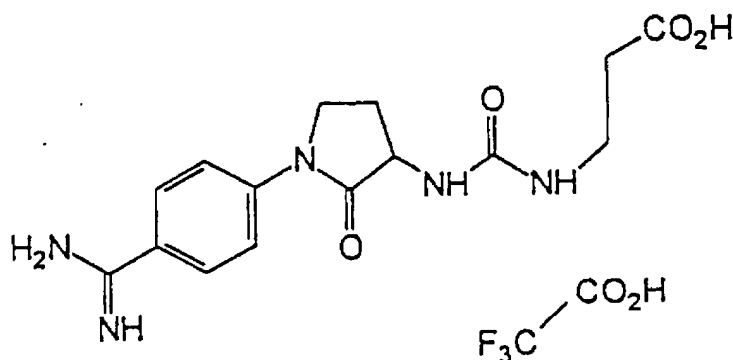
Análise Calc. para C₁₉H₂₄N₅O₆F₃ ;

C, 48,00; H, 5,09; N, 14,73.

Encontrado: C, 47,81; H, 5,23; N, 14,59.

Exemplo 34

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]propiónico, trifluoroacetato



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 37, fase B (100 mg, 0,21 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo-se 33 mg (35%) do produto como o sal TFA seguindo-se cromatografia de fase reversível.

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H) 4,55 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

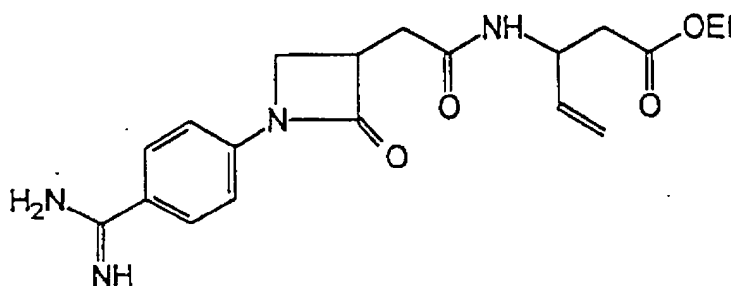
Análise Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{F}_3 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$;

C, 44,30; H, 4,70; N, 15,20.

Encontrado: C, 44,67; H, 4,54; N, 14,65.

Exemplo 35

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-azetidínil]acetil]amino]-4-pentenoato
de etilo



A. Preparação de N-(4-cianofenil)-3-bromopropanamida

Uma solução de 4-aminobenzonitrilo (12,5 g, 106 mmol) e dimetilanimina (14,3 g, 121 mmol) em 600 mL de CH₂Cl₂, é arrefecida num banho de gelo sob árgon, e cloreto de 3-bromopropionilo (18,1 g, 106 mmol) é adicionado gota a gota durante 20 minutos. A mistura de reacção é deixada aquecer até à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura é diluída com CH₂Cl₂ e lavada com HCl a 1N, NaCl saturado, foi seca (MgSO₄) e concentrada. O composto em título foi verificado por:

C RMN (CD₃OD) δ 25,6, 38,9, 117,8, 118,9, 132,2, 141,7, 168.

B. 1-(4-cianofenil)-2-azetidínona.

A uma solução agitada de NaH (0,264 g, 11,0 mmol) (60% p/p dispersão em óleo mineral) em DMF/CH₂Cl₂ (20 mL/80 mL) é adicionada ao produto da fase A (2,52 g, 10,0 mmol) em DMF/CH₂Cl₂ (20 mL/80mL) durante um período de 3,5 horas. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 3,5 horas, e é diluída com EtOAc (300 mL) e lavada com KHSO₄ a 1N. A fase

orgânica é adicionalmente lavada com NaCl saturado, é seca (MgSO₄) e concentrada.

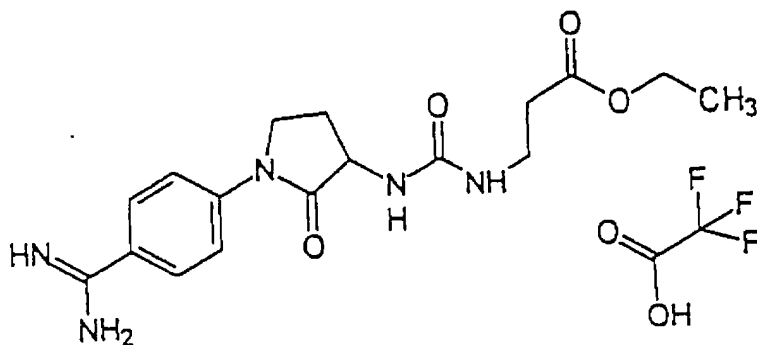
C RMN (CDCl₃) δ 35,9, 38,0, 116,1, 118,5, 133,0, 141,8, 168,5.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-azetidini]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo

O composto em título pode ser preparado seguindo os processo C-F do exemplo 1 substituindo o 1-(4-cianofenil)-2-azetidina por 1-(4-cianofenil)-2-pirrolidinona na fase C. O composto final pode ser verificado por H RMN.

Exemplo 36

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato, isómero A enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 1-(4-cianofenil)-3-amino-pirrolidin-2-ona. Isómero A enantiomericamente enriquecido

A uma suspensão do produto do exemplo 15, fase C (4,75 g, 20 mmol) em NaCl saturado (20 mL) foi adicionada NaOH a 1N (20 mL, 20 mmol),

A mistura foi extraída 3 X com EtOAc, lavada (NaCl saturado), seca (MgSO₄). A este filtrado (aproximadamente 250 mL) foi adicionada uma solução de ácido (S)-(-)-mandélico em EtOAc (50 mL). O precipitado branco foi filtrado, lavado com EtOAc e seco. O produto foi recristalizado 7 X a partir de EtOH conseguindo-se 940 mg do produto [p.f. 172-173°C, $[\alpha]_D^{25} = 38,6$ (MeOH, c=9,58 mg/mL)]. Este material foi convertido na base livre como descrito anteriormente conseguindo-se 480 mg do produto (p.f. 106-107°C, $[\alpha]_D^{25} = +19,5$ (MeOH, c=10,25 mg/mL) 94% e.e.). Pureza enantiomérica determinada por análise HPLC quiral utilizando uma coluna CR(-)Crownpak (15 cm x 4,0 mm) e eluição isocrática com 1% HClO₄ aquoso a 1,2 mL/min. O detector foi ajustado a 254 nm.

B. Preparação de 3-[[[1-(4-cianofenil)]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]propionato de etilo. Isómero A enantiomericamente enriquecido

A uma suspensão de 1,1'-carbonildiimidazole (572 mg, 3,55 mmol) em piridina (2,5 mL) a 5°C sob azoto foi adicionado hidrocloreto de 3-amino-propionato de etilo sólido (545 mg, 3,55 mmol). A solução resultante foi agitada a 5°C durante 15 minutos, diluída com 2,5 mL de DMF e removida a partir do banho de gelo. O produto da fase A (700 mg, 2,96 mmol) foi adicionado todo de uma vez e a mistura de reacção foi agitada a 75-80°C durante 2 horas. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente, a solução resultante foi diluída com 15 mL de HCl a 1N. O precipitado branco foi filtrado, lavado com H₂O e seca. A trituração e filtração a partir de éter metil t-butilico produziu 844 mg do produto (p.f. 168,5-169°C). O processamento da extracção do filtrado com EtOAc produziu 110 mg adicionais do produto (94% em todo o lado).

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,27 (t, J=7Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,54 (t, J=6Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,14 (q, J=7Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,67 (d, J=8Hz, 2H), 7,81 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para $C_{17}H_{20}N_4O_4$:

C, 59,29; H, 5,85; N, 16,27.

Encontrado: C, 58,94; H, 5,71; N, 16,13.

C. Preparação de 3-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato. Isómero A enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (600 mg, 1,74 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo-se 600 mg (73%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 229-229.5 (dec.)].

1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,20 (t, $J=7Hz$, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7Hz$, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,87 (d, $J=8Hz$, 2H), 7,93 (d, $J=8Hz$, 2H).

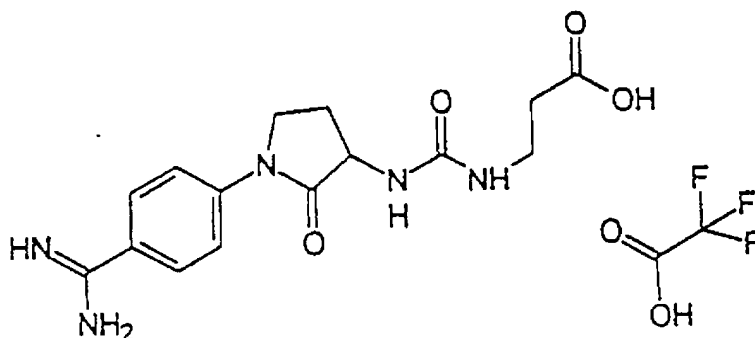
Análise Calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_6F_3$:

C, 48,00; H, 5,09; N, 14,73.

Encontrado: C, 47,86; H, 4,71; N, 14,56.

Exemplo 37

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]propanóico, trifluoroacetato. Isómero A
enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 36, fase C (0,50 g, 1,25 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo 400 mg (71%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 222-223°C (dec.)].

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

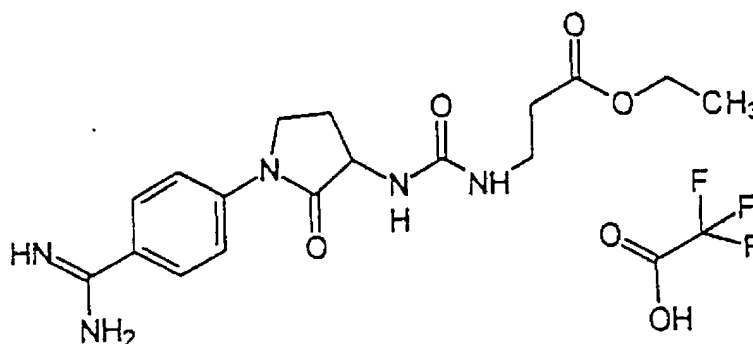
Análise Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_6\text{F}_3 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$:

C, 45,18; H, 4,57; N, 15,50.

Encontrado: C, 45,05; H, 4,22; N, 15,29.

Exemplo 38

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-
carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B
enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 1-(4-cianofenil)-3-amino-pirrolidin-2-ona. Isómero B
enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 15, fase C (1,42 g, 7,08 mmol) de uma maneira semelhante ao exemplo 40, fase A, substituindo ácido (S)-(-)-mandélico por ácido (R)-(+)-mandélico. O produto foi recristalizado 3 X a partir de MeOH conseguindo-se 800 mg do produto [p.f. 172-175°C, $[\alpha]_D^{25} = -63,7$ (MeOH, c= 9,26 mg/mL)]. Este material foi suspenso em H_2O (5 mL) e foi neutralizado com um equivalente de NaOH a 1N (2,23 mL). A base livre precipitada foi filtrada, lavada com água e seca, conseguindo-se 410 mg do produto (p.f. 104,5-105,5°C, $[\alpha]_D^{25} = -18,9$ (MeOH, c= 10,59 mg/mL), >99% e.e). Pureza enantiomérica foi determinada por análise HPLC quiral utilizando uma coluna CR(-)Crownpak (15 cm x 4,0 mm) e eluição isocrática com 1% HClO_4 aquoso a 1,2 mL/min. O detector foi ajustado a 254 nm.

B. Preparação de 3-[[[1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]propionato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (400 mg, 1,99 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 40, fase B conseguindo 560 mg (82%) do produto [p.f. 170,5-171°C, $[\alpha]_D^{25} = +16,9$ (CHCl₃, c = 14,46 mg/mL)]. (dec.).

¹H RMN (CDCl₃) δ 1,27 (t, J=7Hz, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,54 (t, J=6Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,14 (q, J=7Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,67 (d, J=8Hz, 2H), 7,81 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para C₁₇H₂₀N₅O₄:

C, 59,29; H, 5,85; N, 16,27.

Encontrado: C, 59,09; H, 5,79; N, 16,20.

C. Preparação de 3-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]propionato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (560 mg, 1,63 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo 590 mg (76%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 223-224°C (dec.)].

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,20 (t, J=7Hz, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,07 (q, J=7Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

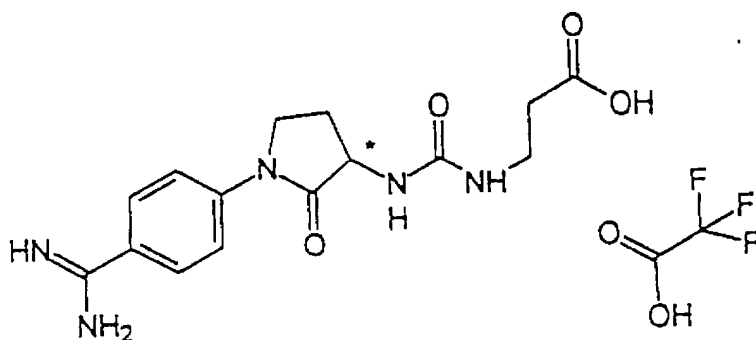
Análise Calc. para $C_{19}H_{24}N_5O_6F_3$:

C, 48,00; H, 5,09; N, 14,73.

Encontrado: C, 47,64; H, 4,72; N, 14,55.

Exemplo 39

Ácido 3-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]propiónico, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 38, fase C (0,10 g, 0,21 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo-se 55 mg (56%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 222-223°C (dec.)].

^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,95 (m, 2H), 2,32-2,48 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,86 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,93 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

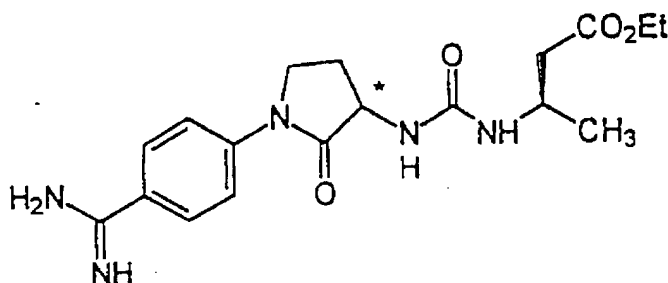
Análise Calc. para $C_{17}H_{20}N_5O_6F_3$:

C, 45,64; H, 4,51; N, 15,66.

Encontrado: C, 45,51; H, 4,36; N, 15,78.

Exemplo 40

3-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]butanoato de etilo, trifluoroacetato. Isômero B enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 3(R)-aminobutanoato (R)-mandelato de etilo

Uma solução de hidrocloreto de 3-aminobutirato de etilo (4,5 g, 26,8 mmol) em 27 mL de NaOH a 1N foi extraído 2 X com EtOAc. A fracção orgânica foi seca (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo 3 x a partir de EtOAc conseguiu 1,93 g (51%) do produto como um diastereómero quiral único como determinado por espectroscopia RMN (p.f. 125-125°C).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,27 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2,23-2,45 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 4,13 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,17-7,33 (m, 3H), 7,41 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

Análise Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:

C, 59,35; H, 7,47; N, 4,94.

Encontrado: C, 59,03; H, 7,51; N, 4,83.

B. Preparação de 3(R)-[[[1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-carbonil]amino]butanoato de etilo. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (375 mg, 1,32 mmol) e o produto do exemplo 38, fase A (260 mg, 1,1 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 36, fase E conseguindo 295 mg (73%) do produto (p.f. 177,5-179°C).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20-1,30 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,15 (q, J=7Hz, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 7,68 (d, J=8Hz, 2H), 7,82 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para C₁₈H₂₂N₄O₄. 0,1 H₂O:

C, 60,02; H, 6,21; N, 15,56.

Encontrado: C, 60,29; H, 6,21; N, 15,06.

C. Preparação de 3(R)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]butanoato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (600 mg, 1,68 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo 440 mg (55%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 220-221°C (dec.)].

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,08 (t, J=7Hz, 3H), 1,98 (t, J=7Hz, 3H), 1,95 (m, 1H), 2,32 (dd, J=7Hz, J=15 Hz, 1H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,95 (m,

1H), 4,06 (q, J=7Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

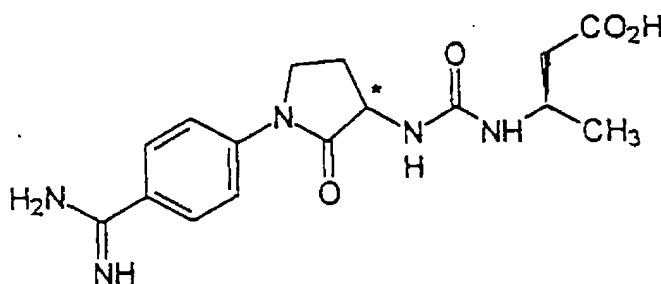
Análise Calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_6F_3$:

C, 49,08; H, 5,35; N, 14,31.

Encontrado: C, 48,83; H, 5,54; N, 13,97.

Exemplo 41

Ácido 3(R)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]butanóico, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 40, fase C (70 mg, 0,14 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo 48 mg (73%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 179-181°C (dec.)].

1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,08 (d, J=7Hz, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,27 (dd, J=7Hz, J=15Hz, 1H), 2,35-2,50 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 7,86 (d, J=8Hz, 2H), 7,93 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para $C_{18}H_{22}N_5O_6F_3 \cdot 1,5 H_2O$:

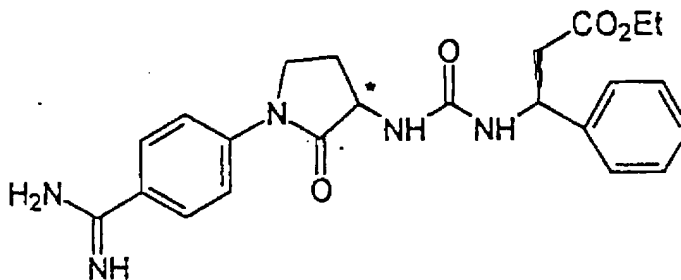
C, 44,26; H, 5,16; N, 14,34.

Encontrado: C, 44,00; H, 4,69; N, 14,06.

Exemplo 42

3(S)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]benzenopropanoato de etilo, trifluoroacetato.

Isómero B enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 3(S)-[[[1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]benzenopropanoato de etilo

A uma solução agitada de N-Boc-D-fenilglicina (5,02 g, 20 mmol), N-metilmorfolina (2,02 g, 20 mmol) em EtOAc (100 mL) a 0°C foi adicionado cloroformato de isobutilo (2,73 g, 20 mmol). Depois de 15 minutos a mistura de reacção foi filtrada para remover os sais de amina depois foi adicionada uma solução etérea de diazometano (60 mL, 30 mmol). O banho de arrefecimento foi removido e a reacção agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A reacção foi purgada com azoto durante 15 minutos para remover o excesso de diazometano. A reacção foi diluída com EtOAc, lavada com HCl a 1N, NaHCO₃ saturado, e seca (MgSO₄). A evaporação do solvente conseguiu diazocetona em bruto em bruto a qual foi dissolvida em EtOH (100 mL) e depois foi tratada

sequencialmente com AgO_2CPh (1,6 g, 7 mmol) e trietilamina (6,06 g, 60 mmol). Depois de 20 horas a mistura de reacção foi concentrada e cromatografada (gel de sílica, 15% EtOAc/hexanos) conseguindo 4,90 g (85%) do produto como um óleo incolor.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,73-2,92 (m, 2H), 4,07 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5,10 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 7,22-7,39 (m, 5H).

B. Preparação de hidrocloreto de 3(S)-aminobenzenopropanoato de etilo

Gás HCl seco foi feito borbulhar através de uma solução do produto da fase A (3,0g, 10,2 mmol) em EtOAc (50 mL) à temperatura ambiente durante 15 minutos. Depois da agitação durante 30 minutos adicionais, o solvente foi removido sob pressão reduzida conseguindo 2,30 g (98%) do produto como um óleo amarelo.

^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 1,03 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 3,02 (dd, $J=10\text{Hz}$, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3,25 (dd, $J=6\text{Hz}$, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 7,3-7,6 (m, 5H), 8,93 (s, 3H).

C. Preparação de 3(S)-[[[1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]-carbonil]amino]benzeno propanoato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase B (685 mg, 2,9 mmol) e o produto do Exemplo 42, fase A (600 mg, 2,9 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 40, fase B conseguindo 564 mg (47%) do produto (p.f. 108-109°C (dec.)).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,77-2,93 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,05 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,66 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H).

Umy Suter Ummay

Análise Calc. para $C_{23}H_{24}N_4O_4 \cdot 1/3 H_2O$:

C, 64,79; H, 5,83; N, 13,14.

Encontrado: C, 64,65; H, 5,58; N, 13,18.

D. Preparação de 3(S)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-amino]carbonil]amino]benzenopropanoato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase C (450 mg, 1,07 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo 430 mg (73%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 223-224°C (dec.)].

1H RMN (d_6 -DMSO) δ 1,14 (t, J=7Hz, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,05 (t, J=7Hz, 1H), 7,23-7,44 (m, 5H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

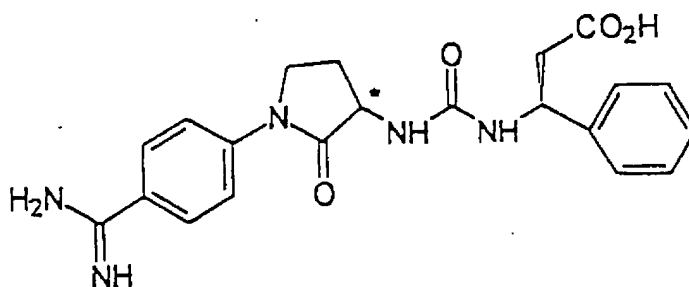
Análise Calc. para $C_{20}H_{26}N_5O_6F_3$:

C, 49,08; H, 5,35; N, 14,31.

Encontrado: C, 48,83; H, 5,54; N, 13,97.

Exemplo 43

Ácido 3(S)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]benzenopropanóico, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 42, fase D (105 mg, 0,18 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo 46 mg (46%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 198-199°C (dec.)].

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,94 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,44(m, 1H), 5,05 (q, J=7Hz, 1H), 7,20-7,44 (m, 5H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H), 7,97 (d, J=8Hz, 2H).

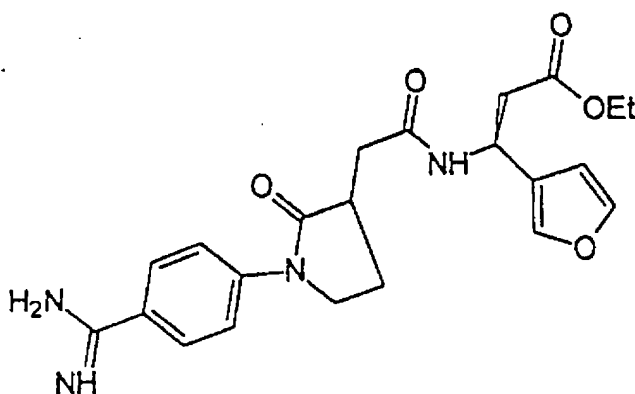
Análise Calc. para C₂₁H₂₃N₅O₄F₃ . 2 H₂O:

C, 49,37; H, 5,04; N, 12,52.

Encontrado: C, 49,07; H, 5,62; N, 12,43.

Exemplo 44

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-(furanil)propanoato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido



A. Preparação de 3(S)-[[[1-(4-cianofenil)-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-(3-furanil)propanoato de etilo. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 5 (550 mg, 2,25 mmol) e 3(S)-amino-3-(3-furanil)propanoato de etilo, trifluoroacetato (740 mg, 2,50 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase E conseguindo-se 900 mg (98%) do produto utilizado directamente na reacção seguinte.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1,94 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 3H), 2,72-2,88 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,08 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,61 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 7,80 (d,

J=8Hz, 2H).

B. Preparação de 3(S)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]-acetil]amino]-3-(3-furanyl)propanoato de etilo, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido

O composto em título foi preparado a partir do produto da fase A (900 mg, 2,20 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 1, fase F conseguindo 200 mg (17%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 207-208°C (dec.)].

¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ 1,16 (t, J=7Hz, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 4,05 (q, J=7Hz, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

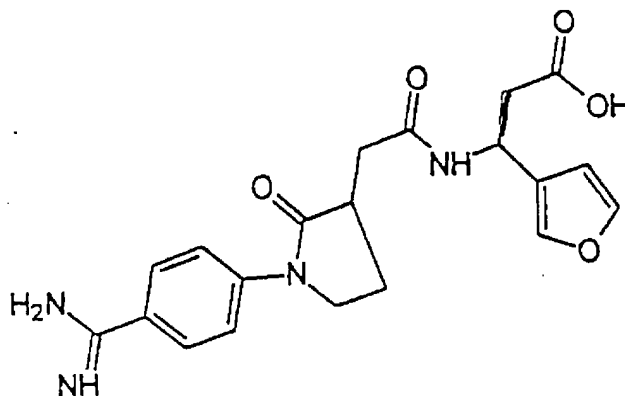
Análise Calc. para C₂₄H₂₇N₄O₇F₃. 3/4 H₂O:

C, 52,03; H, 5,18; N, 10,11.

Encontrado: C, 51,96; H, 4,96; N, 9,94.

Exemplo 45

Ácido 3(S)-[[[1-(4-aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-(3-furanil)propanóico, trifluoroacetato. Isómero B enantiomericamente enriquecido



O composto em título foi preparado a partir do produto do Exemplo 44, fase B (150 mg, 0,28 mmol) de uma maneira semelhante ao Exemplo 2 conseguindo 62 mg (45%) do produto como o sal TFA seguindo cromatografia de fase reversível [p.f. 200-201°C (dec.)].

¹H RMN (d₆-DMSO) δ 1,85 (m, 1H), 2,20-2,38 (m, 2H), 2,55-2,73 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,87 (d, J=8Hz, 2H), 7,92 (d, J=8Hz, 2H).

Análise Calc. para C₂₂H₂₃N₄O₇F₃ · 1 H₂O:

C, 49,81; H, 4,75; N, 10,56.

Encontrado: C, 49,59; H, 4,53; N, 10,29.

A actividade do inibidor de ligação de plaquetas dos compostos do presente invento pode ser demonstrado pelos ensaios apresentados em seguida.

Inibição de Agregação de Plaquetas Humanas (PRP)

Plasma rico em plaquetas foi preparado a partir de sangue total com citrato (3,8% citrato de Na, 1:10 em 30 ml sangue) retirado da veia antecubital (n = 1). PRP foi preparado por centrifugação (Sorvall RC3C, DuPont, Wilmington, DE) do sangue total a 1000 x g durante 3 min., deixando o centrifugado parar sem ser retardado. O plasma pobre em plaquetas (PPP) foi preparado por centrifugação de PRP a 2000 x g durante 10 min. O sangue foi obtido a partir de doadores que foram seleccionados para mostrarem contagem de plaquetas numa gama de 2,5 até 3,5 x 10⁸ /ml com respostas de agregação de ~70-80 unidades. A agregação foi medida num agregómetro de 4 canais (modelo PAP-4C, Bio/Data Corp. Hatboro, PA). Aliquotas de PPP foram utilizadas para normalizar o agregómetro para medida de máxima transmissão de luz. A agregação de plaquetas foi medida como um aumento na transmissão da luz.

PRP (alíquota 430 µl) foi pre-incubada com 50 µl de várias concentrações do composto (dissolvido em 10% ETOH/água a uma concentração de 10⁻³ M. Os compostos foram diluídos para a concentração desejada com 0,9% NaCl) durante 2 min a 37°C, com agitação a 900 rpm, no agregómetro. O colagénio de estoque (Chronolog, Havertown, PA, equine tendin) foi diluído 1:10 com uma solução de 5% dextrose e água. A resposta de controlo do veículo foi obtida adicionando 20µl de colagénio diluído à alíquota não tratada de PRP + 50 µl salina. A concentração de colagénio final foi de 4 µl/ml. A agregação foi registada durante 3 minutos seguindo-se a adição do colagénio. (Máxima agregação foi conseguida em 2 min). A percentagem de inibição foi calculada por comparação de colagénio tratado e de controlo. A percentagem de inibição foi calculada por comparação de amostras tratadas e de controlo. IC₅₀ foi calculada graficamente a partir das curvas de respostas-dose. A média de valores e erros normalizados foram calculados utilizando os IC₅₀ das experiências individuais.

Análises estatísticas foram feitas por variância desigual, teste de t-Student desemparelhado [Minitab Reference manual, Minitab Inc., State College, PA (1988)]. O significado estatístico é assumido quando se encontram $p < 0,05$.

Agregação de Plaquetas In-Vitro em PRP – (Cão)

Cães fêmeas ou machos saudáveis foram alimentados durante 8 horas antes da retirada do sangue; então 60 ml de sangue total foi recolhido utilizando uma agulha borboleta e uma seringa plástica de 30 cc com 6 ml de 0,129 M citrato de sódio tamponado (3,8%) (tirados de um mínimo de três cães e o sangue foi reunido). A seringa foi rodada cuidadosamente enquanto o sangue era retirado para misturar o citrato. O plasma rico em plaquetas (PRP) foi preparado por centrifugação a 975 x g durante 3,17 minutos à temperatura ambiente, deixando a centrífuga encostar num batente sem travagem. O PRP foi removido do sangue com uma pipeta plástica e colocado num tubo de centrifugação cónico Corning tapado de 50 ml o qual foi mantido à temperatura ambiente. O plasma pobre em plaquetas (PPP) foi preparado centrifugando o restante sangue a 2000 x g durante 15 minutos à temperatura ambiente deixando o centrífugo encostar a um batente sem travagem. A contagem de plaquetas no PRP foi habitualmente de $2-4 \times 10^8$ plaquetas por ml. 400 μ l da preparação PRP e 50 μ l do composto a ser testado ou solução salina foram pre-incubados durante 2 minutos a 37°C num agregómetro BioData (BioData, Horsham, PA). 50 μ l de colagénio (diluído 1:3 com solução 5% dextrose e água, concentração final de 33 μ g/ml, tendão equino, Chronolog, Havertown, PA.) foi adicionado às cuvetes e a agregação foi monitorada durante 3 minutos. Todos os compostos são testados em duplicado. Os resultados são calculados como se segue:

Percentagem de controlo = $\frac{[(OD \text{ máximo menos } OD \text{ inicial do composto})]}{(OD \text{ máximo menos } OD \text{ inicial de controlo da solução salina})} \times$

100. A % de inibição = 100 – (percentagem de controlo).

Os resultados do ensaio para os compostos do presente invento e a suas concentrações inibidoras médias (IC_{50}) são registadas no Quadro I. IC_{50} (se um composto mostrou 50% inibição) foram calculados graficamente a partir da curva de resposta dose. (NT no quadro seguinte significa não testado.)

QUADRO I

Exemplo	PRP Cão IC_{50} (μ M)	PRP Humano IC_{50} (μ M)
2	0,072	NT
4	0,052	0,055
6	1,6	0,85
8	0,18	0,18
10	0,17	0,26
12	0,39	0,29
14	0,12	NT
16	0,17	0,10
18	0,18	NT
20	0,19	NT
22	0,59	NT
24	0,17	0,19
26	0,38	0,28
28	0,25	0,16
30	0,12	NT
30B	0,24	NT
30C	0,16	NT

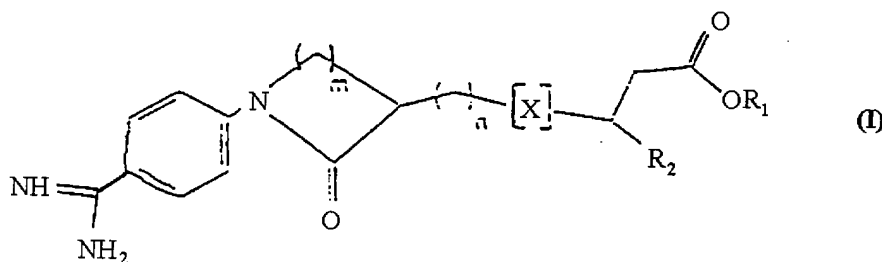
30E	0,070	NT
30G	0,19	NT
30I	0,18	NT
30J	13% 1 μ M	NT
30L	0,059	NT
30N	0,059	NT
32	0,091	0,11
34	0,125	NT
37	30% 1 μ M	0,15
39	0,090	NT
41	0,039	NT
43	0,62	NT
45	0,050	NT

Lisboa, 25 de Outubro de 2000


LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

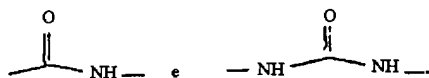
1. Composto de Fórmula



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em que R₁ é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R² é seleccionado a partir do grupo que consiste em hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo C₂-C₆; alquinilo C₂-C₆; fenilo, todos opcionalmente substituídos por fenilo, alcoxi C₁-C₆ ou tri-alquil C₁-C₆ sililo;

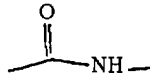
X é seleccionado a partir do grupo que consiste em



m é um inteiro 2 ou 3;

n é um inteiro 0 ou 1.

2. Composto de acordo com a Reivindicação 1 em que X é



3. Composto de acordo com a Reivindicação 2 em que m é 2.
4. Composto de acordo com a Reivindicação 3 em que n é 1.

5. Composto de acordo com a Reivindicação 4 seleccionado a partir do grupo que consiste em

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-propiónico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-butónico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropiónico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propanóico.

6. Composto de acordo com a Reivindicação 4 seleccionado a partir do grupo que consiste em

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-propionato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-butanoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-3-fenilpropionato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]acetil]amino]-propanoato de etilo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que m é 3.
8. Composto de acordo com a Reivindicação 7 em que n é 1.
9. Composto de acordo com a Reivindicação 8 seleccionado a partir do grupo que consiste em

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butanóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-

pentenóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanóico.

Ácido 3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenóico.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinóico.

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-butírico.

Ácido 3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propiónico.

10. Composto de acordo com a Reivindicação 8 seleccionado a partir do grupo que consiste em

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-6,6-dimetil-4-heptinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-fenil-4-pentinoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butanoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenilpropanoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-propanoato de etilo.

3-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-(4-metoxifenil)propanoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentenoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-4-pentinoato de etilo.

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-butirato de etilo.

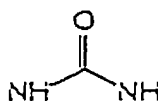
3S-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-3-fenil-propionato de etilo.

11. Composto de acordo com a Reivindicação 8 seleccionado a partir do grupo que consiste em

3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentinoato de etilo.

Ácido 3(S)-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-piperidinil]acetil]amino]-5-(trimetilsilil)-4-pentinóico.

12. Composto de acordo com a Reivindicação 1 em que X é



13. Composto de acordo com a Reivindicação 11 em que n é 0.

14. Composto de acordo com a Reivindicação 12 em que m é 2.

15. Composto de acordo com a Reivindicação 13 seleccionado a partir do grupo que consiste em

3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-4-pentenoato de etilo.

Ácido 3S-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-4-pentenóico.

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propanoato de etilo.

Ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-propanóico.

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-propionato de etilo.

Ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-propanóico.

3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-butanoato de etilo.

Ácido 3(R)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-butanóico.

3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-benzenopropanoato de etilo.

Ácido 3(S)-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-amino]-benzenopropanóico.

3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]amino]-

2(S)-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-propanoato de etilo; e

Ácido 3-[[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3-pirrolidinil]amino]carbonil]-

amino]-2(S)-[[[fenilmetoxi]carbonil]amino]-propanóico.

16. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto é sal acetato.

17. Composto de acordo com a Reivindicação 1, em que o composto é éster etílico de N-[[[1-[4-(aminoiminometil)fenil]-2-oxo-3(S)-pirrolidinil]amino]carbonil]-βalanina.


18. Composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente efectiva do composto da fórmula de acordo com a Reivindicação 1.

19. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 18 em que o composto é seleccionado a partir do grupo de acordo com qualquer reivindicação 5, 6, 9, 10, 11, 15, 16 ou 17.

20. Utilização de um composto da fórmula de acordo com a Reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de um mamífero para inibir a agregação de plaquetas.

21. Utilização de acordo com a Reivindicação 20 em que o composto é seleccionado a partir do grupo de acordo com qualquer uma das Reivindicações 5, 6, 9, 10, 11, 15, 16, ou 17.

Lisboa, 25 de Outubro de 2000


LUIS SILVA CARVALHO
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA