

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.06.10	(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB 15185 SÖDERTÄLJE SE
(30) Prioridade(s): 2002.06.14 SE 0201837	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.05.25	(72) Inventor(es): MAGNUS POLLA SE
(45) Data e BPI da concessão: 2007.08.08 087/2007	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ÁCIDO 3-MERCAPTOPENTANÓICO 2, 5-DISSUBSTITUÍDO**

(57) Resumo:

RESUMO

"ÁCIDO 3-MERCAPTOPENTANÓICO 2,5-DISSUBSTITUÍDO"

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) e aos seus sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis ou solvatos de tais sais, compostos esses que inibem a carboxipeptidase U e podem ser assim utilizados na prevenção e tratamento de doenças em que seja benéfica a inibição da carboxipeptidase U. Noutros aspectos, a invenção refere-se a compostos da invenção para serem utilizados em terapia; a processos para a preparação de tais novos compostos; a composições farmacêuticas contendo, pelo menos, um composto da invenção ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável como ingrediente activo; e à utilização dos compostos activos no fabrico de medicamentos para a utilização médica indicada acima.

DESCRIÇÃO

“ÁCIDO 3-MERCAPTOPENTANÓICO 2,5-DISSUBSTITUÍDO”

A presente invenção refere-se a novos compostos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, os quais inibem as carboxipeptidases básicas, mais especificamente a carboxipeptidase U, e podem por conseguinte ser utilizados na prevenção e tratamento de doenças em que seja benéfica a inibição da carboxipeptidase U, tais como trombose e hipercoagulabilidade no sangue e tecido, aterosclerose, adesões, cicatrização dérmica, cancro, patologias fibrosas, doenças inflamatórias e aquelas patologias que beneficiem com a conservação ou aumento dos níveis de bradiquinina no organismo. Noutros aspectos, a invenção refere-se a compostos da invenção para serem utilizados em terapia; a processos para a preparação de tais novos compostos; a composições farmacêuticas contendo, pelo menos, um composto da invenção, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, como ingrediente activo; e com a utilização dos compostos activos no fabrico de medicamentos para a utilização médica indicada acima.

A fibrinólise é o resultado de uma série de reacções enzimáticas que resultam na degradação de fibrina pela plasmina. A activação de plasminogénio é o processo nuclear na fibrinólise. A clivagem de plasminogénio para produzir plasmina é realizada pelos activadores de plasminogénio, activador de plasminogénio do tipo tecidular (t-PA) ou activador de plasminogénio do tipo uroquinase (u-PA). A degradação inicial de fibrina pela plasmina produz resíduos de lisina na extremidade

carboxilo que servem de sítios de ligação de elevada afinidade para o plasminogéneo. Uma vez que o plasminogéneo ligado à fibrina é muito mais facilmente activado a plasmina do que o plasminogéneo, este mecanismo proporciona uma regulação de retrocontrolo positiva da fibrinólise.

Um dos inibidores endógenos da fibrinólise é a carboxipeptidase U (CPU). A CPU é também conhecida como carboxipeptidase B do plasma, inibidor da fibrinólise activável pela trombina activa (TAFIa), carboxipeptidase R e actividade carboxipeptidase indutível. A CPU é formada durante a coagulação e fibrinólise a partir do seu precursor proCPU pela acção de enzimas proteolíticas, tais como trombina, complexo trombina-trombomodulina ou plasmina. A CPU quebra os aminoácidos básicos na extremidade carboxilo de fragmentos de fibrina. A perda de lisinas da extremidade carboxilo e, desse modo, de sítios de ligação de lisina para o plasminogéneo serve, então, para inibir a fibrinólise. Ao inibir a perda de sítios de ligação de lisina para o plasminogéneo e aumentando, desse modo, a velocidade de formação de plasmina, espera-se que os inibidores eficazes da carboxipeptidase U facilitem a fibrinólise.

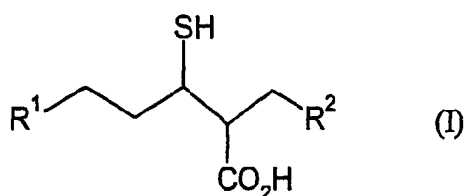
O ácido 2-mercaptometil-3-guanidinoetiltiopropiónico é descrito como um inibidor da carboxipeptidase N. Mais recentemente foi demonstrado que este composto inibe a CPU, Hendriks, D. et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1034 (1990) 86-92.

O ácido guanidinoetilmercaptosuccínico é descrito como um inibidor da carboxipeptidase N. Mais recentemente foi demonstrado que este composto inibe a CPU, Eaton, D. L., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 266 (1991) 21833-21838.

Inibidores da CPU são divulgados nos documentos WO 00/66550, WO 00/66557, WO 03/013526 e WO 03/027128 e uma formulação farmacêutica contendo um inibidor da CPU e um inibidor de trombina é divulgada no documento WO 00/66152. Inibidores de carboxipeptidase B do plasma são divulgados no documento WO 01/19836. Inibidores de TAFIa são divulgados no documento WO 02/14285.

Verificou-se agora que os compostos de fórmula (I) são particularmente eficazes como inibidores de carboxipeptidase U e são, por conseguinte, úteis como medicamentos para o tratamento ou profilaxia de patologias em que seja benéfica a inibição da carboxipeptidase U.

Assim, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):



em que:

R¹ é fenilo {opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente monossubstituído com ciano, hidroxilo ou fenilo), alcóxilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com tetra-hidrofuranilo), CF₃, OCF₃, metilenodioxilo, C(O)R³, S(O)₂R⁴, fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com

halogéneo), fenoxilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo) ou tetra-hidrofuraniloxilo}, naftilo, piridinilo, 1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-2,4-diona-ilo (opcionalmente substituído com alquilo C₁₋₄) ou tetra-hidrotienilo;

R² é aminopiridinilo, aminotiazolilo ou 3-azabicyclo[3.2.1]octilo;

R³ é hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo) ou piridinilo), NR⁵R⁶ ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros ligado através de N {não substituído ou monossustituído com hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com hidroxilo ou NHfenilo), CO₂(alquilo C₁₋₄) ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo))};

R⁴ é NR⁷R⁸ ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros ligado através de N {não substituído; monossustituído com hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com hidroxilo ou NHfenilo), CO₂(alquilo C₁₋₄) ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo); ou fundido com um anel benzénico o qual está opcionalmente substituído com alcoxilo C₁₋₄};

R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₄ {opcionalmente substituído com halogéneo, ciano, hidroxilo, fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo ou metilenodioxilo), piridinilo, CO₂H ou CO₂(alquilo C₁₋₄)} ou alcenilo C₂₋₄;

na condição de que quando R^2 é 6-aminopiridin-3-ilo então R^1 seja fenilo substituído, naftilo, piridinilo, 1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-2,4-diona-ilo (opcionalmente substituído com alquilo C_{1-4}) ou tetra-hidrotienilo;

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou um solvato de um tal sal.

Os compostos de fórmula (I) existem em formas isoméricas e a presente invenção cobre todas essas formas e misturas destas em todas as proporções. Os enantiómeros puros, misturas racêmicas e misturas iguais e desiguais de dois enantiómeros estão todos dentro do âmbito da presente invenção. Deverá também compreender-se que todas as formas diastereoméricas possíveis estão dentro do âmbito da invenção.

O termo alquilo C_{1-4} denota um grupo alquilo linear ou ramificado possuindo 1 até 4 átomos de carbono na cadeia. Exemplos de alquilo incluem metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo e terc-butilo.

O termo alcóxido C_{1-4} denota um grupo alquil-O-, em que alquilo é de cadeia linear ou ramificada e os exemplos incluem metóxido e etóxido.

Halogéneo inclui fluoro, cloro, bromo e iodo (mas é, por exemplo, fluoro ou cloro).

Um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros ligado através de N é, por exemplo, um anel pirrolidinilo, piperidinilo ou piperazinilo.

Num aspecto particular, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^1 é fenilo {opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} (ele próprio opcionalmente monossubstituído com ciano ou hidroxilo), alcoxilo C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , metilenodioxilo, $C(O)NH_2$, $S(O)_2NH_2$ ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo)}, piridinilo ou tetra-hidrotienilo; R^2 é aminopiridinilo, aminotiazolilo ou 3-azabicyclo[3.2.1]octilo; na condição de que quando R^2 é 6-aminopiridin-3-ilo então R^1 seja fenilo, piridinilo ou tetra-hidrotienilo substituído; ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável ou um solvato de um tal sal.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^1 é fenilo {opcionalmente substituído (por exemplo contendo 1 ou 2 substituintes) com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} (ele próprio opcionalmente monossubstituído com ciano, hidroxilo ou fenilo), alcoxilo C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , metilenodioxilo, fenoxilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo), tetra-hidrofuraniloxilo ou tetra-hidrofuranilmetoxilo}, naftilo, piridinilo ou tetra-hidrotienilo.

Ainda noutro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^1 é fenilo {substituído (por exemplo monossubstituído) com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} (ele próprio opcionalmente monossubstituído com ciano ou hidroxilo), alcoxilo C_{1-4} (por exemplo metoxilo), CF_3 ou metilenodioxilo} ou tetra-hidrotienilo.

Ainda num outro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R^1 é fenilo {monossubstituído com halogéneo (por exemplo, cloro ou fluoro), hidroxilo, ciano,

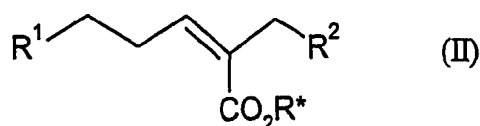
alquilo C₁₋₄ (monossubstituído com ciano), CF₃ ou metilenodioxilo} ou tetra-hidrotienilo.

Aminopiridinilo é, por exemplo, 6-aminopiridin-3-ilo. Aminotiazolilo é, por exemplo, 2-aminotiazol-5-ilo. 3-Azabicciclo[3.2.1]octilo é, por exemplo, 3-azabicciclo[3.2.1]oct-8-ilo.

Noutro aspecto, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) em que R² é aminopiridina (por exemplo 6-aminopiridin-3-ilo).

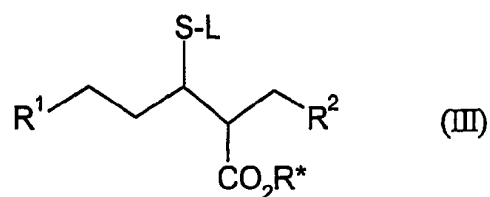
Os compostos da presente invenção podem ser preparados por adaptação de métodos descritos na literatura (por exemplo, documento WO 00/66557), ou utilizando ou adaptando os métodos dos Exemplos 1, 26 ou 51 abaixo. Entender-se-á que quando se adapta métodos da literatura ou dos Exemplos 1, 26 ou 51 pode ser necessário proteger grupos funcionais de compostos intermediários com grupos de protecção. As preparações de determinados intermediários são apresentadas nos Esquemas 1 e 2.

Por exemplo, um composto de fórmula (I) pode ser preparado fazendo reagir um composto de fórmula (II):



em que R¹ é como definido acima ou inclui um grupo que pode ser feito reagir subsequentemente para formar o grupo R¹, R* é um grupo de protecção adequado (tal como um grupo alquilo C₁₋₆ (por exemplo, terc-butilo)) e R² é como definido acima ou a função

amina de R² pode estar protegida (por exemplo, com um grupo terc-butoxicarbonilo), com um tiol de fórmula L-SH, em que L é um grupo de protecção adequado (por exemplo, 4-metoxibenzilo), na presença de um catalisador adequado (por exemplo, hidreto de sódio) e num solvente adequado (por exemplo, N,N-dimetilformamida) para formar um composto de fórmula (III):



e, fazendo reagir opcionalmente o grupo funcional em R¹ (por exemplo, R¹ pode incluir um grupo ácido que pode ser condensado com uma função amino para formar uma amida na presença de um catalisador (tal como HATU)) e eliminando, subsequentemente, os grupos de protecção, consoante necessário.

Os grupos funcionais que é conveniente proteger incluem os grupos hidroxilo, carboxilato e amino. Os grupos de protecção adequados para hidroxilo incluem trialquilsililo ou diarilalquilsililo (por exemplo terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo ou trimetilsililo), tetra-hidropiraniolo, metoximetilo, benziloximetilo e 4-metoxibenzilo. Os grupos de protecção adequados para carboxilato incluem ésteres de etilo, terc-butilo e benzilo. Os grupos de protecção adequados para amino incluem terc-butiloxicarbonilo, 2,4,6-trimetoxibenzilo e benziloxicarbonilo. A utilização de grupos de protecção é descrita em "Protective Groups in Organic Synthesis", terceira edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999). O

grupo protector também pode ser uma resina polimérica, tais como resina de Wang ou uma resina de cloreto de 2-clorotritilo.

Os compostos da invenção são inibidores da carboxipeptidase U e, assim, espera-se que sejam úteis naquelas patologias em que é benéfica a inibição da carboxipeptidase U, tais como no tratamento ou profilaxia de trombose e hipercoagulabilidade no sangue e tecidos, aterosclerose, adesões, cicatrização dérmica, cancro, patologias fibrosas, doenças inflamatórias e aquelas patologias que beneficiem com a conservação ou aumento dos níveis de bradiquinina no organismo de mamíferos, tal como o homem.

Noutro aspecto da invenção, utiliza-se um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, ou um solvato de um tal sal, no tratamento ou profilaxia de trombose. Noutro aspecto da invenção, utiliza-se um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, ou um solvato de um tal sal, no método de fabrico de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de trombose.

Sabe-se que a hipercoagulabilidade pode conduzir a doenças tromboembólicas. Patologias associadas à hipercoagulabilidade e doenças tromboembólicas que podem ser mencionadas incluem resistência à proteína C e deficiências herdadas ou adquiridas na antitrombina III, proteína C, proteína S e cofactor II da heparina. Outras patologias que se sabe estarem associadas à hipercoagulabilidade e doença tromboembólica incluem choque circulatório e séptico, anticorpos antifosfolípido circulantes, hiper-homocisteinemia, trombocitopenia induzida pela heparina e defeitos na fibrinólise. Os compostos da invenção são, assim,

indicados para o tratamento terapêutico e/ou profilático destas patologias.

Outros estados patológicos que podem ser mencionados incluem o tratamento terapêutico e/ou profilático de trombose venosa e embolismo pulmonar, trombose arterial (por exemplo, no enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral de origem trombótica e trombose arterial periférica) e embolismo sistêmico geralmente da aurícula durante a fibrilhação da aurícula ou do ventrículo esquerdo após enfarte transmural do miocárdio.

Os compostos da invenção são ainda indicados no tratamento de patologias em que existe um excesso indesejado de proCPU/CPU.

Além disso, espera-se que os compostos da invenção tenham utilidade na profilaxia de reoclusão e restenose (isto é, trombose) após trombólise, intervenção transluminal percutânea (PTI) e cirurgias de ponte coronária; na prevenção de retrombose após microcirurgia e cirurgia vascular em geral.

Outras indicações incluem o tratamento terapêutico e/ou profilático de coagulação intravascular disseminada provocada por bactérias, traumatismos múltiplos, intoxicação ou qualquer outro mecanismo, tratamento fibrinolítico quando o sangue está em contacto com superfícies estranhas no organismo, tais como enxertos vasculares, endopróteses vasculares, cateteres vasculares, válvulas protéticas mecânicas e biológicas ou qualquer outro dispositivo médico, e tratamento fibrinolítico quando o sangue está em contacto com dispositivos médicos fora do organismo, tais como durante cirurgia cardiovascular utilizando uma máquina cardiorrespiratória ou em hemodiálise.

Além disso, espera-se que os compostos da invenção tenham utilidade na profilaxia da progressão aterosclerótica e rejeição de transplante em doentes submetidos a transplante de órgão, por exemplo, transplante renal.

Espera-se também que os compostos da invenção tenham utilidade na inibição da maturação e progressão de tumores.

Além do mais, espera-se que os compostos da invenção tenham utilidade no tratamento de qualquer patologia na qual a fibrose seja um factor contribuidor. Tais patologias fibrosas incluem fibrose quística, doença pulmonar fibrótica, e. g., doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), síndrome de insuficiência respiratória do adulto (ARDS), displasia fibromuscular, doença pulmonar fibrótica e depósitos de fibrina no olho durante cirurgia oftálmica.

Espera-se também que os compostos da invenção tenham utilidade no tratamento de inflamação. Em particular, a invenção pode ser utilizada para o tratamento ou prevenção de doenças inflamatórias, tais como asma, artrite, endometriose, doenças inflamatórias do intestino, psoríase e dermatite atópica.

Espera-se também que os compostos da invenção tenham utilidade no tratamento de doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer e Parkinson.

Espera-se também que os compostos da invenção tenham utilidade no tratamento de patologias que se sabe beneficiarem da conservação ou aumento dos níveis de bradiquinina. Tais

patologias incluem hipertensão, angina, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, insuficiência renal e falência de órgão.

Os compostos da invenção também podem ser associados e/ou co-administrados com qualquer agente antitrombótico com um mecanismo de acção diferente, tal como um anticoagulante (por exemplo, um antagonista de vitamina K, uma heparina não fraccionada ou de baixo peso molecular, um fragmento sintético de heparina, tais como fondaparinux, um inibidor da trombina, um inibidor do factor Xa ou outro inibidor do factor/enzima de coagulação, um factor de coagulação recombinante tal como uma proteína C) humana activada, recombinante ou um agente antiplaquetas (tal como ácido acetilsalicílico, dipiridamole, ticlopidina, clopidogrel ou outro antagonista do receptor de ADP [tal como um P2Y12 ou P2Y1], um inibidor do receptor e/ou sintetase de tromboxano, um antagonista do receptor de fibrinogénio, um mimético de prostaciclina ou um inibidor da fosfodiesterase). Os compostos da invenção podem ser ainda associados e/ou co-administrados com trombolíticos, tais como activador plasminogénio do tecido (natural, recombinante ou modificado), estreptoquinase, uroquinase, prouroquinase, complexo de plasminogénio anisolado-activador de estreptoquinase (APSAC), activadores de plasminogénio de glândula salivar animal, e semelhantes, no tratamento de doenças trombóticas, em particular enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e embolismo pulmonar maciço.

Os compostos da invenção deveriam ter uma selectividade para a carboxipeptidase U em relação à carboxipeptidase N de > 100:1, por exemplo >1000:1, utilizando o ensaio descrito abaixo.

O efeito inibidor dos compostos da presente invenção foi estimado utilizando o ensaio descrito em: Dirk Hendriks, Simon Scharpé e Marc van Sande, *Clinical Chemistry*, 31, 1936-1939 (1985); e Wei Wang, Dirk F. Hendriks, Simon S. Scharpé, *The Journal of Biological Chemistry*, 269, 15937-15944 (1994).

Assim, a presente invenção proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável ou um solvato de um tal sal, como anteriormente definido para ser utilizado em terapia.

Num outro aspecto, a presente invenção proporciona a utilização de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável ou um solvato de um tal sal, como anteriormente definido no fabrico de um medicamento para ser utilizado em terapia.

No contexto da presente invenção, o termo "terapia" inclui "profilaxia" a menos que existam indicações específicas em contrário. Os termos "terapêutica" e "terapeuticamente" deverão ser compreendidos em conformidade.

A invenção também proporciona um método de tratamento de uma patologia em que seja benéfica a inibição da carboxipeptidase U num mamífero que sofra ou em risco de sofrer, da referida patologia, o qual compreende administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, ou um solvato de um tal sal, como anteriormente definido.

Para as utilizações terapêuticas supramencionadas a dosagem administrada variará com o composto utilizado, o modo de administração, o tratamento desejado e o distúrbio indicado.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais, solvatos ou solvatos de sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados sozinhos mas serão geralmente administrados na forma de uma composição farmacêutica na qual o composto de fórmula (I), sal, solvato ou solvato do sal (ingrediente activo) está associado com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica compreenderá, por exemplo, desde 0,05 até 99% em peso (por cento em peso), tal como desde 0,05 até 80% em peso, por exemplo desde 0,10 até 70% em peso, tal como desde 0,10 até 50% em peso, de ingrediente activo, sendo todas as percentagens em peso com base na composição total.

A presente invenção também proporciona, desse modo, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou um solvato de um tal sal, como anteriormente definido, associado a um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção proporciona ainda um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção o qual compreende misturar um composto de fórmula (I), ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou um solvato de um tal sal, como anteriormente definido, com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Também estão incluídos na invenção os derivados de compostos de fórmula (I) que têm a função biológica de compostos de fórmula (I), tais como pró-fármacos. Os pró-fármacos são, por exemplo, os ésteres de (pivaloiloxi)metilo e [(etoxicarbonil)oxi]metilo de ácidos carboxílicos.

Os Exemplos seguintes ilustram a invenção.

EXEMPLOS

Processos Experimentais Gerais

Os espectros de massa foram registados num espectrómetro de massa VG Platform II ou Micromass ZQ munido com uma interface de electropulverização (LC-MS). Os espectros de massa de alta resolução foram registados num espectrómetro de massa Micromass LCT munido com uma interface de electropulverização (LC-HRMS). As medições de RMN de ^1H foram realizadas em espectrómetros Varian UNITY plus 400, 500 e 600, a operar a frequências de ^1H de 400, 500 e 600 MHz, respectivamente. Os espectros de RMN foram registados em DMSO, D_2O , CD_3CN ou misturas destes. Os desvios químicos são dados em ppm com o solvente como padrão interno. As separações cromatográficas foram realizadas utilizando Merck Sílica gel 60 (0,063-0,200 mm). Os nomes dos compostos mencionados a seguir foram atribuídos utilizando o ACD/Name version 6.06/11 de Junho de 2002 disponível de Advanced Chemistry Development inc., Canadá.

EXEMPLO 1

Este Exemplo ilustra a preparação de ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-mercaptopentanóico

(a) 3-(1,1-Bifenil-3-il)propanal

A uma solução de 3-iodo-1,1'-bifenilo (0,964 g, 3,44 mmol) e cloreto de tetrabutylamônio (0,956g, 3,44 mmol) em DMF seco (3 mL) adicionou-se álcool alílico (0,351 mL, 5,16 mmol), hidrogenocarbonato de sódio (0,723 g, 8,60 mmol) e acetato de paládio(II) (31 mg, 0,14 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 h. Diluiu-se então a mistura reaccional com AcOEt e eliminou-se o material sólido por filtração (Celite). Lavou-se o filtrado com água três vezes, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. A cromatografia flash (heptano/éter *terc*-butílico e metílico, 4:1) do resíduo deu 3-(1,1'-bifenil-3-il)propanal (0,601 g, 83%).

(b) 5-(1,1'-Bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)pent-2-enoato de *terc*-butilo

Adicionou-se uma solução de 3-{6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}-2-(dietoxifosforil)propanoato de *terc*-butilo (1,058 g, 2,31 mmol) em THF seco (4 mL) a uma solução de hidreto de sódio (0,111 g, 60% em óleo mineral, 2,77 mmol) em THF seco (3 mL) a 0 °C e agitou-se a mistura a 0 °C durante 60 min. A esta mistura adicionou-se uma solução de 3-(1,1'-bifenil-3-il)propanal (0,582 g, 2,77 mmol) em THF seco

(3 mL), e deixou-se que a mistura reaccional atingisse a temperatura ambiente ao longo de 22 h. Adicionou-se então AcOEt, e lavou-se a fase orgânica com NH₄Cl aquoso saturado e água, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. A cromatografia flash (tolueno/AcOEt, 15:1) do resíduo deu 5-(1,1'-bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)pent-2-enoato de *terc*-butilo (1,105 g, 93%) como uma mistura de isômeros E/Z.

(c) 5-(1,1'-Bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo

Tratou-se uma solução de 4-metoxi- α -toluenotiol (0,58 mL, 4,17 mmol) em DMF seco, desgaseificado (2 mL) à temperatura ambiente com uma quantidade catalítica de hidreto de sódio (60% em óleo mineral), seguido de uma solução de 5-(1,1'-bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)pent-2-enoato de *terc*-butilo (1,073 g, 2,08 mmol) em DMF seco, desgaseificado (5 mL). Após 20 h à temperatura ambiente diluiu-se a mistura reaccional com AcOEt e lavou-se três vezes com água. Secou-se (Na₂SO₄) a camada orgânica, concentrou-se e submeteu-se a cromatografia flash (heptano/AcOEt, 3:1 e tolueno/AcOEt 12:1) para dar 5-(1,1'-bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo (1,251 g, 90%)

(d) Ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(1,1'-bifenil-3-il)-3-mercaptopentanóico

Dissolveu-se 5-(1,1'-bifenil-3-il)-2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo (0,669 g, 1,00 mmol) em trietilsilano (0,75 mL) e ácido trifluoroacético (6,0 mL). Aqueceu-se a solução até 60 °C durante 3 h e concentrou-se em seguida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa (coluna C-8, gradiente linear 40%→100% de MeCN em MeCN aquoso a 5% contendo 0,15% de ácido trifluoroacético) deu o composto diastereomérico em epígrafe como o sal trifluoroacético (0,342 g, 68%) após liofilização.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,70 (dd, $J = 2,1, 9,2$ Hz, 0,5H), 7,66 (dd, $J = 2,1, 9,2$ Hz, 0,5 Hz), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 0,5H), 6,84 (d, $J = 9,1$ Hz, 0,5H), 3,10-2,74 (m, 6H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175,3, 174,9, 153,0, 146,0, 145,8, 142,3, 141,1, 140,9, 134,0, 133,9, 129,4, 129,2, 127,9, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2, 127,1, 124,9, 124,8, 124,4, 124,1, 113,9, 113,8, 53,6, 53,0, 41,3, 40,5, 37,9, 33,1, 33,0, 31,2, 30,3. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 393,1637 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, encontrado 393,1650.

EXEMPLO 2

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(1-naftil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,14-8,10 (d, 1H), 7,93-7,89 (d, 1H), 7,80-7,54 (m, 1H), 7,67-7,35 (m, 6H), 6,83-6,77 (m, 1H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 367,1480 (M+H) $^+$, encontrado 367,1497.

EXEMPLO 3

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-cianofenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,73 (dd, $J = 2,2, 9,3$ Hz, 0,5H), 7,70 (dd, $J = 2,2, 9,3$ Hz, 0,5H), 7,58-7,40 (m, 5H), 6,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 0,5H), 6,88 (d, $J = 9,3$ Hz, 0,5H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175,5, 174,9, 153,0, 146,0, 145,8, 143,1, 133,9, 132,4, 132,3, 130,3, 130,3, 129,8, 124,3, 124,0, 119,4, 113,9, 113,9, 111,6, 53,8, 52,8, 41,1, 40,2, 37,4, 32,5, 32,5, 31,1, 30,5. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 342,1276 (M+H) $^+$, encontrado 342,1277

EXEMPLO 4

O ácido 5-[3-(aminocarbonil)fenil]-2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 3-iodo-*N*-(2,4,6-trimetoxibenzil)benzamida. A 3-iodo-*N*-(2,4,6-trimetoxibenzil)benzamida foi sintetizada a partir de ácido 3-iodobenzóico utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 0,7H), 6,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 0,3H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 4H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175,7, 175,1, 171,5, 161,7, 161,4, 153,0, 146,0, 145,8, 142,1, 142,0, 133,9, 133,4, 132,7, 129,1, 127,8, 127,7, 125,5, 124,3, 124,0, 114,0, 113,9, 53,7, 52,6, 41,0, 39,9, 37,7, 37,6, 32,8, 32,7, 31,0, 30,4.

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 360,1382 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 360,1378.

EXEMPLO 5

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,75-7,71 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6\text{H}$, 1H), 7,47-7,35 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 9,3\text{ Hz}$, 1 H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (101 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 175,4, 174,9, 162,0, 161,4, 159,6, 153,0, 146,0, 145,9, 134,0, 133,2, 133,0, 129,9, 124,2, 124,0, 121,4, 114,0, 113,9, 112,8, 112,6, 53,8, 53,0, 41,5, 40,8, 36,3, 36,2, 31,2, 30,6, 26,5. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 403,1103 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, encontrado 403,1137.

EXEMPLO 6

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-clorofenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,75 (dd, 0,5H), 7,72 (dd, 0,5 H), 7,56 (d, 0,5H), 7,54 (d, 0,5 H), 7,30-7,10 (m, 4H), 6,92 (d, 0,5H), 6,91 (d, 0,5H), 3,02-2,65 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,74 (m, 1H). MS (ESI) 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 7

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,72 (dd, 1H), 7,69 (d, 0,5H), 7,55 (s, 0,5H), 7,53 (s, 0,5H), 6,89 (m, 1H), 6,77-6,60

(m, 3H), 5,88 (s, 2H), 3,0-2,70 (m, 5H), 2,58-2,68 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 1H), 1,69-1,81 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ 361,1222 (M+H)⁺, encontrado 361,1236.

EXEMPLO 8

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-piridin-2-ilpentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 3-piridin-2-ilpropanal.

RMN de 1H (600 MHz, D_2O) δ ppm 1,90-2,37 (m, 2 H), 2,70-2,98 (m, 3 H), 3,05-3,11 (m, 1 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,39-8,46 (m, 1 H), 8,54-8,60 (m, 1 H). MS (ESI) 318,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 9

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(3,4,5-trimetoxifenil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de 1H (600 MHz, CD_3CN/D_2O) δ ppm 1,71-1,87 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 1H), 2,7-3-2,87 (m, 4H), 2,90 (d, 0,5H), 2,88-3,02 (m, 0,5H), 3,65 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,88 (d, 0,5H), 6,89 (d, 0,5H), 7,52 (d, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H). MS (ESI) 407,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 10

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercaptopentanoico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 3-piridin-3-ilpropanal.

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,78-1,90 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 1H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,78-3,02 (m, 4H), 3,07-3,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 8,55-8,59 (m, 2H). MS (ESI) 318,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 11

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[4-(cianometil)fenil]-3-mercaptopentanoico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,99 (dd, 0,5H), 7,96 (dd, 0,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,80 (d, 0,5H), 7,56-7,46 (m, 4H), 7,17 (d, 0,5H), 7,15 (d, 0,5H), 4,11 (s, 2H), 3,26-2,97 (m, 6H), 2,40-2,25 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H). MS (ESI) 356,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 12

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(2-hidroxifenil)-3-mercaptopentanoico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 1-iodo-2-[(4-metoxibenzil)oxi]benzeno. O

1-iodo-2-[(4-metoxibenzil)oxil]benzeno foi sintetizado a partir de 2-iodofenol utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, 90% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,72-1,87 (m, 1 H), 2,00-2,15 (m, 1 H), 2,60-2,75 (m, 1 H), 2,77-2,94 (m, 4,6 H), 3,06-3,11 (m, 0,4 H), 6,75-6,81 (m, 2 H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 2 H), 7,56 (d, 0,6 H), 7,57 (d, 0,4 H), 7,75 (dd, 0,6 H), 7,77 (dd, 0,4 H). MS (ESI) 333,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 13

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[4-(aminossulfonil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 4-iodo-*N*-(2,4,6-trimetoxibenzil)benzenossulfonamida. A 4-iodo-*N*-(2,4,6-trimetoxibenzil)benzenossulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 4-iodobenzenossulfonilo utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, 75% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,79-1,92 (m, 1 H), 2,04-2,18 (m, 1 H), 2,76-2,88 (m, 4 H), 2,90-3,07 (m, 2 H), 6,92 (d, 0,5 H), 6,93 (d, 0,5 H), 7,40 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,57 (d, 0,5 H), 7,58 (d, 0,5 H), 7,72-7,81 (m, 3 H). MS (ESI) 396,1 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 14

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(4-metoxifenil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, 75% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,73-1,85 (m, 1 H), 1,99-2,11 (m, 1 H), 2,61-2,72 (m, 1 H), 2,75-2,95 (m, 4,5 H), 2,98-3,04 (m, 0,5 H), 3,75 (s, 1,5 H), 3,76 (s, 1,5 H), 6,82-6,88 (m, 2 H), 6,92 (d, 0,5 H), 6,93 (d, 0,5 H), 7,12 (d, 0,5 H), 7,15 (d, 0,5 H), 7,56 (s, 0,5 H), 7,58 (s, 0,5), 7,72-7,78 (m, 1 H). MS (ESI) 347,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 15

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(4-hidroxifenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado a partir de ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(4-metoxifenil)pentanóico utilizando condições correntes para a hidrólise do grupo metoxilo (ácido clorídrico aquoso concentrado a refluxo sob árgon durante 24 h).

RMN de ^1H (500 MHz, 25% de CD_3CN em D_2O) δ ppm 1,73-1,85 (m, 1 H), 1,94-2,09 (m, 1 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 2,75-2,87 (m, 4 H), 2,90 (d, 0,5 H), 2,98-3,03 (m, 0,5 H), 6,71-6,76 (m, 2 H), 6,90-6,95 (m, 1 H), 7,00-7,07 (m, 2 H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,71-7,76 (m, 1 H). MS (ESI) 333,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 16

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,76-1,88 (m, 1 H), 2,01-2,14 (m, 1 H), 2,66-3,07 (m, 6-H), 6,94 (d, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 2 H), 7,59 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H). MS (ESI) 401,3 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 17

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-il)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,57-1,76 (m, 1 H), 1,92-2,06 (m, 1 H), 2,31-2,45 (m, 1 H), 2,53-2,63 (m, 1 H), 2,75-3,07 (m, 4 H), 3,22 (s, 1,5 H), 3,23 (s, 1,5 H) 3,30 (s, 1,5 H), 3,30 (s, 1,5 H), 6,94 (d, 1 H), 7,30 (s, 0,5 H), 7,32 (s, 0,5 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,80 (dd, 1 H). MS (ESI) 379,2 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 18

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(tetra-hidro-2-tienil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 3-tien-2-ilpropanal.

RMN de ^1H (500 MHz, 90% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,48-1,60 (m, 3 H), 1,70-1,90 (m, 3 H), 2,00-2,10 (m, 2 H), 2,70-3,10 (m, 6 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H). MS (ESI) 327,3 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 19

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 1-iodo-3-[(4-metoxibenzil)oxi]metil}benzeno. O 1-iodo-3-[(4-metoxibenzil)oxi]metil}benzeno foi sintetizado a partir de (3-iodofenil)metanol utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,94-2,10 (m, 1H), 2,21-2,37 (m, 1 H), 2,78-3,24 (m, 6 H), 4,77 (s, 1 H), 4,78 (s, 1H), 7,09 (d, 0,5 H), 7,12 (d, 0,5 H), 7,34-7,44 (m, 3 H), 7,48-7,54 (m, 1 H), 7,73 (d, 0,5H), 7,74 (d, 0,5H), 7,91 (dd, 0,5H), 7,96 (dd, 0,5H). MS (ESI) 347,3 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 20

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[2-(2,4-diclorofenoxi)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (d, 1H), 7,51 (d, 1 H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18-7,04 (m, 3H), 7,78-7,69 (m,

3H), 3,15-2,92 (m, 2H), 2,87-2,65 (m, 4H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ 477,0806 (M+H)⁺, encontrado 477,0170..

EXEMPLO 21

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3,5-dimetilfenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN/D_2O) δ ppm 1,72-1,85 (m, 1 H), 1,97-2,11 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,57-2,66 (m, 1 H), 2,75-2,87 (m, 4 H), 2,90 (d, 0,5 H), 2,99-3,05 (m, 0,5 H), 6,78-6,85 (m, 3 H), 6,88-6,94 (m, 1 H), 7,54 (d, 0,5 H), 7,56 (d, 0,5 H), 7,71 (dd, 0,5 H), 7,73 (d, 0,5 H). MS (ESI) 345,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 22

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(4-propilfenil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1.

RMN de 1H (500 MHz, CD_3CN/D_2O) δ ppm 0,84 (t, 3 H), 1,49-1,58 (m, 2 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 1 H), 2,50 (t, 2 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,71-2,93 (m, 4 H), 2,93-3,01 (m, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,07-7,10 (m, 4 H), 7,54 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H). MS (ESI) 359,2 (M+H)⁺.

EXEMPLO 23

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(4-benzilfenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1 a partir de (4-iodofenil)(fenil)metanona.

RMN de ^1H (500 MHz, 80% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,72-1,82 (m, 1 H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 2,72-2,62 (m, 1 H), 2,78-3,04 (m, 5H), 3,9 (s, 2 H), 6,90 (d, H), 7,08-7,29 (m, 9H), 7,55 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 407,1793 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 407,1804.

EXEMPLO 24

O ácido 2-[(2-amino-1,3-tiazol-5-il)metil]-3-mercapto-5-fenilpentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1 a partir de 3-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-5-il}-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo. O 3-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-5-il}-2-(dietoxifosforil)propanoato de *tert*-butilo foi sintetizado como se mostra no Esquema 1.

RMN de ^1H (500 MHz, 90% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,78-1,90 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,78-3,2 (m, 4,5H), 3,05-3,11 (m, 0,5H), 6,85-6,88 (m, 1H), 7,16-7,33 (m, 5H). MS (ESI) 323,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

EXEMPLO 25

O ácido 2-(3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil)-3-mercapto-5-fenilpentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1 a partir de 8-[3-*terc*-butoxi-2-(dietoxifosforil)-3-oxopropil]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo. O 8-[3-*terc*-butoxi-2-(dietoxifosforil)-3-oxopropil]-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo foi sintetizado como se mostra no Esquema 2.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,90-7,80 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,60-3,35 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,90-1,80 (m, 11H). MS (ESI) 333,5 (M+H) $^+$.

EXEMPLO 26

Este Exemplo ilustra a preparação de ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(3-{[metil(2-feniletil)amino]carbonil}fenil)pentanóico.

(a) Ácido 3-{5-*terc*-butoxi-4-[(6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzóico

Adicionou-se KOH (5 mL de uma solução 1 M em etanol) a uma solução de 3-{5-*terc*-butoxi-4-[(6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzoato de etilo (0,27 g, 0,406 mmol, sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1) em etanol (2 mL), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente

durante 2 h e depois a 50 °C durante 2 h. Diluiu-se então a mistura reaccional com éter dietílico e água. Extraíu-se a fase orgânica com KOH aquoso 0,1 M e acidificou-se a fase aquosa reunida (pH 5) utilizando HCl aquoso 3 M. Extraíu-se então a fase aquosa com éter dietílico e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa (coluna C-8, gradiente linear 40%→100% de MeCN em MeCN aquoso a 5% contendo acetato de amônio 0,1 M) deu um resíduo que se dissolveu em tolueno e água e concentrou para dar ácido 3-{5-*terc*-butoxi-4-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzóico (0,12 g, 54%).

(b) 2-({6-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-(3-{[metil(2-feniletil)amino]carbonil}fenil)pentanoato de *terc*-butilo

Adicionou-se N-metilfenetilamina (20 µL, 0,14 mmol), HATU (55 mg, 0,15 mmol) e *i*Pr₂EtN (46 µL, 0,26 mmol) a uma solução de ácido 3-{5-*terc*-butoxi-4-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzóico (84 mg, 0,132 mmol) em DMF (2 mL) sob argon a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 h e desactivou-se então com gelo. Adicionou-se éter dietílico e água e extraíu-se a fase aquosa com éter dietílico. Secou-se a fase orgânica reunida e concentrou-se. A cromatografia flash (heptano/AcOEt, 3:1) deu 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-(3-{[metil(2-

feniletil)amino]carbonil}fenil)pentanoato de *terc*-butilo (81 mg, 81,4 %).

(c) Ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(3-{[metil(2-feniletil)amino]carbonil}fenil)pentanóico

Dissolveu-se 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-(3-{[metil(2-feniletil)amino]carbonil}fenil)pentanoato de *terc*-butilo (80 mg, 0,106 mmol) em trietilsilano (0,4 mL) e ácido trifluoroacético (3,0 mL). Aqueceu-se a solução até 60 °C durante 1 h e concentrou-se em seguida. A purificação do resíduo por HPLC de fase inversa (coluna C-8, gradiente linear 20%→100% de MeCN em MeCN aquoso a 5% contendo 0,15% de ácido trifluoroacético) deu o composto diastereomérico em epígrafe como o sal de trifluoroacético (64 mg, 100 %) após liofilização.

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN/D₂O): δ 7,76-6,63 (m, 12 H), 3,71 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21-2,54 (m, 11H), 2,12-1,63 (m, 2H). HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₃₁N₃O₃S 478,2164 (M+H)⁺, encontrado 478,2133.

EXEMPLO 27

O ácido 3-[5-(6-aminopiridin-3-il)-4-carboxi-3-mercaptopentil]benzóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26 a partir de ácido 3-{5-*terc*-butoxi-4-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzóico.

RMN de ^1H (400 MHz, D_2O): δ 8,05-8,01 (dd, 1H), 8,01-7,99 (s, 1H), 7,90-7,86 (dd, 1H), 7,73-7,70 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,08-7,04 (d, 1H), 3,18-3,08 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 5H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 361,1222 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, encontrado 361,1212.

EXEMPLO 28

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[3-(3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H-ilcarbonil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,73 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,11 (m, 8H), 6,90 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89 (br, 1H), 3,57 (br, 1H), 2,99-2,65 (m, 8H), 2,09 (m, 1H), 1,85 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 476,2008 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, encontrado 476,2002.

EXEMPLO 29

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-{3-[(6,7-dimetoxi-3,4-di-hidroisoquinolin-2(1H-il)carbonil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38-7,22 (m, 4H), 6,90-6,72 (m, 2,5H), 6,47 (s, 0,5H), 4,69 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,96-3,46 (m, 8H), 3,01-2,59 (m, 8H), 2,17-

1,67 (m, 2H). HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{33}N_3O_5S$ 536,2219 (M+H)⁺, encontrado 536,2248.

EXEMPLO 30

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-{3-[(2-piridin-2-iletoxi)carbonil]fenil}pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3CN/D_2O): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77-7,64 (m, 3H), 7,58-7,31 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 4,65 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,99-2,62 (m, 6H), 2,03 (m, 1H), 1,79 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}N_3O_4S$ 466,1803 (M+H)⁺, encontrado 466,1813.

EXEMPLO 31

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[2-(2,6-diclorofenil)etoxi]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3CN/D_2O): δ 7,69 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,62 (m, 0,5H), 3,31 (m, 2H), 3,10 (m, 0,5H), 2,98-2,53 (m, 5H), 2,0 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4S$ 533,1069 (M+H)⁺, encontrado 533,1071.

EXEMPLO 32

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[3-(etoxicarbonil)fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26 a partir de 3-{5-*terc*-butoxi-4-[(6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-oxopentil}benzoato de etilo.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,90 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 2,95-3,03 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,41 (t, 3H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 389,1535 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 389,1555.

EXEMPLO 33

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-S-(3-[(2-fluoroetil)amino]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 10% de CD_3CN em D_2O): δ 7,95 (dd, 0,5H), 7,90 (dd, 0,5 H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, 0,5H), 7,73 (dd, 0,5H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,13 (d, 0,5H), 7,07 (d, 0,5H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,8-4,76 (m, 1H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,85-3,89 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 2,5H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,92-2,97 (m, 0,5H), 2,41-2,24 (m, 1 H), 2,21-2,01 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ 406,1600 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 406,1560.

EXEMPLO 34

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-{3-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 5% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,77 (dd, 0,5H), 7,72 (dd, 0,5H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,91 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (dois s, 3H), 3,05-2,71 (m, 6H), 2,19-2,0 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 388,1695 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 388,1683.

EXEMPLO 35

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-{3-[(vinilamino)carbonil]fenil}pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 10% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,71 (dois dd, 1H), 7,53 (dois dd, 0,5H), 6,89 (m, 1H), 6,77-6,60 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 3,0-2,70 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 386,1538 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 386,1470.

EXEMPLO 36

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-[3-([2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino)carbonil]fenil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 20% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,88-2,06 (m, 1 H), 2,10-2,27 (m, 1 H), 2,79-3,11 (m, 8 H), 3,68 (t, 2 H), 6,00 (s, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,96 (d, 0,7 H), 7,01 (d, 0,3 H), 7,47 (m, 1,2H), 7,51 (m, 0,6 H), 7,56 (s, 0,7 H), 7,58 (s, 0,3 H), 7,62 (s, 2 H), 7,76 (d, 0,7 H), 7,81 (d, 0,3 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 508,1906 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 508,1935.

EXEMPLO 37

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-{3-[(dibenzilamino)carbonil]fenil}-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 50% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 2,28-2,40 (m, 1 H), 2,52-2,63 (m, 1 H), 3,25-3,53 (m, 6 H), 4,99 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,46 (d, 0,4 H), 7,48 (d, 0,6 H), 7,71 (d, 2 H), 7,83-8,00 (m, 12 H), 8,08 (s, 1 H), 8,25 (dd, 0,4 H), 8,28 (dd, 0,6 H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 540,2321 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 540,2340.

EXEMPLO 38

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[(2-hidroxi-etil)(metil)amino]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 50% de $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,71-2,11 (m, 2 H), 2,67-2,96 (m, 6 H), 2,89 (s, 1,5 H), 3,01 (s, 1,5 H), 3,34 (q, 1 H), 3,52-3,57 (m, 1 H), 3,59 (t, 1 H), 3,77 (t, 1 H), 6,74-6,86 (m, 1 H), 7,12-7,41 (m, 4 H), 7,45 (s, 1 H) 7,58-7,63 (m, 0,5 H), 7,65-7,69 (m, 0,5 H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 418,1800 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 418,1752.

EXEMPLO 39

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-{3-[(3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]fenil}-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 8,35-8,15 (m, 1H), 8,05 (s 1, 1H), 8,00-7,75 (m, 4H), 7,50-7,35 (m, 1H), 6,16 (br m 0,5H), 6,02 (br m 0,5H), 5,02 (br m 0,5H), 4,88 (br m 0,5H), 4,50-3,60 (m, 4H), 3,55-3,20 (m, 7H), 3,0-2,2 (m, 4H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 430,1829 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 430,1801.

EXEMPLO 40

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (400-MHz, CD_3CN): δ 7,75-7,67 (m, 1H), 7,52-7,47 (dd, 1 H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,12-7,07 (m, 3H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,00-3,50 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 5H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 539,1884 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 539,1868.

EXEMPLO 41

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[benzil(metil)amino]carbonilo}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,75-7,18 (m, 11H), 6,88-6,80 (d, 1 H), 4,80-4,70 (s, 1H), 4,53-4,45 (s, 1H), 3,00-2,95 (m, 1H), 2,93-2,90 (s, 3H), 2,88-2,78 (m, 5H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 464,2008 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 464,1972.

EXEMPLO 42

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[3-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, 95% de CD_3CN em D_2O): δ 7,75 (dd, 0,5H), 7,69 (dd, 0,5 H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 6,91 (d, 0,5H), 6,87 (d, 0,5H), 3,53 (t, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,00-2,79 (m, 5,5H), 2,67-2,74 (m, 0,5H), 2,18-1,8 (m, 6H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 414,1851 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 414,1837.

EXEMPLO 43

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 1,28 (t, 3H), 1,59-1,79 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,0-2,22 (m, 2H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,80-3,12 (m, 7H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,65 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,36-7,48 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,78 (dd, 0,5H), 7,82 (dd, 0,5H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 500,2219 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 500,2233.

EXEMPLO 44

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,65-7,71 (dd, 1H), 7,49-7,52 (d, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 6,82-6,85 (dd, 1H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,77-3,10 (m, 7H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,68-1,92 (m, 5H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 458,2114 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 458,2097.

EXEMPLO 45

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercpto-5-{3-[(3-oxopiperazin-1-il)carbonil]fenil}pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,77-1,90 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,75-3,0 (m, 6H), 3,25-3,58 (m, 4H), 3,80-4,10 (m, 1H), 4,2 (s, 1H), 6,89 (d, 0,5H), 6,91 (d, 0,5H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,71 (dd, 0,4H), 7,74 (dd, 0,6H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ 443,1753 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 443,1766.

EXEMPLO 46

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[benzil(3-etoxi-3-oxopropil)amino]carbonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 26.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm 1,06 (t, 1H), 1,19 (t, 2H), 1,67-1,88 (m, 1H), 1,90-2,15 (m, 1H), 2,40-3,0 (m, 8H), 3,40-3,58 (m, 0,7H), 3,58-3,66 (m, 1,3H), 3,91 (q, 0,7H), 4,07 (q, 1,3H), 4,47 (s, 1,3H), 4,69 (s, 0,7H), 6,80-6,92 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 9H), 7,46 (s, 0,7H), 7,50 (s, 0,3H), 7,60-7,74 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 550,2376 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 550,2361.

EXEMPLO 47

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-{[(cianometil)(metil)amino]-sulfonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de *N*-(cianometil)-3-iodo-*N*-metilbenzenossulfonamida. A *N*-(cianometil)-3-iodo-*N*-metilbenzenossulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 3-iodobenzenossulfonilo utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ 7,79 (dd, 0,5H), 7,76 (dd, 0,5H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 3H), 6,95 (d, 0,5H), 6,94 (d, 0,5H), 4,29 (s, 2H), 3,11-3,00 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,98-2,78 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ 449,1317 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 449,1329.

EXEMPLO 48

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-5-(3-[(2S)-2-(anilinometil)pirrolidin-1-il]sulfonil}fenil)-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de *N*-({(2S)-1-[(3-iodofenil)sulfonil]pirrolidin-2-il}metil)anilina. A *N*-({(2S)-1-[(3-iodofenil)sulfonil]pirrolidin-2-il}metil)anilina foi sintetizada a partir de cloreto de 3-iodobenzenossulfonilo utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 7,71 (dd, $J = 2,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,59-7,45 (m, 7H), 7,31-7,29 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,53 (ddd, $J = 3,1, 6,0, 13,0$ Hz, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 6H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 555,2100 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, encontrado 555,2032.

EXEMPLO 49

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercaptopentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de *N*-(2-furilmetil)-3-iodo-*N*-metilbenzenossulfonamida. A *N*-(2-furilmetil)-3-iodo-*N*-metilbenzenossulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 3-iodobenzenossulfonilo utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 7,85 (dd, $J = 2,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 3H), 7,51-7,50 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 0,5, 9,1$ Hz, 1H), 3,12-3,07 (m, 2H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 410,1208 $(\text{M}+\text{H})^+$, encontrado 410,1207.

EXEMPLO 50

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-(3-{[metil(2-feniletil)amino]sulfonil}fenil)pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 3-iodo-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)benzenossulfonamida. A 3-iodo-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)benzenossulfonamida foi sintetizada a partir de cloreto de 3-iodobenzenossulfonilo utilizando processos correntes.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (s, 1H), 7,54-7,57 (d, 3H), 7,39-7,40 (d, 3H), 7,24-7,27 (t, 3H), 7,14-7,20 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 3,23-3,27 (t, 2H), 2,96-3,03 (m, 3H), 2,80-2,84 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 1,69-1,80 (dd, 1H), 1,53-1,55 (d, 1H). MS (ESI) 514,3 $(\text{M}+\text{H})^+$.

EXEMPLO 51

Este Exemplo ilustra a preparação de ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanóico.

(a) *terc*-Butil(3-iodofenoxi)dimetilsilano

Adicionou-se imidazole (7,8 g, 115 mmol) a uma solução de 3-iodofenol (12,7 g, 58 mmol) e *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (9,9 g, 65 mmol) em diclorometano (80 mL) a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional à t.a. dum dia para o outro. Lavou-se a suspensão três vezes com água e uma vez com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se para dar *terc*-butil(3-iodofenoxi)dimetilsilano em bruto (20 g, 93%).

(b) 2-({6-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-5-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo

Adicionou-se ácido acético glacial (190 µL, 3,3 mmol) a uma solução de 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-5-(3-[(*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo (800 mg, 0,89 mmol, sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de *terc*-butil(3-iodofenoxi)dimetilsilano) em THF seco (10 mL). Adicionou-se fluoreto de tetrabutylamónio tri-hidratado (489 mg, 1,5 mmol) e agitou-se a mistura durante 12 h à temperatura ambiente. Adicionou-se AcOEt (150 mL) e lavou-se a solução com NaHCO₃ aquoso saturado, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. A cromatografia flash (CH₂Cl₂/AcOEt, 10:1) deu 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-5-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo (660 mg, 98 %).

(c) 2-({6-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanoato de *terc*-butilo

Adicionou-se 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida) (134 mg, 0,78 mmol) a uma solução de tri-*n*-butilfosfina (221 μ L, 0,89 mmol) em tolueno (2 mL). Adicionou-se sequencialmente tetra-hidrofuran-3-ol (36 μ L, 44 mmol) e 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-5-(3-hidroxifenil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]pentanoato de *terc*-butilo (154 mg, 0,25 mmol). Agitou-se a mistura reaccional durante 12 h a 80 °C. Adicionou-se tolueno (100 mL) e lavou-se a mistura com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se e concentrou-se. A cromatografia flash (tolueno/AcOEt, 100:0 até 70:30) deu 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanoato de *terc*-butilo (75 mg, 35%).

(d) Ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanóico

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 1, a partir de 2-({6-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]piridin-3-il}metil)-3-[(4-metoxibenzil)tio]-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-iloxi)fenil]pentanoato de *terc*-butilo.

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ (1:1): δ 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,76-6,72

(m, 2H), 4,98 (m, 1H), 3,93-3,79 (m, 4H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,83-2,66 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H). HRMS (ESI) calculado para $C_{21}H_{27}N_2O_4S$ 403,1692 $(M+H)^+$, encontrado 403,1698.

EXEMPLO 52

O ácido 2-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-3-mercapto-5-[3-(tetra-hidrofuran-3-ilmetoxi)-fenil]pentanóico foi sintetizado de acordo com o processo do exemplo 51.

RMN de 1H (400 MHz, CD_3CN): δ 7,75-7,69 (d, 1H), 7,58-7,56 (s, 1 H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,88-6,75 (m, 4H), 3,98-3,58 (m, 6H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 3H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H). MS (ESI) 417,9 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 53

As actividades de determinados Exemplos no ensaio descrito em: Dirk Hendriks, Simon Scharpé e Marc van Sande, Clinical Chemistry, 31, 1936-1939 (1985) são apresentadas no Quadro I a seguir.

QUADRO I

N° do Exemplo	IC ₅₀		N° do Exemplo	IC ₅₀
6	0,8 µM		31	0,6 µM
7	0,8 µM		33	0,6 µM
11	0,8 µM		41	0,6 µM
18	1,0 µM		42	0,6 µM
24	6,3 µM		43	2,0 µM
25	4,0 µM		47	1,0 µM
28	0,8 µM			

Abreviaturas

AcOH = ácido acético

MeOH = metanol

min = minutos

t.a. = temperatura ambiente

DMF = dimetilformamida

DMSO = sulfóxido de dimetilo

AcOEt = acetato de etilo

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

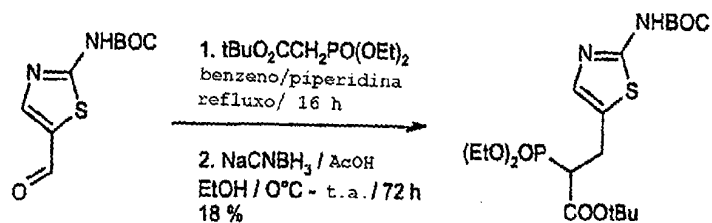
HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
N,N,N',N'-tetrametilurônio

TFA = ácido trifluoroacético

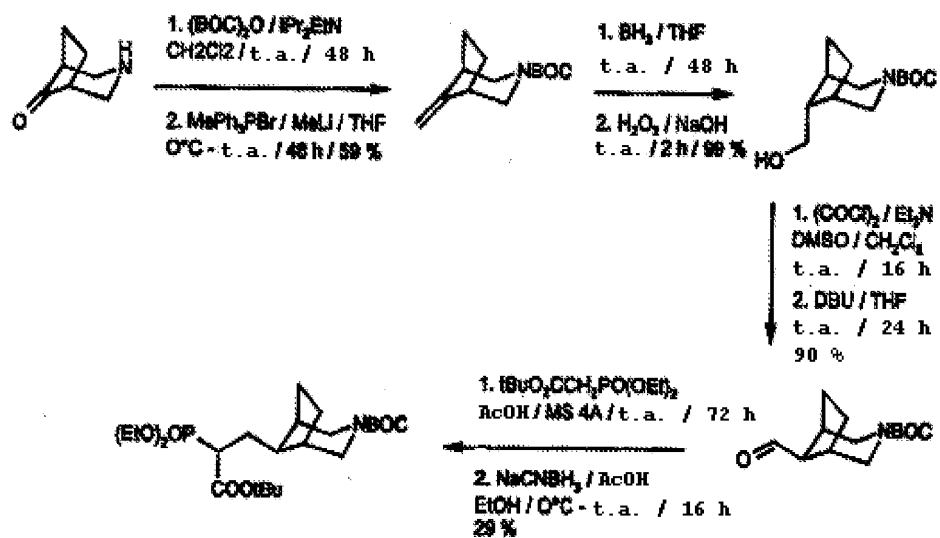
THF = tetra-hidrofurano

h = hora

ESQUEMA 1



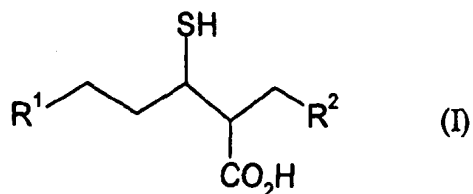
ESQUEMA 2



Lisboa, 11 de Setembro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



em que:

R¹ é fenilo {opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente monossubstituído com ciano, hidroxilo ou fenilo), alcoxilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com tetra-hidrofuranilo), CF₃, OCF₃, metilenodioxilo, C(O)R³, S(O)₂R⁴, fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo), fenoxilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo) ou tetra-hidrofuraniloxilo}, naftilo, piridinilo, 1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-2,4-diona-ilo (opcionalmente substituído com alquilo C₁₋₄) ou tetra-hidrotienilo;

R² é aminopiridinilo, aminotiazolilo ou 3-azabicyclo[3.2.1]octilo;

R³ é hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo) ou piridinilo), NR⁵R⁶ ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros ligado através de

N {não substituído ou monossubstituído com hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com hidroxilo ou NHfenilo), CO₂(alquilo C₁₋₄) ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo)};

R⁴ é NR⁷R⁸ ou um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros ligado através de N {não substituído; monossubstituído com hidroxilo, oxo, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente substituído com hidroxilo ou NHfenilo), CO₂(alquilo C₁₋₄) ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo); ou fundido com um anel benzinico o qual está opcionalmente substituído com alcoxilo C₁₋₄};

R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ são, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₄ {opcionalmente substituído com halogéneo, ciano, hidroxilo, fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo ou metilenodioxilo), piridinilo, CO₂H ou CO₂(alquilo C₁₋₄)} ou alcenilo C₂₋₄;

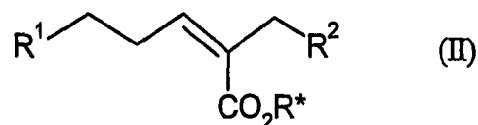
na condição de que quando R² é 6-aminopiridin-3-ilo então R¹ seja fenilo substituído, naftilo, piridinilo, 1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-2,4-diona-ilo (opcionalmente substituído com alquilo C₁₋₄) ou tetra-hidrotienilo;

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, ou um solvato de um tal sal.

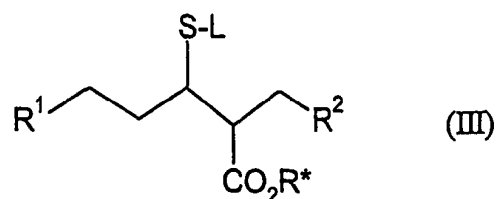
2. Composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, em que R¹ é fenilo {opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ (ele próprio

opcionalmente monossustituído com ciano ou hidroxilo), alcoxilo C₁₋₄, CF₃, OCF₃, metilenodioxilo, C(O)NH₂, S(O)₂NH₂ ou fenilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo)}, piridinilo ou tetra-hidrotienilo.

3. Composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, em que R¹ é fenilo {opcionalmente substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente monossustituído com ciano, hidroxilo ou fenilo), alcoxilo C₁₋₄, CF₃, OCF₃, metilenodioxilo, fenoxilo (ele próprio opcionalmente substituído com halogéneo), tetra-hidrofuraniloxilo ou tetra-hidrofuranilmetoxilo}, naftilo, piridinilo ou tetra-hidrotienilo.
4. Composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, em que R¹ é fenilo {substituído com halogéneo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄ (ele próprio opcionalmente monossustituído com ciano ou hidroxilo), alcoxilo C₁₋₄, CF₃ ou metilenodioxilo} ou tetra-hidrotiofenilo.
5. Composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, em que R² é 6-aminopiridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo ou 3-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo.
6. Composto de fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, 2, 3 ou 4, em que R² é 6-aminopiridin-3-ilo.
7. Processo para preparar um composto de fórmula (I) compreendendo fazer reagir um composto de fórmula (II):



em que R^1 é como definido na reivindicação 1 ou inclui um grupo que pode ser feito reagir subsequentemente para formar o grupo R^1 , R^* é um grupo de protecção adequado e R^2 é como definido na reivindicação 1 ou a função amina de R^2 pode ser protegida com um tiol de fórmula L-SH , em que L é um grupo de protecção adequado, na presença de um catalisador adequado e num solvente adequado para formar um composto de fórmula (III):



e, opcionalmente, fazendo reagir o grupo funcional em R^1 , e eliminando, subsequentemente, os grupos de protecção, consoante necessário.

8. Formulação farmacêutica contendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 6 como ingrediente activo em combinação com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.
9. Utilização em terapia de um composto como reivindicado na reivindicação 1.

10. Utilização de um composto como reivindicado na reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a inibição de carboxipeptidase U.
11. Formulação farmacêutica para ser utilizada no tratamento ou profilaxia de patologias em que seja benéfica a inibição da carboxipeptidase U, compreendendo um composto como reivindicado na reivindicação 1 em combinação com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 11 de Setembro de 2007