

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

(21) **PI0609783-9 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 5/06
C07K 5/08
A61K 38/05
A61K 38/06

(54) **Título:** COMPOSTO, UTILIZAÇÃO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, E, UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 31/03/2005 FR 0503176

(73) **Titular(es):** PHARMAMENS E CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)

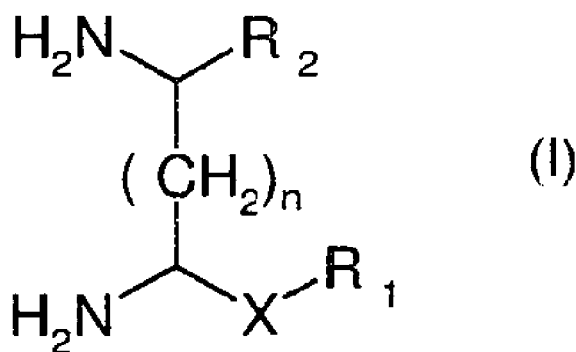
(72) **Inventor(es):** GISÉLE FRANCK, JOANNA BAKALA, Jean-Pierre Potier, LIOUDMILA ERMOLENKO, MARIA CONCEPCION ACHAB GARCIA ALVAREZ, NAÏMA BAKRIM NHIRI, NOBUMICHI ANDRÉ SASAKI, QIAN WANG-ZHU

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006061191 de 30/03/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/103274de 05/10/2006

(57) **Resumo:** COMPOSTO, UTILIZAÇÃO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, E, UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE UM COMPOSTO. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral seguinte I, em que X representa CH₂, C=O, C=S ou CHOH, X representa CH₂, C=O, C=S, CHOH, R₁ representa um aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n=0, 1 ou 2 ou X representa CH₂, C=O, C=S, CHOH, R₁ representa um peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, com vantagem flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n=0 ou 1, ou XR₁ representando PO₃H ou SO₃H e n=0,1 ou 2; R₂ representa H, XR₁, um grupo alquila em C₁-C₆, um grupo aralquila em C₁-C₆, ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas podendo ser substituídos por uma amina NH₂, um grupo carboxílico COOH, ou um ou vários átomos de halogênio, com vantagem flúor, ou um ou vários grupos CF₃, ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas, e as composições farmacêuticas ou cosméticas compreendendo os mesmos e sua utilização como um medicamento captador de compostos carbonila reativos inibidor de AGEs.



“COMPOSTO, UTILIZAÇÃO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, E, UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE UM COMPOSTO”

A reação de Maillard, glicação não enzimática, é iniciada pela
5 condensação de um grupo amino presente nas proteínas com um composto
contendo um grupo carbonila, geralmente um açúcar. Uma multiplicidade de
produtos resultam destes últimos estados deste processo complexo, que são
denominados "produtos de glicação avançada" (AGEs). A consequência da
10 formação destes AGEs é a reticulação protéica. Estas reticulasses foram
observadas nas proteínas com longa duração de vida, tais como o colágeno, a
cristalina, a fibronectina, a tubulina, a mielina, a laminina, a actina, a
hemoglobina, a albumina e os lipídeos associados às lipoproteínas de baixa
densidade (LDL). As proteínas modificadas pelos AGEs aumentam
15 progressivamente com a idade e considera-se que eles contribuem para a
remodelagem dos tecidos normais. Por outro lado, a formação e o acúmulo
aumentados de AGEs foram ligados ao desenvolvimento de catarata (Nagaraj
e al. J. Biol. Chem. (1996) 271, 19338), da uremia (Miyata e al. Kidney Int.
(1999) 55, 389), de aterosclerose (Kume e al.. Am. J. Pathol. (1995) 147, 654;
Stitt e al. Mol. Med. (1997) 3, 617), do mal de Alzheimer (Munch e al.
20 Biochem. Soc. Trans. (2003) 31 (6), 1397; Luth e al. Cerebral Cortex (2005)
15(2), 211), do mal de Parkinson (Webster e al. Neurotoxicity Res. (2005)
/(172), 95), doenças inflamatórias (Anderson e al. J. Clin. Invest. (1999) 104,
103), distúrbios reumatóides ligados à idade, e sobretudo, complicações
clínicas de diabetes melitus (Brownlee, M. Ann. Rev. Med (1995) 461, 223;
25 Brinkmann e al. J. Biol Chem. (1998) 273, 18714). Junto aos pacientes
diabéticos dos quais a glicemia é elevada e persistente, as taxas de proteínas
reticuladas aumenta, o que acarreta a formação de lesões tissulares por
modificação da estrutura e da função dos proteínas implicadas. Além disso, os
AGEs se ligam aos receptores membranários e estimulam respostas celulares.

A partir da descoberta de Maillard no começo do último século, foi considerado que a glucose era o açúcar que participava na reação de reticulação. No entanto, mais recentemente, a atenção dos requerentes foi concentrada nos compostos, dicarbonilas tais como metilglioxal (MG), o

5 glioxal (GO), e a 3-desoxiglucosona (3-DG), como agentes de reticulação ativos in vivo e in vitro. Considera-se que a principal fonte de MG é a desfosforilação não enzimática do triose-dihidroxiacetona fosfato e do gliceraldeído-3-fosfato que são metabólicos da glucose. O MG também pode ser formado pela decomposição espontânea de trioses fosfatos ou pelo

10 metabolismo da treonina ou da acetona. Um determinado número de trabalho igualmente confirma a geração de α -dicarbonilas via a auto-oxidação da glucose. Supõe-se que as dicarbonilas podem ser geradas quando da transformação de uma cetoamina, conhecida como o produto de Amadori, um intermediário chave na reação de Maillard. Esta cetoamina é, ela mesma,

15 gerada pela transformação do aduto de base de Schiff que é inicialmente formado quando da reação da glucose com uma amina. Por outro lado, foi registrado que as bactérias produzem MG. A peroxidação lipídica dos ácidos graxos polinsaturados dá também compostos carbonilas reativos, tais como MG e GO e os característicos dos lipídeos, tais como malondialdeído (MDA)

20 e 4-hidroxinonenal. Em geral, estas dicarbonilas muito reativas se ligam aos grupos amino, guanidina e sulfidrilas das proteínas e formam, de modo irreversível, AGEs, tais como N_6 -(1 carboxietil)lisina (CEL), a N_6 -(1 - carboximetil) lisina (CML), a hidroimidazolona derivada de metilglioxal Na-(5-hidro-5-metil-4-imidazol-2-il)-ornitina (MG-H₁), a hidroimidazolona

25 derivada de glioxal (G- H₁), a argpirimidina, o dímero de lisina derivado do glioxal, o sal de 1,3-di (N- lisina)imidazólio (GOLD), o dímero de lisina derivado do metilglioxal, sal de 1,3-di(N - lisino)-4-metilimidazólio (MOLD). O mecanismo de ação in vivo destes compostos α -dicarbonilas foi estudado para tentar compreender a progressão da reação de Maillard no organismo. No

caso de indivíduos diabéticos, uma formação e um acúmulo aumentados AGEs ocorre, conduzindo, assim, a uma série de complicações a longo prazo do diabetes, tais como a nefropatia, a retinopatia, a neuropatia, as úlceras e complicações micro- e macro-vasculares (Bucala e al. *Diabetes Reviews* (1995) 3, 258; Ulrich e al. *Recent Prog. Horm. Res.* (2001) 56, 1; Porta e al. *Diabetologia* (2002) 45,1617; Lorenzi e al. *Diabetologia* (2001) 44, 791; Ziegler e al. *Int. Rev. Neurobiol.* (2002) 50, 451; Thornallay, P. J. *Int. Rev. Neurobiol.* (2002) 50, 37; Chiarelli e al. *Diab. Nutr. Metab.* (2000) 13, 192). E mais particularmente, lesões tissulares renais causadas pelos AGEs poderiam conduzir à perda progressiva da função renal (Makita Z., e al *N. Eng. J. Med.* (1991) 325, 836). Com efeito, junto aos pacientes diabéticos (tipo 1 e tipo 2), a concentração plasmática em metilglioxal demonstrou ser de 2 à 6 vezes superior à dos indivíduos normais (McLellan e al. *Clin. Sci.* (1994) 87, 21).

Um outro fator associado ao envelhecimento e aos critérios atuais de doenças crônicas, tais como o diabetes, a aterosclerose e as doenças vasculares relacionadas, a poliartrite reumatóide e a uremia é o estresse oxidativo. Define-se o estresse oxidativo como um desequilíbrio grave entre os sistemas de geração dos antioxidantes e dos oxidantes. Um aumento do estresse oxidativo pode ter um efeito profundo sobre a modificação das lipoproteínas, sobre a transcrição assim como sobre a função e o metabolismo das células. O estresse oxidativo pode aparecer via vários mecanismos associados a uma produção excessiva de radicais oxigênicos, tais como a auto-oxidação da glucose e das proteínas glicadas, e a glicação das enzimas antioxidantes. Com efeito, foi registrado que o MG poderia gerar espécies reativas oxigenadas (ERO) (radicais livres) durante o curso das reações de glicação. Assim, é possível afirmar que o estresse oxidativo e a formação de AGEs são inseparavelmente imbricados.

Normalmente, o sistema das glioxalases (glioxalase I e

glioxalase II) e de aldose reductase catalisam a destoxificação destas α -dicarbonilas em D-lactato, em glicolato e em acetol. No entanto, uma disfunção deste metabolismo de destoxificação acarreta um aumento da quantidade de AGEs formados pelas α -dicarbonilas muito reativas no organismo.

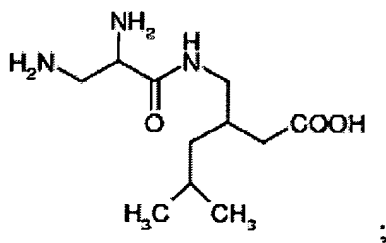
A inibição da formação de AGEs pode retardar a progressão da fisiopatologia das doenças ligadas aos AGEs e melhorar a qualidade de vida durante o envelhecimento. Pode-se, assim, supor que a captação farmacológica dos compostos α -dicarbonilas é uma estratégia terapêutica de valor para impedir as complicações do diabetes. Um grande número de documentos existe com relação ao fato de que uma intervenção farmacológica precoce contra as conseqüências a longo prazo da reticulação impede o desenvolvimento das complicações posteriores da diabetes. Mesmo se eles não podem sarar o processo patológico sub-jacente, os inibidores da formação de AGEs deveriam retardar o desenvolvimento das complicações resultantes dos males fundamentais. Dentre os medicamentos especificamente desenvolvidos como inibidores da formação de AGEs, a aminoguanidina (Pimagedina, AG) é o agente o mais estudado e igualmente o mais usado. O AG é um composto nucleófilo que tem duas funcionalidades reativas: a função hidrazina nucleófila, $-NHNH_2$ e a função guanidina de direção α -dicarbonila $-NH-C(=NH)NH_2$. Estes dois grupos funcionais ligados um ao outro fornecem conjuntamente um captador bifuncional e reativo de metilglioxal, glioxal e 3-desoxiglucosona (Brownlee, e al. *Science* (1986) 232, 1629). Apesar dos efeitos benéficos de AG contra as complicações do diabetes tenham sido muito confirmados junto ao modelo de rato diabético, o AG é um inibidor seletivo bem conhecido do monóxido de nitrogênio (NO) e um teste clínico voltado para a prevenção da progressão da nefropatia diabética pelo AG foi abandonado devido às preocupações de segurança (Oturai e al. *APMIS* (1996) 104, 259; Mormier, V. M. *Arch. Biochem. Biofis.* (2003) 419, 1). A

piridoxamina (piridona) é um outro agente que é capaz de prevenir as complicações junto ao rato diabético com uma eficácia superior à da 'aminoguanidina, e ele é capaz de captar os produtos da peroxidação lipídica e os compostos α -dicarbonilas (Metz e al. *Archives of Biochemistry and Biofisics* (2003) 419, 41). Uma anti-hiperglicêmico muito utilizado, a metformina, e empregado no controle do diabetes de tipo 2, reduziria também as taxas de metilglioxal e de glioxal tanto in vivo como in vitro pela formação de triazepinonas (Beisswenger e al. *Diabetes Metab.* (2003) 29, 6895). No entanto, o AG demonstrou ser um melhor captador (450 vezes superior) do metilglioxal comparado à metformina (Battah e al. *Intern. Congress Series* 1245 (2002) 355). Outros compostos possuindo as capacidades de inibição da formação de AGEs compreendem a D-penicilamina (Wondrak Get al. *Biochem. Pharmacol.* (2002) 63, 361), o LR-90, o metileno bis (4,4'-(ácido 2-clorofenil ureidofenoxiisobutírico)) (Rahbar e al. *Arch. Biochem. Biofis.* (2003) 419, 63), a tiamina (Benfotiamina) (Stracke e al. *J. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* (2001) 109, 330), a carnosina (-alanil-L-histidina), um dipeptídeo natural muito difundido nos tecidos de mamíferos (Hipkiss. A. R. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* (1998) 30, 863), uma curcumina (Sajithlal e al *G. Biochem. Pharmacol.* (1998) 56, 1607), um outro composto naturais isolado de *Curcuma longa*, a 2,3-diaminofenazina (NNC39-0028) (Soulis, e al. *Diabetologia* (1999) 42, 472). Sendo dado os impactos marcados de AGEs sobre a qualidade de vida durante o envelhecimento, existe sempre a necessidade de desenvolver agentes eficazes que podem captar os compostos α -dicarbonilas muito reativos, tais como metilglioxal, o glioxal e a 3-desoxiglucosone e que tenham uma fraca citotoxicidade e uma fraca mutagenicidade.

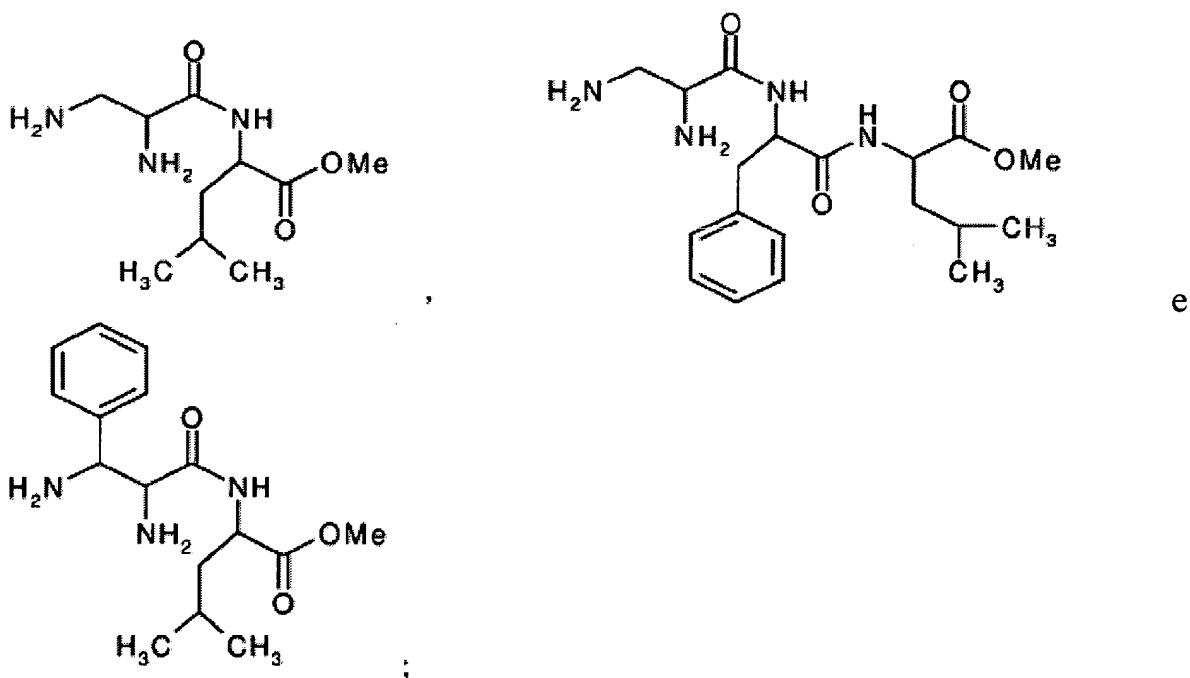
De modo surpreendente, os presentes inventores descobriram uma nova classe de compostos, capazes de inibir a formação de produtos de glicação avançada ao captarem os compostos α -dicarbonilas reativos.

Alguns destes compostos já são conhecidos como tais, mas não em sua aplicação terapêutica.

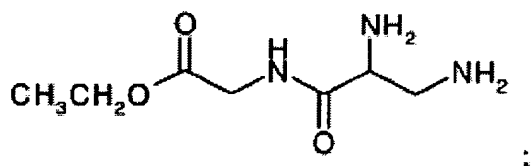
Assim o pedido de patente WO 02/100344 descreve o intermediário de síntese



5 O artigo de Jones e al. (Tetrahedron Letters (1988), 29 (31), pags 3856-3856) descreve os intermediários de síntese

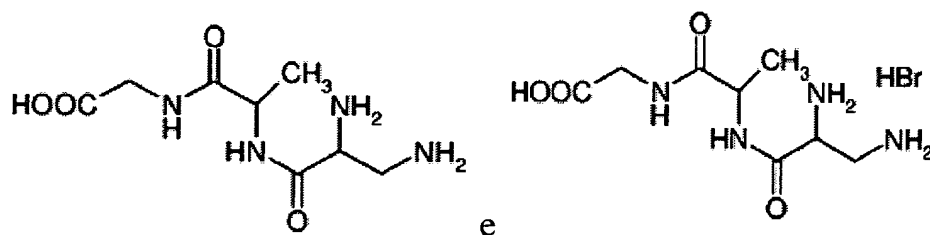


O artigo de Kasina e al. (*Journal of Medicinal Chemistry* (1986), 29 (10), pags 1933-1940) descreve o intermediário de síntese

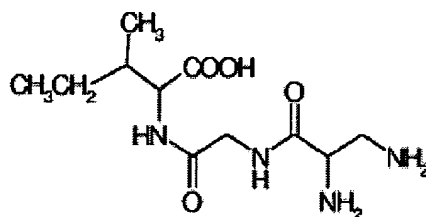


10 O artigo de Tada e al. (*Journal of Agricultural And Food Chemistry* (1984), 32 (5), pags 992-996) descreve o gosto dos peptídeos de fórmulas I para os quais R₂ representa um átomo de hidrogênio, X representa C=O, R₁ representa -NH-(CH₂)_m-COOH e m = 1, 2 ou 3;

O artigo de Shinoda e al. (*Peptide Chemistry* (1984), volume data 1983, 21st, pags 43-46) descreve os peptídeos tendo um gosto salgado:



Somente o pedido de patente WO 2004/002418 descreve o peptídeo de fórmula seguinte:



- 5 e sua aplicação terapêutica. Todavia, este documento não indica que este peptídeo é inibidor de AGEs.

Assim, os derivados análogos aos descobertos pelos inventores, o ácido 2,3-diaminopropiônico (DAPA), em particular, são descritos em um pedido de patente (WO 92/14456). O DAPA seria muito

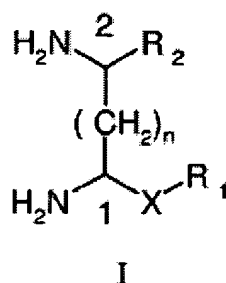
10 susceptível à descarboxilação pela ornitina descarboxilase, uma enzima ubiqüitária que participa na síntese de um grande número de poliaminas, conduzindo à etilenodiamina e/ou a 2-aminoacetamida. Tendo em vista facilitar a eliminação pela urina dos produtos de condensação dos compostos α -dicarbonilas e dos agentes captadores, a presença de um grupo funcional

15 ácido tal que -COOH ou SO_3H nas moléculas captadoras é uma necessidade primordial. Em outros termos, os produtos de condensação seriam retomados em circulação pelos mecanismos da reabsorção tubular renal com o risco de uma liberação de α -dicarbonilas após uma outra reação metabólica. Do ponto de vista do metabolismo pela ornitina descarboxilase, os compostos

20 descobertos pelos inventores do presente pedido podem servir de agentes mais eficazes que o DAPA para captar os compostos α -dicarbonilas reativos tais como metilglioxal, o glioxal, e a 3-desoxiglucosone, formando adutos

destinados a serem eliminados na urina. Com efeito, o DAPA impede a modificação da insulina por MG tal como isto é ilustrado na figura 1. No entanto, a figura 7 coloca em evidência que sua citotoxicidade é superior e que sua eficácia de proteção das células é inferior (sobrevivência de 68 % das células quando elas são incubadas com o MG) comparado ao L-DAPA-L-Val (93 %), ao L- DAPA-L-Leu (81 %) e ao L-DAPA-L-Ile (79 %), compostos de acordo com presente invenção. Assim, o DAPA parece ser mutagênico.

A presente invenção refere-se, portanto, a um composto de fórmula geral I seguinte



em que:

X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ ou CHOH , R_1 representa um aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0, 1$ ou 2

ou X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, CHOH , R_1 representa um peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0$ ou 1

ou XR_1 representando PO_3H ou SO_3H e $n = 0, 1$ ou 2 ;

R_2 representa H, XR_1 , um grupo alquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ um grupo aralquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas podendo ser substituídos por uma amina NH_2 , um grupo carboxílico COOH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 ;

ou seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, isômeros,

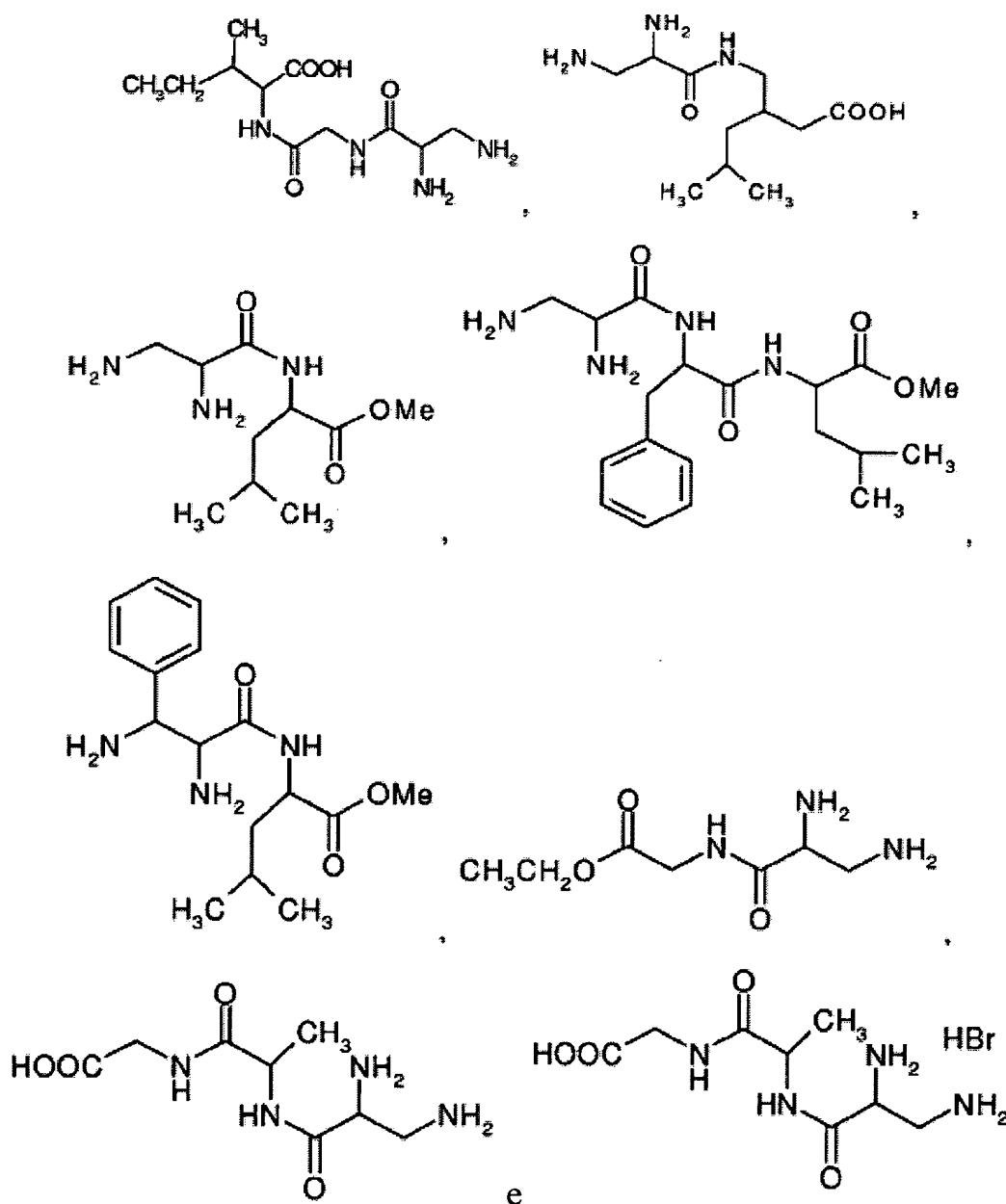
enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas,

exceto os compostos

- para os quais R_2 representa um átomo de hidrogênio, X representa C=O, R_1 representa $-NH-(CH_2)_m-COOH$ e $m = 1, 2$ ou 3 e $n = 0, 1$

5 ou 2 ;

- representados pelas fórmulas seguintes:



e compostos L-ornil-aurina, L-diaminobutiril-aurina e L- diaminopropionil aurina.

10 Pelo termo " grupo alquila em C_1-C_6 ", entende-se no sentido da presente invenção qualquer grupo alquila de 1 à 6 átomos de carbonos,

lineares ou ramificados. Em particular, pode-se tratar do grupo metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

5 Pelo termo "grupo arila", entende-se no sentido da presente invenção um ou vários ciclos aromáticos tendo 5 à 8 átomos de carbonos, podendo ser colados ou fundidos. Em particular, os grupos arilas podem ser grupos fenila ou naftila, vantajosamente fenila.

10 Pelo termo "grupo aralquila", entende-se no sentido da presente invenção qualquer grupo arila tal como definido acima, ligado pelo intermediário de um grupo alquila tal como definido acima. Em particular um grupo aralquila é um grupo benzila

15 Pelo termo de " sais de adição farmacêuticamente aceitáveis" de um composto, entende-se no sentido da presente invenção qualquer sal que é farmacêuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto parental. Tais sais compreendem:

(1) os sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o ácido nítrico, o ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como o ácido acético, o ácido benzenossulfônico, o ácido benzóico, o ácido canforsulfônico, o ácido cítrico, o ácido etano-
20 sulfônico, o ácido fumárico, o ácido glucoheptônico, o ácido glucônico, o ácido glutâmico, o ácido glicólico, o ácido hidroxinaftóico, o ácido 2-hidroxi etanossulfônico, o ácido láctico, o ácido maleíco, o ácido malico, o ácido mandélico, o ácido metanossulfônico, o ácido mucônico, o ácido 2-
25 naftalenossulfônico, o ácido propiônico, o ácido salicílico, o ácido succínico, o ácido dibenzoil-L-tartríco, o ácido tártrico, o ácido p-toluenosesulfônico, o ácido trimetilacético, o ácido trifluoroacético e similares; ou

(2) os sais formados quando um próton ácido presente no composto parental ou é substituído por um íon metálico, por exemplo um íon

de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso ou um íon de alumínio; seja fica coordenado com uma base orgânica ou inorgânica. As bases orgânicas aceitáveis compreendem a dietanolamina, a etanolamina, N-metilglucamina, a trietanolamina, a trometamina e similares. As bases inorgânicas aceitáveis compreendem o hidróxido de alumínio, o hidróxido de cálcio, o hidróxido de potássio, o carbonato de sódio e o hidróxido de sódio.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis vantajosos são os sais formados a partir de ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, ácido dibenzoil-L-tárttrico e ácido fosfórico.

Deve-se entender que todas as referências aos sais farmacêuticamente aceitáveis compreendem as formas de adição de solventes (solvatos) ou as formas cristalinas (polimorfos) tais como definidas aqui, do mesmo sal de adição de ácido.

A estereoquímica da posição C-I da fórmula I (o átomo de carbono na junção dos grupos NH_2 e X) pode ser *R* ou *S* ou a sua mistura. A estereoquímica da posição C-2 (o átomo de carbono na junção NH_2 e R_2) pode ser *R* ou *S* ou a sua mistura

Entende-se por "aminoácido", no sentido da presente invenção, todos os resíduos dos α - aminoácidos naturais (por exemplo Alanina (Ala), Arginina (Arg), Asparagina (Asn), Ácido aspártico (Asp), Cisteína (Cys), Glutamina (Gln), Ácido glutâmico (Glu), Glicina (Gly), Histidina (His), Isoleucina (Ile), Leucina (Leu), Lisina (Lys), Metionina (Met), Fenilalanina (Phe), Prolina (Pro), Serina (Ser), Treonina (Thr), Triptofano (Trp), Tirosina (Tyr) e Valina (Val)) sob a forma D ou L, assim como os aminoácidos não naturais (por exemplo, a -alanina, a alilglicina, a terc-leucina, a Norleucina (Nle), o ácido 3-amino-adipico, o ácido 2-aminobenzóico, o ácido 3-aminobenzóico, o ácido 4-aminobenzóico, o ácido 2-aminobutanóico, a 4-amino-1-carboximetil piperidina, o ácido 1-amino-1- ciclobutanocarboxílico, o ácido 4-aminociclo-hexanoacético, o ácido 1-amino-1- ciclo-

hexanocarboxílico, o ácido (1R,2R)-2-aminociclo-hexanocarboxílico, o ácido (1R,2S)-2-aminociclo-hexanocarboxílico, o ácido (1S,2R)-2-aminociclo-hexanocarboxílico, o ácido (1S,2S)-2-aminociclo-hexanocarboxílico, o ácido 3-aminociclo-hexanocarboxílico, o ácido 4-aminociclo-hexanocarboxílico, o

5 ácido (1R,2R)-2-aminociclopentanocarboxílico, o ácido (1R,2S)-2-aminociclopentanocarboxílico, o ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico, o ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico, o ácido 4-(2-aminoetoxi)- benzóico, o ácido 3-aminometilbenzóico, o ácido 4-aminometilbenzóico, o ácido 2-aminobutanóico, o ácido 4-aminobutanóico, o ácido 6-aminohexanóico, o

10 ácido 1-aminoindano-1-carboxílico, o ácido 4-aminometil-fenilacético, o ácido 4-aminofenilacético, o ácido 3-amino-2-naftóico, o ácido 4-aminofenilbutanóico, o ácido 4-amino-5-(3-indolil)-pentanóico, o ácido (4R,5S)-4-amino-5-metilheptanóico, o ácido (R)-4-amino-5-metilhexanóico, o ácido (R)-4-amino-6-metiltiohexanóico, o ácido (S)-4-amino-pentanóico, o ácido

15 (R)-4-amino-5-fenilpentanóico, o ácido 4-aminofenil propiônico, o ácido (R)-4-aminopimérico, o ácido (4R,5R)-4-amino-5-hidroxihexanóico, o ácido (R)-4-amino-5-hidroxipentanóico, o ácido (R)-4-amino-5-(p-hidroxifenil)-pentanóico, o ácido 8-aminooctanóico, o ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidina-2-carboxílico, o ácido (2S,4S)-4-amino-pirrolidina-2-carboxílico, o ácido

20 azetidina-2-carboxílico, o ácido (2S,4R)-4-benzil- pirrolidina-2-carboxílico, o ácido (S)-4,8-diaminooctanóico, o ácido terc-butilglicina, o γ -carboxiglutamato, a β -ciclo-hexilalanina, a citrulina, o ácido 2,3-diamino propiônico, o ácido hipúrico, a homociclo-hexilalanina, a norleucina, a homofenilalanina, a 4-hidroxiprolina, o ácido indolina-2-carboxílico, o ácido

25 isonipecótico, a α -metil-alanina, o ácido nicopético, a norvalina, o ácido octahidroindol-2-carboxílico, a ornitina, a penicilamina, a fenilglicina (Phg), o ácido 4-fenil -pirrolidina-2-carboxílico, o ácido pipecólico, a propargilglicina, a 3-piridinilalanina, a 4-piridinilalanina, o ácido 1-pirrolidina-3-carboxílico, a sarcosina, as estatinas, o ácido tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico, o ácido

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, o ácido tranexâmico, a 4,4-difluoroprolina, a 4-fluoroprolina, a alfa-(3,4-difluorobenzil)-prolina, a gama-(3,4-difluorobenzil)-prolina, a alfa -(trifluorometil)fenilalanina, a hexafluoroleucina, a 5,5,5-trifluoroleucina, a 6,6,6-trifluoronorleucina, a 2-
 5 (trifluorometil)leucina, a 2-(trifluorometil)norleucina, a 4,4,4-trifluorovalina, a 4,4,4,4',4',4'- hexafluorovalina, a pentafluorofenilalanina, a 2,3-difluorofenilalanina, a 2,4-difluorofenilalanina, a 2,5-difluorofenilalanina, a 2,6-difluorofenilalanina, a 3,4-difluorofenilalanina, a 3,5-difluorofenilalanina, a 3,3-difluoro-3-(4-fluorofenilalanina, a 2,3-difluorofenil glicina, a 2,4-
 10 difluorofenil glicina, a 2,5-difluorofenil glicina, a 3,4-difluorofenil glicina, a 4,4-difluoroetilglicina, a 4,4,4-trifluoroetilglicina, a hexafluoronorleucina). O termo compreende também os aminoácidos naturais e não naturais transportando um grupo amino-protetor convencional (por exemplo um grupo acetila, terc-butiloxicarbonila, benziloxicarbonila ou 9-
 15 fluorenilmetilcarbonila), assim como os aminoácidos naturais e não naturais protegidos na extremidade carboxílica (vantajosamente por um grupo alquila em (C_1-C_{18}) , um éster, uma amida fenílica ou benzílica ou uma amida, o que dá respectivamente extremidades carboxílicas de fórmula seguinte:-
 CO(alquila em C_1-C_{18}), $-COO$ (alquila em C_1-C_{18}), $-CONH$ fenila
 20 $CONH$ benzila ou $CONH_2$). Vantajosamente o aminoácido de acordo com presente invenção tem sua extremidade carboxílica não protegida.

De modo vantajoso, o aminoácido de acordo com presente invenção tem sua extremidade carboxílica protegida sob a forma de um éster de alquila em (C_1-C_{18}) ($-COO$ (alquila em C_1-C_{18})), preferivelmente como um
 25 éster de alquila em $C_{13}-C_{18}$ ($-COO$ (alquila em $C_{13}-C_{18}$)).

Vantajosamente, o aminoácido é ligado ao radical X do composto de fórmula I pela extremidade N-terminal. De modo vantajoso a ligação assim formada é a seguinte: $-X-NH-R$, em que R representa o resto da molécula do aminoácido.

Vantajosamente, o aminoácido de acordo com presente invenção é substituído por um ou vários átomos de halogênio (Br, Cl, I ou F), vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 . Vantajosamente esta substituição está presente sobre a parte alquila ou arila do aminoácido. De modo ainda mais vantajoso, o átomo de nitrogênio não é substituído. A vantagem principal da substituição por um átomo de halogênio, em particular por um átomo de flúor, ou por um grupo CF_3 refere-se à biodisponibilidade dos compostos obtidos e em particular a melhora de sua propriedade de permeação e ligações com as membranas das células.

Vantajosamente o aminoácido é escolhido dentre alanina, valina, isoleucina, prolina, leucina, fenilalanina, glicina, - alanina, norleucina, ácido aspártico, lisina, ou terc-leucina, de modo vantajoso dentre alanina, valina, isoleucina, prolina, fenilalanina, leucina, norleucina ou terc-leucina.

Vantajosamente, o radical fenila da fenilalanina é substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor ou por um ou vários grupos CF_3 , vantajosamente em posição para, menos vantajosamente em posição orto ou meta.

De modo vantajoso, o radical butila da norleucina é substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor ou por um ou vários grupos CF_3 .

Pelo termo " grupo alquila em C_1 - C_{18} , entende-se no sentido da presente invenção qualquer grupo alquila de 1 à 18 átomos de carbonos, lineares ou ramificados. Em particular, pode-se tratar do grupo metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

Pelo termo " peptídeo contendo dois aminoácidos" entende-se no sentido da presente invenção qualquer seqüência de dois aminoácidos tal como definidos abaixo, ou resíduos peptídica. A seqüência pode ser linear ou cíclica. por exemplo, um peptídeo cíclico pode ser preparado ou pode resultar

da formação de uma ponte dissulfeto entre dois resíduos cisteína em uma seqüência. Vantajosamente, o peptídeo é ligado ao resto do composto de fórmula I pela extremidade N-terminal. Os derivados peptídicos podem ser preparados por qualquer processo convencional (processo em solução ou em fase sólida) conhecido na arte, tal como descrito nos exemplos abaixo. As seqüências peptídicas especificamente descritas no presente pedido são descritas com a extremidade amino à esquerda e a extremidade carboxílica à direita. Vantajosamente o peptídeo é escolhido dentre Ala-Gly, Ala-Ala, Ala-Pro ou Ala-Val, vantajosamente dentre L-Ala-Gly, L-Ala-L-Ala, L-Ala-L-Pro ou L-Ala-L-Val.

Vantajosamente o composto de acordo com presente invenção é tal que X representa C=O, CH₂ ou C=S.

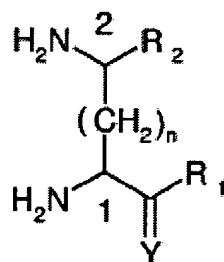
De modo vantajoso, o composto de acordo com presente invenção é tal que R₂ representa H ou XR₁, vantajosamente XR₁.

Em um modo de realização particular, o composto de acordo com presente invenção é tal que R₁ representa um aminoácido, vantajosamente escolhido dentre alanina, valina, isoleucina, prolina, leucina, norleucina, fenilalanina ou terc-leucina.

Vantajosamente, o composto de acordo com presente invenção é tal que X é C=O, n = 0, e R₁ é a alanina, a valina, a leucina, a isoleucina, a prolina, a norleucina, a fenilalanina ou a terc-leucina.

Vantajosamente, o composto de acordo com presente invenção é tal que R₂ é XR₁ ou H e n = 0.

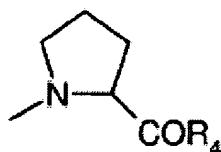
Em um outro modo de realização particular da invenção, o composto de acordo com presente invenção é representado pela fórmula geral II seguinte:



II

em que:

R_1 representa $-\text{NH}-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})\text{R}_4$ ou



em que

R_3 representa

5 - um grupo alquila em C_1-C_{12} , vantajosamente em C_1-C_6 , eventualmente substituído por um ou vários grupos escolhidos dentre um átomo de halogênio, vantajosamente flúor, um grupo $-\text{CF}_3$, fenila, fenol, $-\text{COOH}$, amina ou fenila substituída por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

10 - um grupo fenila, eventualmente substituído por uma amina, um grupo OH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 e

R_4 representa OH , NH_2 , um alcóxi em C_1-C_{30} , vantajosamente em C_1-C_{20} ;

15 R_2 representa H , COR_1 , ou um grupo alquila em C_1-C_6 eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

$n=0, 1$ ou 2 ;

20 Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, vantajosamente um átomo de oxigênio;

ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

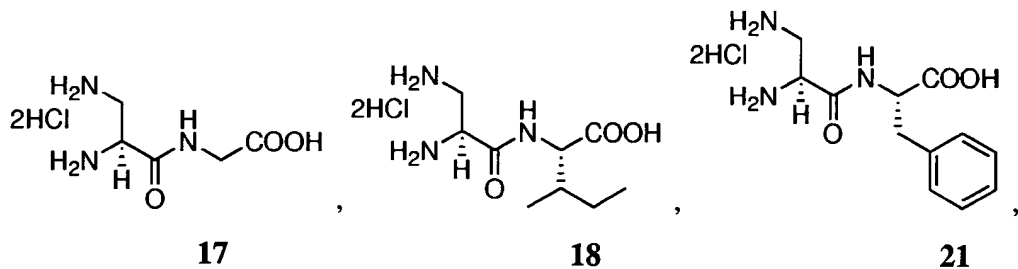
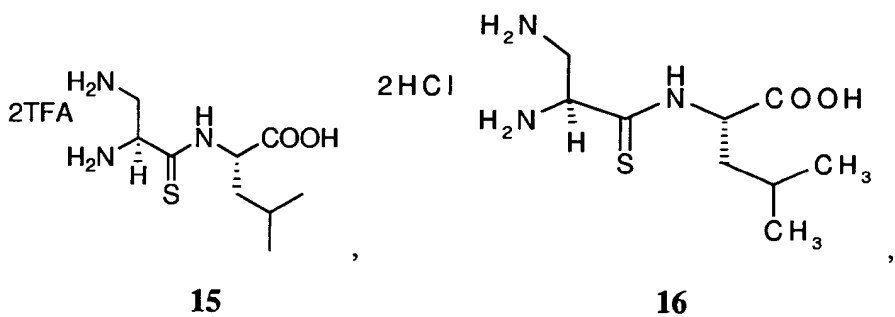
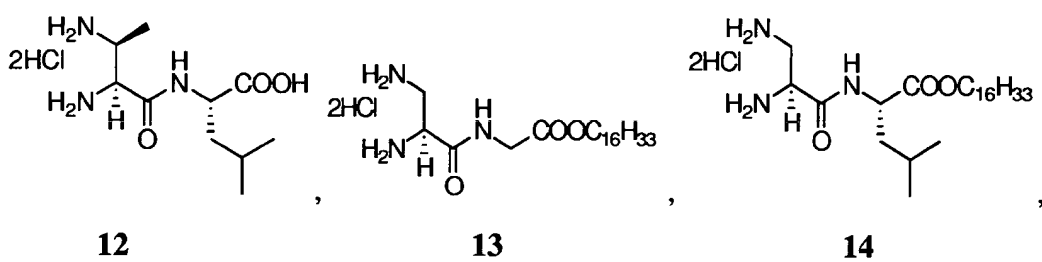
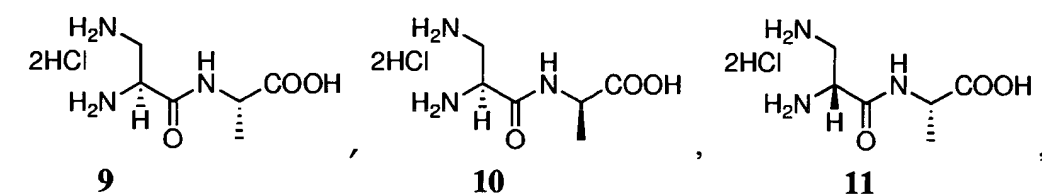
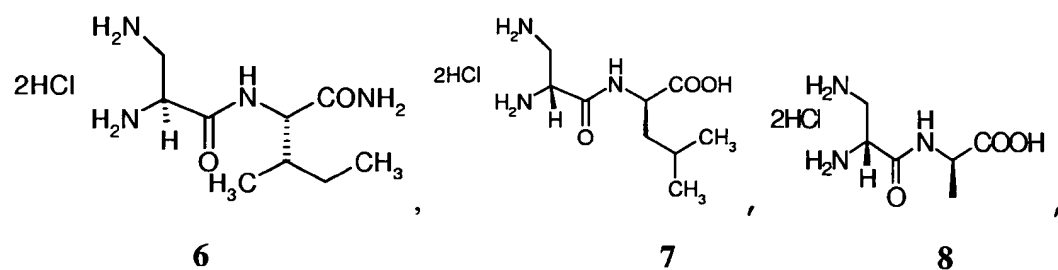
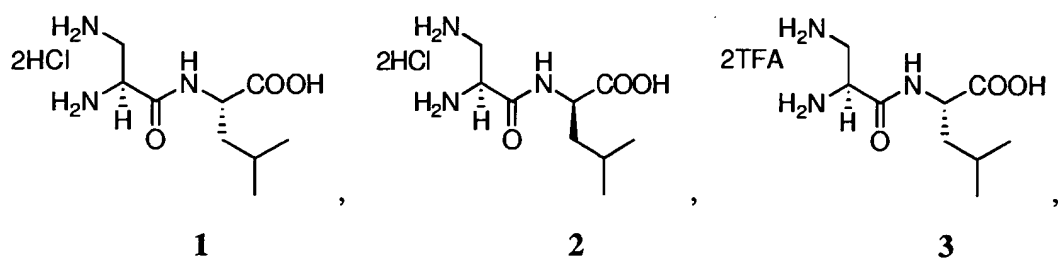
Pelo termo "grupo alquila em C_1-C_{12} ", entende-se no sentido da presente invenção qualquer grupo alquila de 1 a 12 átomos de carbonos, lineares ou ramificados. Em particular, pode-se tratar do grupo metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila, t-butila, n-pentila e n-hexila.

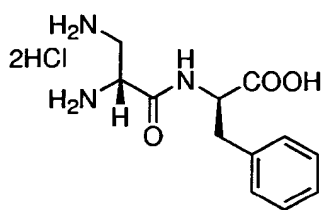
Pelo termo "alcóxi em C_1-C_{30} " entende-se qualquer radical-O-R, em que R é um radical alquila em C_1-C_{30} tal como aqui definido. Os exemplos de radicais alcóxi compreendem, mas não são limitados a metóxi, etóxi, isopropóxi e similares.

10 Vantajosamente, o composto de acordo com presente invenção é tal que $n = 0$.

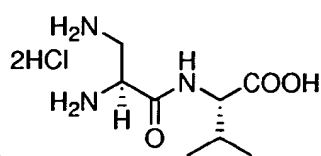
De modo vantajoso $R_2 = H$ ou COR_1 .

Em um modo de realização particular, o composto de acordo com presente invenção é escolhido dentre:

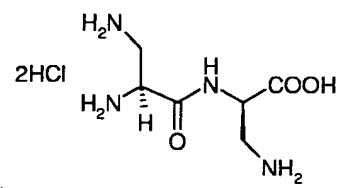




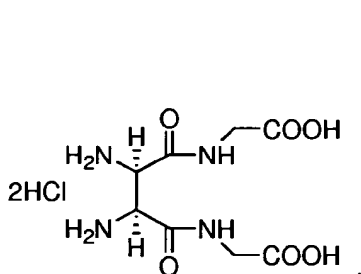
22



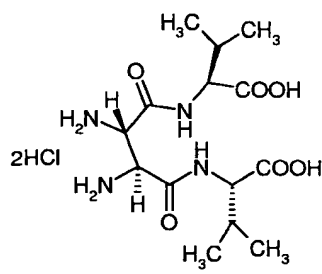
23



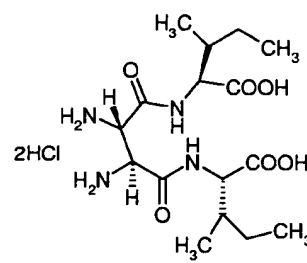
24



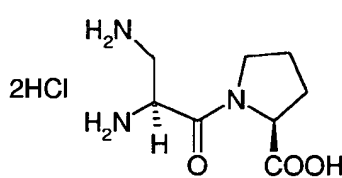
28



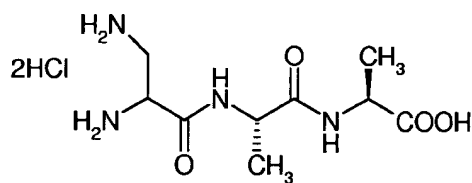
29



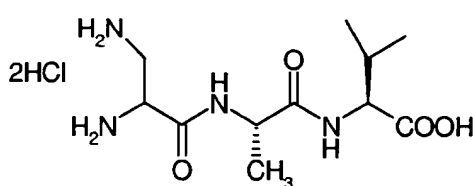
30



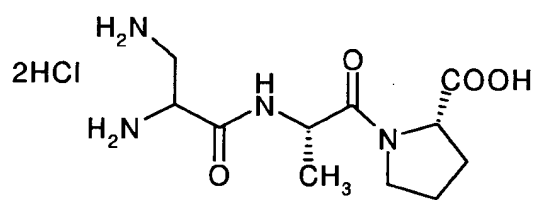
31



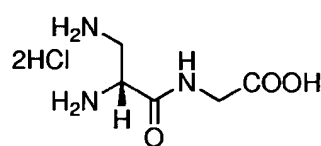
34



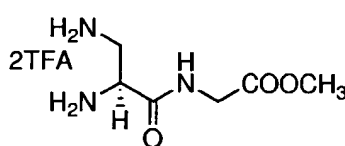
35



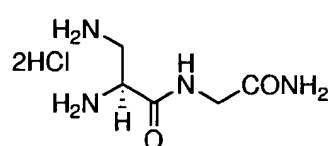
36



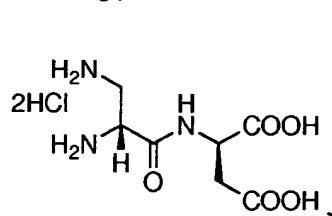
37



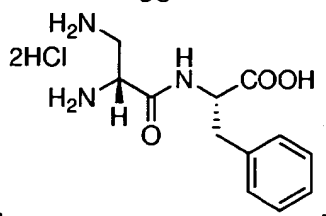
38



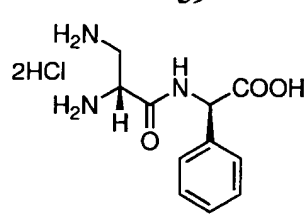
39



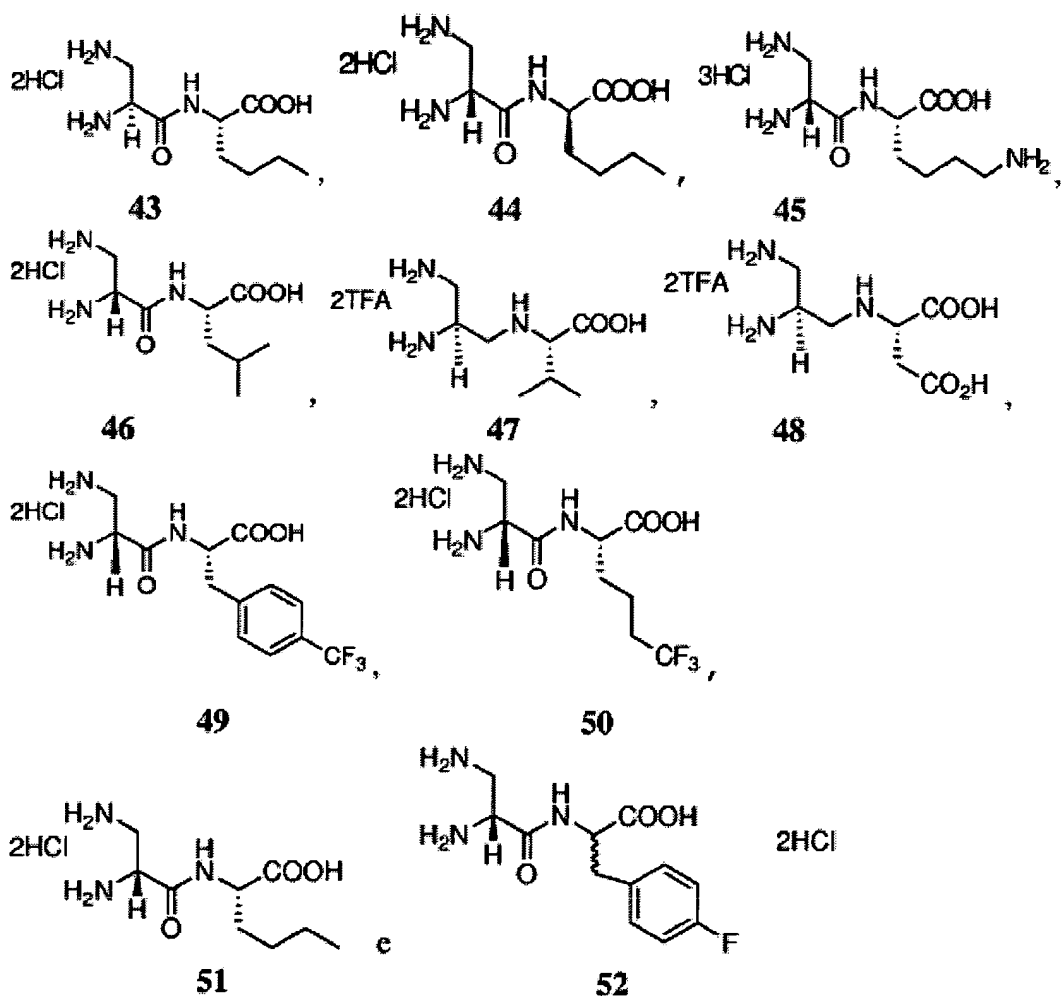
40



41



42

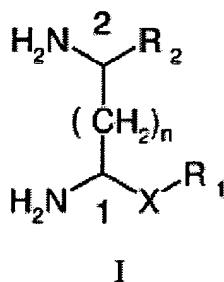


ou seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

A presente invenção refere-se, por outro lado, à utilização de um composto de acordo com presente invenção para impedir a alteração de proteínas nos alimentos. Os alimentos podem ser de origem animal ou vegetal. Os compostos de acordo com presente invenção são administrados em uma quantidade eficaz nos alimentos a fim de prevenir a alteração e a degradação das proteínas contidas nestes alimentos. Isto permite aumentar a duração do consumo e do armazenamento dos alimentos e conservar suas qualidades nutricionais e organolépticas.

Além disso, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica ou cosmética compreendendo um composto de acordo com presente invenção e um excipiente farmacologicamente ou cosmeticamente aceitável.

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral
I seguinte



em que:

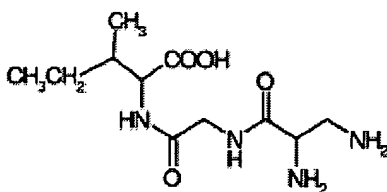
X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ ou CHOH , R_1 representa um
5 aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de
halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0$, 1
ou 2

ou X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, CHOH , R_1 representa um
10 peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente
substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou
por um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0$ ou 1

ou XR_1 representando PO_3H ou SO_3H e $n = 0$, 1 ou 2;

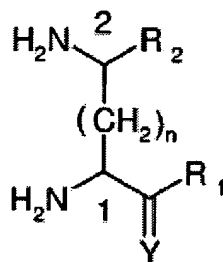
R_2 representa H, XR_1 , um grupo alquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ um grupo
aralquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas
15 podendo ser substituídos por uma amina NH_2 , um grupo carboxílico COOH ,
um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários
grupos CF_3 ;

ou seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, isômeros,
enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas,
20 e com a exceção do composto



a título de medicamento.

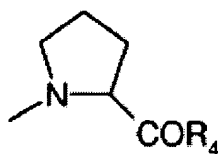
Vantajosamente, o composto de acordo com presente invenção a título de medicamento é representado pela fórmula geral II seguinte



II

em que:

R_1 representa $NH-R_3-(C=O)R_4$ ou



5 em que

R_3 representa

um grupo alquila em C_1-C_{12} , vantajosamente em C_1-C_6 , eventualmente substituído por um ou vários grupos escolhidos dentre um átomo de halogênio, vantajosamente flúor, um grupo $-CF_3$, fenila, fenol, -
10 $COOH$, amina ou fenila substituída por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

- um grupo fenila, eventualmente substituído por uma amina, um grupo OH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 e

15 R_4 representa OH , NH_2 , um alcóxi em C_1-C_3O , vantajosamente em C_1-C_{20} ;

R_2 representa H , COR_1 , ou um grupo alquila em C_1-C_6 eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

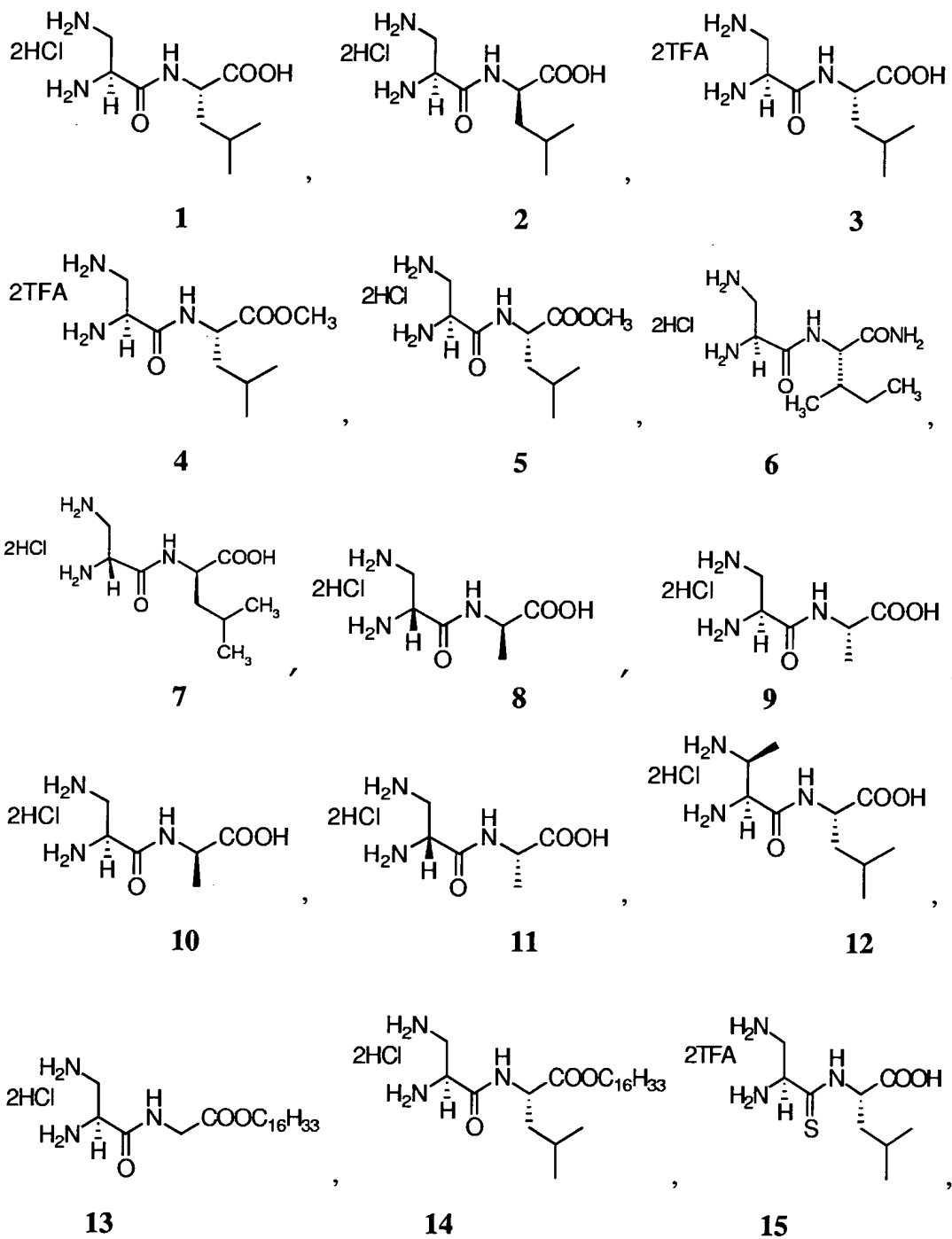
20 $n=0, 1$ ou 2 ;

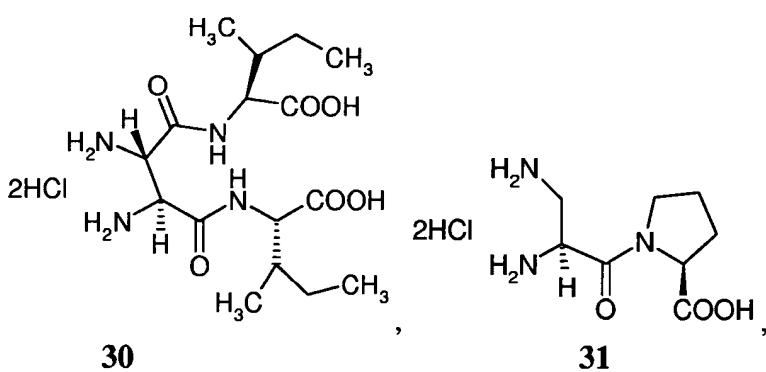
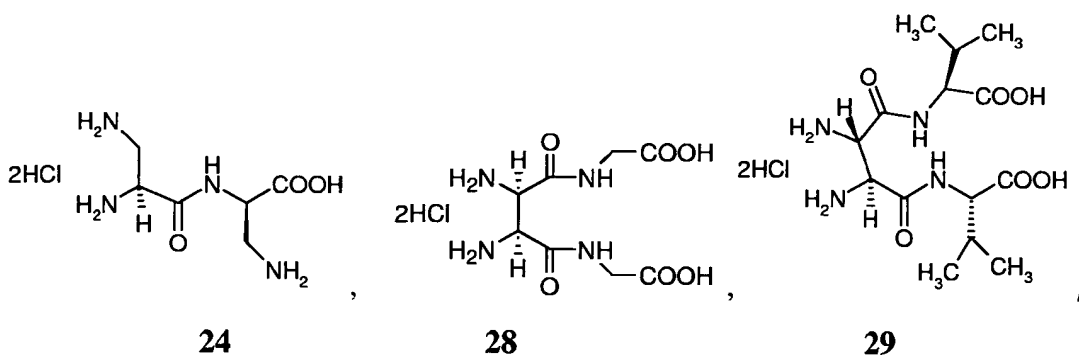
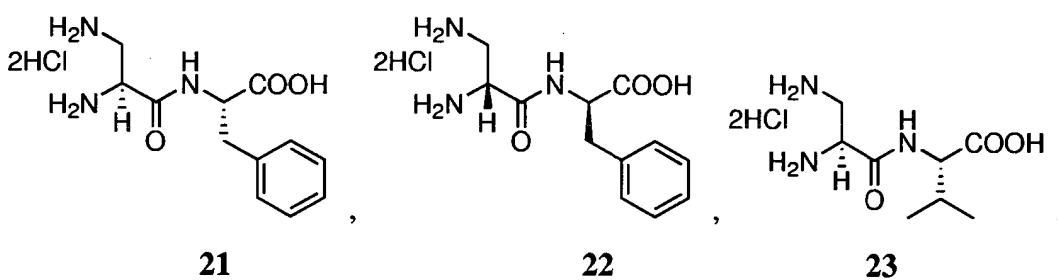
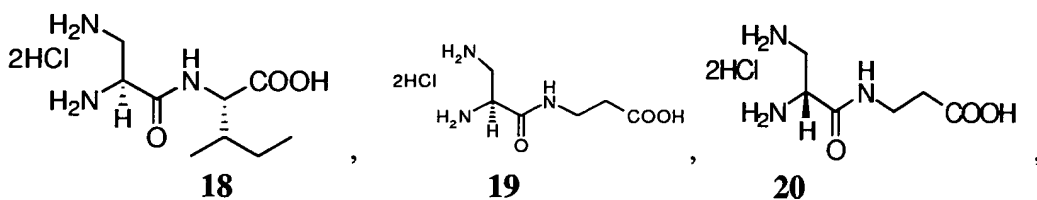
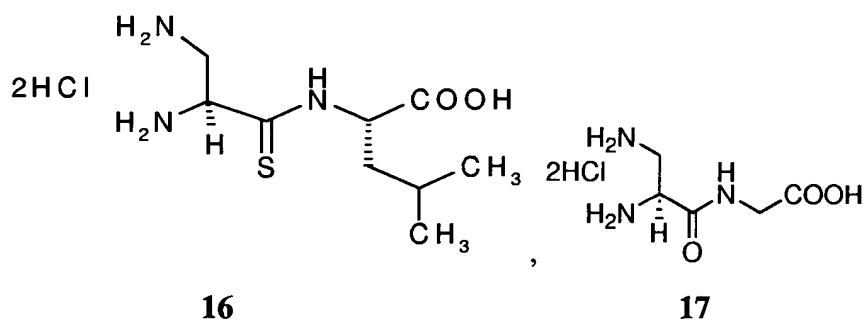
Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre,

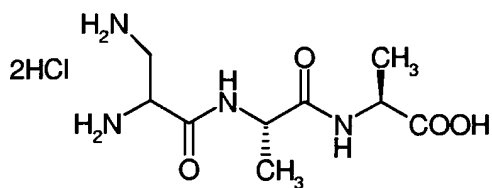
vantajosamente um átomo de oxigênio;

ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

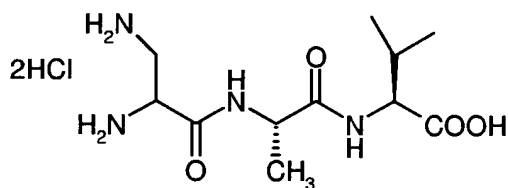
De modo vantajoso, ele é escolhido dentre



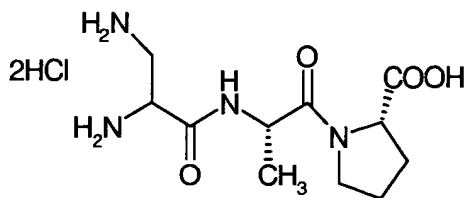




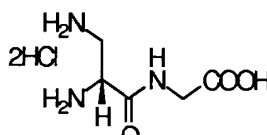
34



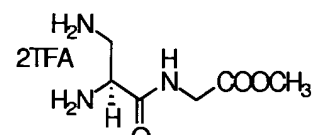
35



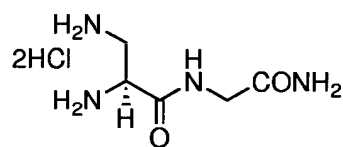
36



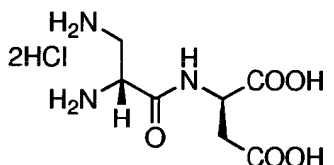
37



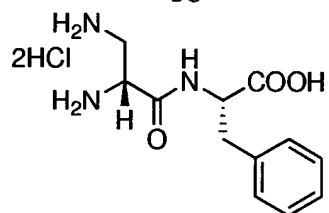
38



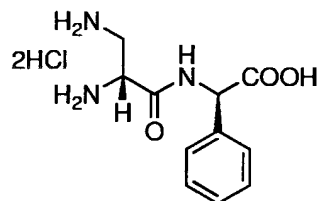
39



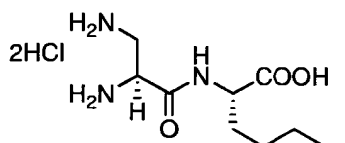
40



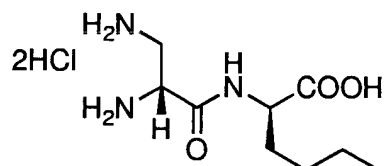
41



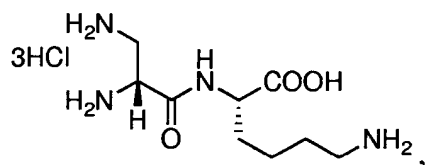
42



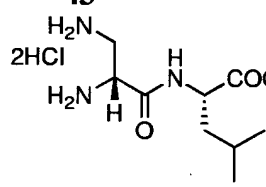
43



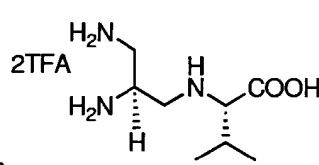
44



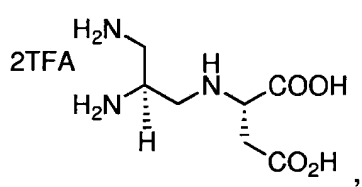
45



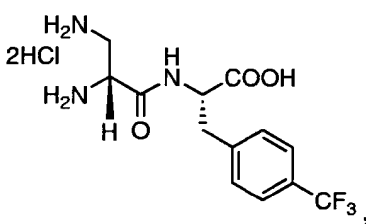
46



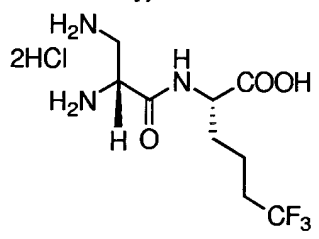
47



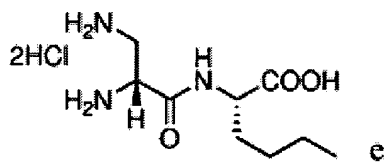
48



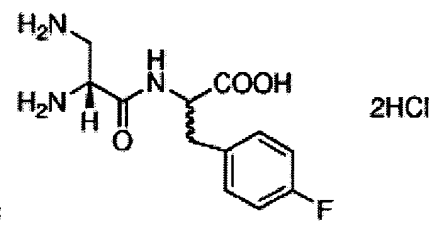
49



50



51



52

ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

Em um modo de realização particular, o medicamento de acordo com presente invenção é um captador de compostos carbonila reativos, vantajosamente um inibidor de formação de produtos de glicação avançada.

De modo vantajoso, o medicamento de acordo com presente invenção é destinado à prevenção e/ou ao tratamento de um estado ou de doenças devido à formação de produtos de glicação avançada ou à reticulação de proteínas, à prevenção e/ou ao tratamento dos efeitos deletérios do envelhecimento de um organismo, os referidos efeitos sendo a formação de produtos de glicação avançada ou a reticulação de proteínas, ou ao retardamento ou à parada da progressão junto a um paciente de complicações resultantes de diabetes, as referidas complicações resultando da formação de produtos de glicação avançada ou da reticulação de proteínas.

Vantajosamente, o medicamento de acordo com presente invenção é destinado a tratar, prevenir e/ou retardar a progressão junto a um paciente de doenças escolhidas dentre a poliartrite reumatóide, o mal de Alzheimer, a uremia, as doenças neurodegenerativas, a aterosclerose, as complicações micro e macrovasculares do diabetes dentre as quais a retinopatia diabética e a insuficiência renal devido à nefropatia diabética, as micro e macroangiopatias, a catarata, a amiloidose associada à diálise ou ao mal de Alzheimer, o mal de Parkinson, as gengivites, as cáries, os problemas buco-dentários, a úlcera diabética, a insuficiência renal crônica, a diálise renal crônica, as doenças inflamatórias, os distúrbios de reumatismo ligados à idade e à porfiria e para tratar os cânceres em estado precoce.

De modo ainda mais vantajoso, o medicamento de acordo com presente invenção é destinado a uma administração por via oral.

A presente invenção refere-se, além disso, à utilização de um

composto de fórmula geral I ou II tais como definidos acima para a preparação de um medicamento captador de compostos carbonila reativos, vantajosamente um inibidor de formação de produtos de glicação avançada e vantajosamente destinado à

5 - a prevenção e/ou ao tratamento de um estado ou de doenças devido à formação de produtos de glicação avançada ou à reticulação de proteínas, à prevenção e/ou ao tratamento dos efeitos deletérios do envelhecimento de um organismo, os referidos efeitos sendo a formação de produtos de glicação avançada ou a reticulação de proteínas, ou ao
10 retardamento ou à parada da progressão junto a um paciente de complicações resultantes de diabetes, as referidas complicações resultando da formação de produtos de glicação avançada ou da reticulação de proteínas;

 - tratar, prevenir e/ou retardar a progressão junto a um paciente de doenças escolhidas dentre a poliartrite reumatóide, o mal de Alzheimer, a
15 uremia, as doenças neurodegenerativas, a aterosclerose, as complicações micro e macrovasculares do diabetes, dentre as quais a retinopatia diabética e a insuficiência renal devido à nefropatia diabética, as micro e macroangiopatias, a catarata, a amiloidose associada à diálise ou ao mal de Alzheimer, o mal de Parkinson, as gengivites, as cáries, os problemas buco-
20 dentários, a úlcera diabética, a insuficiência renal crônica, a diálise renal crônica, as doenças inflamatórias, os distúrbios de reumatismo ligados à idade e à porfiria e para tratar os cânceres em estado precoce.

 A presente invenção refere-se, além disso, a um método de prevenção e/ou de tratamento de um estado ou de doenças devido à formação
25 de produtos de glicação avançada ou à reticulação de proteínas, de prevenção e/ou tratamento dos efeitos deletérios do envelhecimento de um organismo, os referidos efeitos sendo a formação de produtos de glicação avançada ou a reticulação de proteínas, de retardamento ou de parada da progressão junto a um paciente de complicações resultantes de diabetes, as referidas

complicações resultando da formação de produtos de glicação avançada ou da reticulação de proteínas, para o tratamento, prevenção e/ou retardamento da progressão junto a um paciente de doenças escolhidas dentre a poliartrite reumatóide, o mal de Alzheimer, a uremia, as doenças neurodegenerativas, a aterosclerose, as complicações micro e macrovasculares do diabetes, dentre as 5 quais a retinopatia diabética e a insuficiência renal devido à nefropatia diabética, as micro e macroangiopatias, a catarata, a amiloidose associada à diálise ou ao mal de Alzheimer, o mal de Parkinson, as gengivites, as cáries, os problemas buco-dentários, a úlcera diabética, a insuficiência renal crônica, 10 a diálise renal crônica, as doenças inflamatórias, os distúrbios de reumatismo ligados à idade e à porfiria, e para tratar os cânceres em estado precoce, o referido método compreendendo a administração a um paciente tendo necessidade de um tal tratamento de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I ou II de acordo com presente invenção e tais como 15 definidos acima.

A presente invenção refere-se, portanto, a um medicamento ou uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com presente invenção.

Estas composições ou medicamentos podem ser formulados 20 para a administração aos mamíferos, aí compreendendo o homem. A posologia varia de acordo com o tratamento e de acordo com a afecção em questão. Estas composições ou medicamentos são realizados de modo a poder ser administrados pela via digestiva ou parenteral.

Nas composições farmacêuticas ou medicamentos da presente 25 invenção para a administração oral, sublingual, sub-cutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local ou retal, o ingrediente ativo pode ser administrado sob formas unitárias de administração, em mistura com suportes farmacêuticos clássicos, aos animais ou aos seres humanos. As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral

tais como os comprimidos, as cápsulas duras de gelatina, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual e bucal, e as formas de administração sub-cutânea, intramuscular, intravenosa, intranasal ou intra-ocular e as formas de administração retal.

5 Quando se prepara uma composição ou um medicamento sólido sob forma de comprimidos, mistura-se o ingrediente ativo principal com um veículo farmacêutico, tal como a gelatina, o amido, a lactose, o estearato de magnésio, o talco, a goma arábica ou análogos. Pode-se revestir os comprimidos de sacarose ou outros materiais apropriados ou ainda pode-se
10 tratar os mesmo de tal modo que eles tenham uma atividade prolongada ou retardada e que eles liberem, de modo contínuo, uma quantidade predeterminada de princípio ativo.

Obtém-se uma preparação em cápsulas de gelatina misturando-se o ingrediente ativo com um diluente e despejando a mistura obtida nas
15 cápsulas de gelatina moles ou duras. Uma preparação sob forma de xarope ou de elixir pode conter o ingrediente ativo em conjunto com um edulcorante, um anti-séptico, assim como um agente aromatizante e um colorante apropriado.

Os pós ou grânulos dispersíveis na água podem conter o
20 ingrediente ativo em mistura com agentes de dispersão ou agentes umectantes, ou agentes de colocação em suspensão, do mesmo modo como corretores de sabor ou edulcorantes.

Para uma administração retal, recorre-se a supositórios que são preparados com ligantes com fusão em temperatura retal, por exemplo
25 manteiga de cacau ou polietileno glicóis.

Para uma administração parenteral, intranasal ou intra-ocular, usa-se as suspensões aquosas, soluções salinas isotônicas ou soluções estéreis e injetáveis que contém os agentes de dispersão e/ou agentes umectantes farmacologicamente compatíveis.

O principio ativo pode ser formulado igualmente sob forma de microcápsulas, eventualmente com um ou vários suporte aditivos.

O principio ativo pode igualmente ser administrado por via tópica.

5 A presente invenção refere-se, por outro lado, à utilização cosmética de um composto de acordo com presente invenção como um ativo anti- envelhecimento e reestruturante da epiderme e da derme papilar e/ou como um ativo anti-rugas.

10 Os compostos de acordo com presente invenção tem um efeito tensor sobre a pele. Eles podem ser administrados por via oral ou tópica.

As composições cosméticas ou farmacêuticas de acordo com presente invenção podem ser formuladas para uma administração por via tópica. Elas poderão se apresentar sob as formas que são comumente conhecidas para este tipo de administração, isto é, notadamente as loções, as
15 espumas, os géis, as dispersões, as pulverizações, os xampus, os soros, as máscaras, os leites corporais ou os cremes por exemplo, com excipientes permitindo notadamente uma penetração cutânea a fim de melhorar as propriedades e a acessibilidade do principio ativo. As formas podem ser de veículo monofásico constituídas de um gel neutro de hidroxipropilcelulose ou
20 de um gel carregado formado de carboximetilcelulose de sódio. Pode-se igualmente preparar cremes, formados com veículo bifásico, comportando uma fase hidrofílica dispersa em uma fase lipofílica.

Estas composições ou medicamentos contém geralmente, além da composição de acordo com presente invenção, um meio fisiologicamente
25 aceitável, em geral à base de água ou solvente, por exemplo álcoois, éteres, ou glicóis. Eles podem igualmente conter um excipiente cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitável. Estes excipientes podem ser escolhidos dentre os compostos apresentando uma boa compatibilidade com este principio ativo. Trata-se, por exemplo, de polímeros hidrossolúveis de tipo polímero

natural, tais como os polissacarídeos (goma de xântano, goma de caroba, peptina. ..) ou polipeptídeos, derivados celulósicos do tipo metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil-metilcelulose ou ainda polímeros sintéticos, polaxâmeros, carbômeros, PVA ou PVP.

5 Por fim, está de acordo com o conhecimento do versado na arte acrescentar, nesta composição cosmética ou farmacêutica, diversos excipientes tipo co-solvente como o etanol, o glicerol, o álcool benzílico, umectantes (glicerol), agentes facilitando a difusão (transcurool, uréia) ou ainda conservantes anti-bacterianos (p-hidroxibenzoato de metila a 0,15%).

10 Ela pode igualmente conter agentes tensoativos, agentes estabilizantes, emulsificantes, espessantes, outros princípios ativos conduzindo a um efeito complementar ou eventualmente sinérgico, oligo-elementos, óleos essenciais, perfumes, colorantes, colágeno, filtros químicos ou minerais, agentes hidratantes ou águas termais.

15 A presente invenção refere-se igualmente a um processo de tratamento cosmético do envelhecimento da pele pela aplicação de uma composição compreendendo um composto de acordo com presente invenção.

As abreviaturas usadas no quadro do presente pedido são as seguintes: DAPA = ácido 2,3-diaminopropiônico, DABA = ácido 2,3-
20 diaminobutílico (salvo especificação em contrário) ou ácido 2,4-diaminobutílico, DASA = ácido diaminossuccínico, EDC = cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, Boc = t- butoxicarbonila, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahydrofurano.

25 A presente invenção será melhor compreendida com referência às figuras em que:

A figura 1 representa os efeitos comparativos dos captadores de dicarbonila sob a forma de dicloridrato de acordo com presente invenção e a comparação com o DAPA sobre a modificação da insulina (Ins) pelo

metilglioxal (MG). A porcentagem de insulina é indicada a partir das incubações com metilglioxal em presença ou em ausência de captadores de dicarbonila. Incuba-se a insulina (0,034 mM) in vitro em um tampão fosfato 10 mM, pH 7,45 (contendo NaCl 0,5 M) com metilglioxal (3,4 mM) em
5 presença de captadores de dicarbonila (4,08 mM) durante 21 horas à 37 °C. Mede-se a concentração em insulina por CLHP (mesmas condições que na figura 3).

A figura 2 representa os efeitos comparativos de captadores de dicarbonila conhecidos na arte anterior sobre a modificação da insulina pelo
10 metilglioxal. As condições experimentais são idênticas às descritas na figura 1. Os compostos marcados com * são usados sob a forma de cloridrato.

A figura 3 representa os resultados obtidos por CLHP de dois compostos de acordo com a presente invenção o L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) e o L-DAPA-L-Val (exemplo 23) sobre as modificações da insulina induzidas
15 pelo metilglioxal. Observa-se que estas modificações são impedidas. As condições de CLHP são as seguintes: coluna C- 18, Symmetry 300 (4,6 x 250 mm), volume de injeção 100 µL de mistura reacional; vazão 1 mL/min; temperatura 40°C; solvente A: H₂O + TFA 0,1 %; solvente B: CH₃CN/H₂O 60/40 + TFA 0,1 %; gradiente linear de 50 % de B à 55 % de B em 15
20 minutos; detecção: UV à 215 nm: PDA (cromatogramas extraídos a 220 nm).

A figura 4 representa os resultados obtidos por CLHP de dois compostos de acordo com presente invenção o L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) e o L-DAPA-L-Val (exemplo 23) sobre as modificações da somatostatina-14 induzidas pelo metilglioxal. As condições de CLHP são as seguinte: coluna
25 C- 18, Symmetry 300 (4,6 x 250 mm), volume de injeção 100 µL de mistura reacional; vazão 1 mL/min; solvente A: H₂O + TFA 0,1 %; solvente B: CH₃CN/H₂O 80/20 + TFA 0,1 %; gradiente linear: de 20 % de B à 60 % de B em 15 minutos e em isocrático de 60 % de B durante 10 minutos; temperatura ambiente; detecção: PDA (cromatogramas extraídos a 215 nm). Os compostos

de acordo com presente invenção impedem as modificações induzidas pelo metilglioxal.

Nesta figura, (a) representa os resultados da somatostatina-14 sozinha; (b) representa os resultados da somatostatina-14 + metilglioxal; (c) representa os resultados da somatostatina-14 + metilglioxal + L-DAPA-L-Val (exemplo 23) e (d) representa os resultados da somatostatina-14 + metilglioxal + L-DAPA- L-Leu (exemplo 1). Para obter estes resultados, incubava-se a somatostatina-14 (0,03 mM) in vitro em um tampão fosfato 10 mM, pH 7,45 contendo NaCl 0,1 M com ou sem (a) metilglioxal (3,6 mM) em presença ((c) e (d)) ou em ausência (b) de compostos de acordo com presente invenção (4,3 mM) durante 24 horas à 37 °C.

A figura 5 representa os resultados obtidos por CLHP de três compostos de acordo com presente invenção L-DAPA-L-Ile (exemplo 18), L-DAPA-L-Val (exemplo 23) e L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) sobre as modificações da RNASE A induzidas pelo metilglioxal. As condições de CLHP são as seguintes: coluna C- 18, Symmetry 300 (4,6 x 250 mm), volume de injeção 100 µL de mistura reacional diluída a 1/10; vazão 1 mL/min; temperatura 40 °C; solvente A: H₂O + TFA 0,1 %; solvente B: CH₃CN/H₂O 60/40 + TFA 0,1 %; gradiente linear de 20 % de B à 80 % de B em 20 minutos; detecção: UV à 215 nm: PDA (cromatogramas extraídos a 215 nm). Os compostos de acordo com presente invenção impedem as modificações da RNASE A. Nesta figura: (a) representa os resultados da RNASE A; (b) representa os resultados da RNASE A + metilglioxal; (c) representa os resultados da RNASE A + metilglioxal + L-DAP A-L-Ile (exemplo 18); (d) representa os resultados da RNASE A + metilglioxal + L-DAPA-L-Val (exemplo 23); (e) representa os resultados da RNASE A + metilglioxal + L-DAPA-L-Leu (exemplo 1). Para obter estes resultados, incubou-se a RNASE A (0,08 mM) in vitro em um tampão fosfato 100 mM, pH 7,45 com ou sem (a) o metilglioxal (32 mM) em presença ((c), (d) e (e)) ou em ausência (b) de

compostos de acordo com a presente invenção (38 mM) durante 21 horas à 37 °C.

As figuras 6 e 7 representam a crescimento das células endoteliais EA em presença de compostos de acordo com presente invenção e de compostos de acordo com a arte anterior, em particular a aminoguanidina (AG) e o ácido diaminopropiônico (DAPA), em presença ou em ausência de metilglioxal (MG).

O método geral de fabricação dos compostos de acordo com presente invenção compreende a etapa (a) ou as etapas (a) e (b) ou (a), (b) e (c) ou (a) e (d) ou (a), (d) e (e) seguintes:

-a) copulação de um éster alquílico de aminoácido ou de peptídeo sobre um diaminoácido (por exemplo, DAPA, DABA, DASA ou Orn, Lys de acordo com valor de n) N-protetido em um solvente orgânico, vantajosamente o diclorometano, vantajosamente usando reativos formando um éster ativo por exemplo, EDC e HOBt, de modo vantajoso sob agitação a temperatura ambiente;

-b) hidrólise alcalina do éster alquílico obtido na etapa (a), vantajosamente com LiOH, vantajosamente em solvente THF/MeOH/H₂O, MeOH/H₂O ou H₂O, depois acidulação, vantajosamente com uma solução aquosa de KHSO₄, à pH 5 para obter o ácido puro;

-c) desproteção dos grupos N-protetores do ácido obtido na etapa (b) vantajosamente com 3M HCl-dioxano (ou THF) e eliminação dos componentes voláteis;

d) preparação das tioamidas por adição do reativo de Lawesson ao peptídeo obtido na etapa (a), vantajosamente sob atmosfera inerte, e aquecimento, vantajosamente à 80 °C durante 2 horas;

-e) desproteção das tioamidas com proteção di-Boc, *terc*-butil éster obtido na etapa (d) por adição de TFA em um solvente orgânico, vantajosamente o diclorometano, em temperatura baixa, vantajosamente 0 °C.

Em um modo de realização vantajoso, os compostos de acordo com presente invenção podem ser fabricados de acordo com o processo descrito abaixo, isto é, na realização da etapa (1), ou das etapas (1) e (2), ou etapas (1), (2) e (3) ou etapas (1) e (4) ou etapas (1), (4) e (5).

- 5 1. Reação de copulação dos ácidos carboxílicos N-protégidos e de éster alquílico de aminoácidos.

Adiciona-se, a uma solução de um diaminoácido (por exemplo, DAPA, DABA, DASA, Orn, Lys) (1,0 mmol) corretamente N-protégido (preferivelmente por um grupo Boc) e de um éster alquílico de aminoácido (1,1 mmoles) em diclorometano (5,0 mL), reativos formando um éster ativo ((por exemplo, EDC (1,2 mmoles) e HOBt (1,1 mmoles)) e agita-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante uma noite. Adiciona-se água e extrai-se a fase aquosa com EtOAc. Lava-se as camadas orgânicas combinadas com HCl 1 N, H₂O, NaHCO₃ saturado, salmoura, sucessivamente, e seca-se os mesmos sobre Na₂SO₄, depois filtrados. Faz-se evaporar o solvente sob pressão reduzida depois purifica-se o resíduo por cromatografia cintilante sobre coluna para obter o dipeptídeo.

10

15

2. Hidrólise alcalina do éster alquílico. Adiciona-se, a uma solução de éster alquílico (1,0 mmol) em THF/MeOH/H₂O ou MeOH/H₂O a temperatura ambiente, uma solução alcalino (preferivelmente LiOH (1,0 mmol)) depois agita-se a mistura reacional a temperatura ambiente até o desaparecimento da totalidade do éster de partida (cerca de uma noite). Acidula-se a mistura reacional com uma solução aquosa de KHSO₄ a pH 5, depois extrai-se a mesma com um solvente orgânico (preferivelmente CH₂Cl₂). Seca-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e leva-se a mesma a evaporar sob pressão reduzida para obter o ácido bruto que é utilizado diretamente na reação seguinte, sem purificação suplementar.

20

25

3. Desproteção dos grupos N-protetores.

Agita-se em temperatura ambiente, durante 3 a 9 horas, uma

solução de ácido dipeptídeo carboxílico N-protégido (1 mmol) em 3M HCl-dioxano (ou THF). Elimina-se os componentes voláteis por evaporação para obter o cloridrato dipeptídeo.

4. Preparação das tioamidas

5 Adiciona-se o reativo de Lawesson (1,1 mmol) em uma vez a uma solução do dipeptídeo abaixo mencionado (etapa 1) (2,0 mmoles) em tolueno (10 mL) a temperatura ambiente sob uma atmosfera de argônio. Agita-se a mistura reacional à 80 °C durante 2 horas. Elimina-se o solvente por evaporação sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia 10 sobre coluna de gel de sílica (CH₂Cl₂ depois CH₂Cl₂/Et₂O = 10/1) para obter a tioamida correspondente.

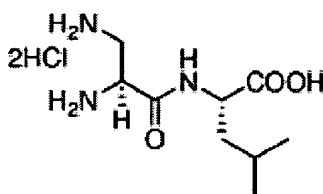
5. Desproteção das tioamidas com proteção di-Boc, *terc*-butil éster

15 Adiciona-se a uma solução do *terc*-butil éster de tioamida com proteção di- Boc (1 mmol) em diclorometano (5 mL) a 0 °C do TFA (5 mL) depois conserva-se a solução resultante a 0°C durante uma noite. Elimina-se os componentes voláteis por evaporação para obter o ditiopeptídeo sob a forma do sal do ácido trifluoroacético.

20 Os exemplos seguintes são dados a título indicativo não limitativo.

Os compostos seguintes de acordo com presente invenção foram preparados empregando o processo indicado acima.

Exemplo 1: L-DAPA-L-Leu.2HCl



1

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 4,37 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 13,9, 6,0 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 13,9,

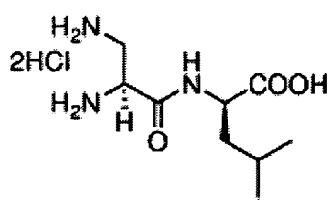
5,3 Hz, 1H), 1,64-1,49 (m, 3H), 0,78 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 176,6, 167,3, 53,0, 51,7, 41,4, 40,6, 26,1, 23,4, 21,5;

5 MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 218,1505;
encontrado: 218,1512. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 3,41$ (c 1,0, 6N HCl)

Exemplo 2: L-DAP A-D-Leu.2HCl



2

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 7,8$ (c 1,0 H_2O)

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{26} + 39,59$ (c 1,0, 6N HCl)

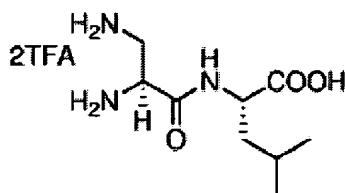
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,38 (dd, $J = 5,0, 6,7$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,60-3,43 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 3H), 0,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H);

15 RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 175,9, 166,0, 52,3, 50,7, 39,6, 39,1, 24,5, 22,0, 20,9;

MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 218,1505;
encontrado: 218,1552.

Exemplo 3: L-DAPA-L-Leu.2TFA



3

20 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 20$ (c 0,5, MeOH;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} + 1,13$ (c 1,0, 6N HCl)

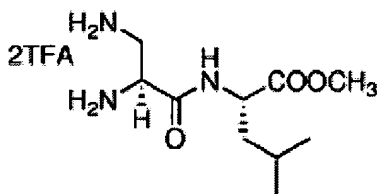
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,51-4,46 (m, 1H), 4,12 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H), 0,98 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) δ 176,6, 166,8, 52,6, 51,1, 40,3, 39,7, 25,1, 22,7, 21,1;

MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 218,1505; encontrado: 218,1512, calculado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ (M+Na) 240,1324; encontrado: 240,1364.

Exemplo 4: L-DAPA-L-LeuOMe.2TFA



4

$[\alpha]_D + 3,8$ (c 1,2, MeOH);

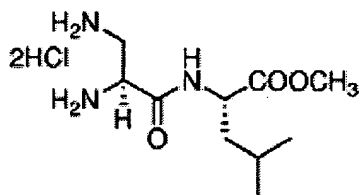
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,55 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,42 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,81-1,61 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) δ 175,0, 167,4, 53,4, 52,8, 51,9, 41,3, 40,9, 25,9, 23,3, 21,6;

MS (ESI) m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 254 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 232-1661; encontrado: 232,1660.

Exemplo 5: L-DAPA-L-LeuOMe.2HCl



5

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,46 (dd, $J = 7,7, 5,6$ Hz, 1H),

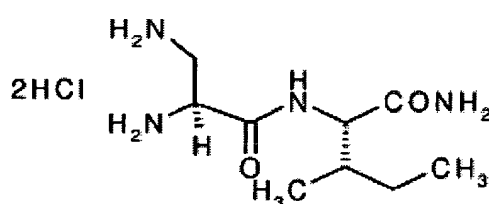
4,44 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,75-1,55 (m, 3H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 175,0, 167,1, 53,4, 52,9, 51,8, 41,4, 40,8, 26,0, 23,3, 21,6;

5 MS (ESI) m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SMHR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 232,1661; encontrado: 232,1660.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +6,2$ (c 0,7, MeOH)

Exemplo 6: L-DAPA-L-IleNH₁-ZHCl



6

$[\alpha]_{\text{D}} + 25$ (c 0,5, MeOH);

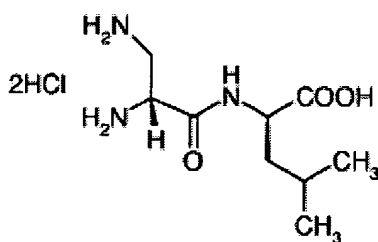
10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,59 (dd, $J = 7,0, 5,5$ Hz, 1H), 4,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 13,4, 5,5$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 13,4, 7,2$ Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 1H), 1,05 (d; $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H);

15 RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) δ 176,3, 167,6, 60,6, 51,3, 41,2, 37,8, 25,5, 16,3, 12,0;

MS (ESI) m/z 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 239 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) 217,1665; encontrado: 217,1674, calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{Na}$ (M+Na) 239,1484; encontrado: 239,1499.

20 Exemplo 7: D-DAPA-D-Leu-2HCl



7

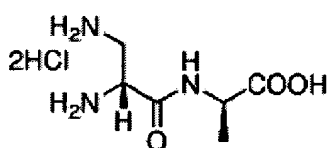
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,38-4,31 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 2H), 1,62-1,50 (m, 3H), 0,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

$[\alpha]_{\text{D}} -11,7$ (c 1,0, H_2O)

MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

5 SMHR 218,1505 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H);
encontrado 218,1537

Exemplo 8: D-DAP A-D-Ala.2HCl



8

$[\alpha]_{\text{D}} -21,9$ (c 1,0, MeOH);

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -6,15$ (c 1,0, 6N HCl)

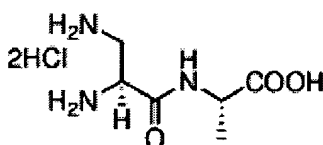
10 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,53 (q, $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,50 (d, $J = 7,4$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 176,7, 166,5, 51,2, 49,9, 40,3, 16,6;

MS (ESI) m/z YI 6 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

15 Análise calculada para $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$: C, 29,05; H₅ 6,09; N, 16,94; Cl, 28,58; encontrado: C, 28,67; H, 6,24; N, 16,67; Cl, 27,64.

Exemplo 9: L-DAPA-L-Ala.2HCl



9

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,51 (q, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H);

20 RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 176,8, 166,5, 51,2, 49,9, 40,3, 16,6;

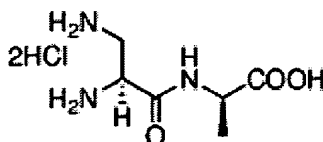
MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$, (M+H) 176,1035;

encontrado: 176,1037.

$$[\alpha]_D^{26} +7,83 \text{ (c 1,0, 6N HCl)}$$

Exemplo 10: L-DAPA-D- Ala.2HCl



10

5 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,33-4,24 (m, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 1,41 (d,

$J = 7,4 \text{ Hz}$, 3H);

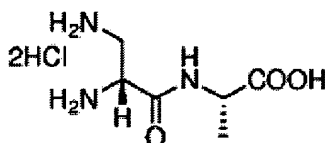
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 176,0, 166,0, 50,9, 49,5, 39,8, 16,3;

MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

10 SMHR calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 176,1035; encontrado: 176,1044.

$$[\alpha]_D^{26} +64,56 \text{ (c 1,0, 6N HCl)}$$

Exemplo 11: D-DAPA-L- Ala.2HCl



11

15 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,49-4,41 (m, 2H), 3,68-3,54 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) 176,4, 166,3, 51,3, 49,8, 40,1, 16,6;

MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 176, 1035;

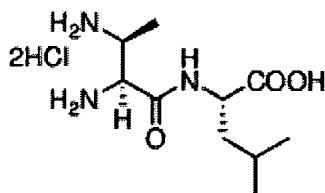
encontrado:

20 176,1043.

$$[\alpha]_D^{26} -60,9 \text{ (c 1,0, 6N HCl)}$$

Exemplo 12: (2S,3S)-DABA-L-Leu.2HCl

42



12

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 3,87 (dq, $J = 4,2, 7,2$ Hz, 1H), 1,58-1,56 (m, 3H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) 175,9, 165,6, 54,4, 52,0, 47,9, 39,0, 24,3, 22,0, 20,5, 14,0;

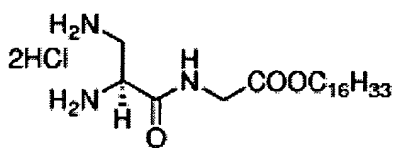
MS (ESI) m/z 232 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 232,1661; encontrado: 232,1663.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +9,6$ (c 0,2, H_2O)

10

Exemplo 13: L-DAPA -Gly-OC $_{16}\text{H}_{33}$.2HCl



13

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,44 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,17, 4,07 (AB q, $J = 17,8$ Hz, 2H), 3,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 26 H), 0,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 171,6, 167,5, 67,0, 51,9, 42,3, 41,2, 33,1, 30,8, 30,7, 30,5, 30,4, 29,7;

15

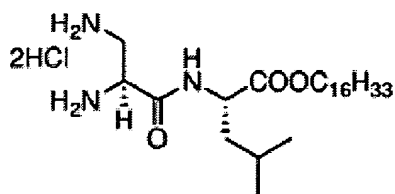
MS (ESI) m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 386,3383; encontrado: 386,3352.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -5,98$ (c 0,5, MeOH)

20

Exemplo 14 - L-DAPA-L-Leu-OC $_{16}\text{H}_{33}$. 2HCl



14

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,34-4,28 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 1,61-1,39 (m, 5H), 1,16-1,05 (m, 26H), 0,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,72 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,66 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H);

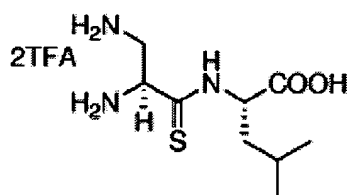
RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 174,6, 167,2, 67,2, 53,0, 51,8, 41,4, 40,9, 33,2, 30,9, 30,6, 30,6, 30,6, 30,4, 29,7, 27,0, 26,1, 23,8, 23,4, 21,8, 14,6; MS (ESI) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{52}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 442,4009; encontrado: 441,3983.

$[\alpha]_D^{26} +13,1$ (c 2,0, MeOH)

10

Exemplo 15: L-DAPA-L-(S)-Leu.2TFA



15

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,79 (dd, $J = 9,3, 5,4$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 13,8, 5,8$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 13,8, 6,6$ Hz, 1H), 1,79-1,53 (m, 3H), 0,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) δ 194,5, 174,9, 58,0, 54,6, 41,5, 38,8, 24,7, 22,0, 20,7;

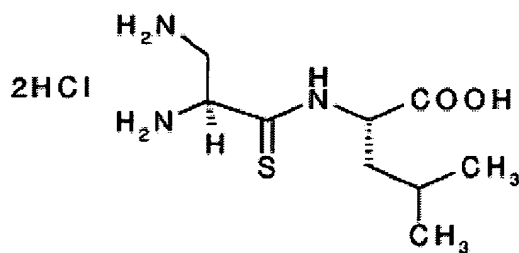
MS(ESI) m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR 234,1276 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$; encontrado: 234,1306.

$[\alpha]_D^{26} +60,6$ (c 2,5, MeOH)

20

Exemplo 16: L-DAPA-L-(S) Leu.2HCl



16

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,80 (dd, $J = 9,6, 4,9$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,52-3,39 (m, 2H), 1,81-1,58 (m, 3H), 0,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,78 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H);

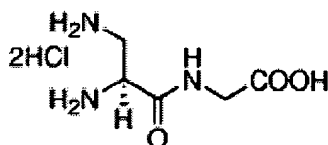
RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) δ 194,5, 174,8, 57,9, 54,6, 41,5, 38,8, 24,7, 22,0, 20,7;

MS(ESI) m/z 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR 234,1276 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$; encontrado: 234,1306.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +90,6$ (c 1,0, MeOH)

Exemplo 17: L-DAPA-Gly-2HCl



17

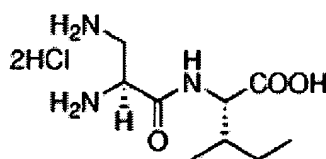
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,54 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 173,1, 166,5, 50,5, 41,6, 39,5;

MS (ESI) m/z 162 $[\text{M}+\text{H}]^+$

SMHR calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ (MH-H) 162,0879; encontrado: 162,0864. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +28$ (c 1,8, H_2O)

Exemplo 18: L-DAPA-L-Ile 2HCl



18

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 4,46 (d, J

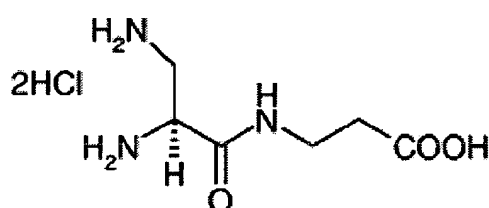
= 4,9 Hz, 1H); 3,60 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H); 2,05 (m, 1H); 1,45 (m, 1H); 1,27 (m, 1H); 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) δ 175,5, 166,8, 58,8, 51,1, 40,3, 37,0, 25,3, 15,7, 11,6;

5 MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]$, 240 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

SMHR 218,1505 calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$; encontrado: 218,1537. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +22,4$ (c 1,2, H_2O)

Exemplo 19: L-DAPA- -Ala-2 HCl



19

10 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,54 (m, - 4H); 2,64 (m, 2H);

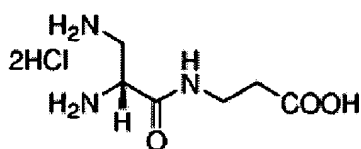
RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) δ 174,0, 166,6, 52,1, 41,1, 36,9, 34,2;

MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

15 SMHR calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 176,1035; encontrado: 176,1068;

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +3,8$ (c 0,5, H_2O)

Exemplo 20: D-DAPA- -Ala-2HCl

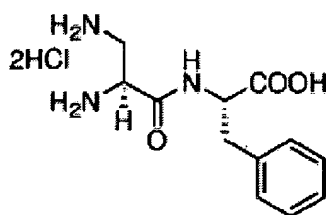


20

20 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,40 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,54 (m, 4H); 2,64 (m, 2H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) δ 174,0, 166,6, 52,1, 41,1, 36,9, 34,2;

MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Exemplo 21: L-DAPA-L-Phe 2HCl

21

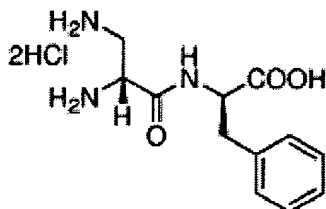
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 7,32 (m, 5H); 4,79 (dd, $J = 9,9$, 4,4 Hz, 1H); 4,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 3,61 (dd, $J = 13,9$, 6,1 Hz, 1H); 3,51 (dd, $J = 13,9$, 5,7 Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 14,2$, 3,4 Hz, 1H); 3,08 (dd, $J = 14,2$, 9,9 Hz, 1H);

RMN ^{13}C , (62,5 MHz, CD_3OD) δ 175,1, 167,2, 138,2, 130,3, 129,7, 128,1, 68,2, 56,2, 51,7, 41,3, 37,5;

MS (ESI) m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

SMHR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 252,1348;
10 encontrado: 252,1341.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +41,8$ (c 1,0, H_2O)

Exemplo 22: D-DAPA-D-Phe 2HCl

22

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 7,32 (m, 5H); 4,79 (dd, $J = 9,9$, 4,4 Hz, 1H); 4,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H); 3,61 (dd, $J = 13,9$, 6,1 Hz, 1H); 3,51 (dd, $J = 13,9$, 5,7 Hz, 1H); 3,35 (dd, $J = 14,2$, 3,4 Hz, 1H); 3,08 (dd, $J = 14,2$, 9,9 Hz, 1H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) δ 175,1, 167,2, 138,2 130,3, 129,7, 128,1, 68,2, 56,2, 51,7, 41,3, 37,5;

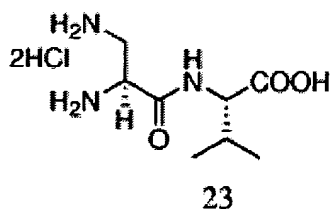
MS (ESI) m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

SMHR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 252,1348;

encontrado: 252,1349.

$[\alpha]_D^{26} -38,0$ (c 1,9, H₂O)

Exemplo 23: L-DAPA-L-Val 2HCl



5 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 4,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H); 4,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 3,60 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H); 2,29 (m, 1H); 0,97 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H);

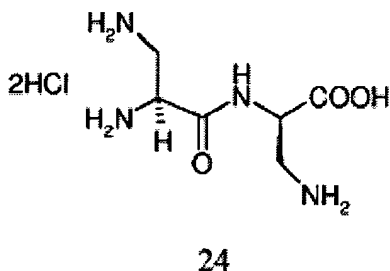
RMN ¹³C (62,5 MHz, D₂O) δ 175,5, 166,9, 59,5, 51,1, 40,3, 30,4, 19,0, 17,6;

MS (ESI) *m/z* 204 [M+H]⁺;

10 SMHR 204,1348 calculado para C₈H₁₈N₃O₃; encontrado 204,1365.

$[\alpha]_D^{26} +22,2$ (c 2,0, H₂O)

Exemplo 24: L-DAPA-D-DAPA-3HCl



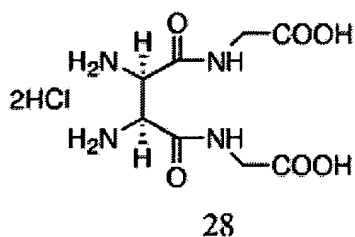
15 RMN ¹H (300 MHz, D₂O) 4,60 (m, 1H); 4,55 (dd, *J* = 6,5, 4,9 Hz, 1H); 3,65 (m, 3H); 3,45 (dd, *J* = 13,5, 7,7 Hz, 1H);

RMN ¹³C (62,5 MHz, D₂O) δ 171,6, 167,6, 51,8, 51,5, 40,2, 40,1;

MS (ESI) *m/z* 191 [M+H]⁺;

20 SMHR 191,1144 calculado para C₆H₅N₄O₃; encontrado 191,1146.

$[\alpha]_D^{26} -43,4$ (c, 0,4, H₂O)

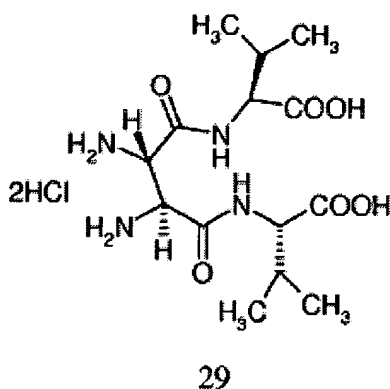
Exemplo 28: (2S,3R)- DASA-1-Gly-4-Gly.2HCl

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,61 (s, 1H); 4,43 (s, 1H); 4,06, 4,04 (2s, 4H); RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) δ 172,9, 172,7, 52,7, 42,5;

MS (ESI) m/z 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 285 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

5 SMHR 263,0992 calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_6$; encontrado 263,0970.

$[\alpha]_D^{26}$ -2,2 (c 1,5, H_2O)

Exemplo 29: (2S,3S)-DASA-1-L-Val-4-L-Val.2HCl

10 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,78 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 4,35 (m, 1H), 4,21 (m, 1H); 2,12 (m, 2H); 0,85 (m, 12H);

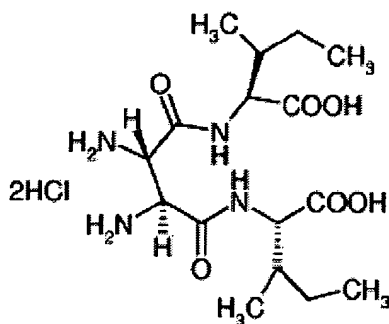
RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) 175,7, 174,8, 59,2, 59,0, 52,8, 52,3, 30,0, 29,7, 18,4, 18,3, 17,2, 16,9.

MS (ESI) m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 369 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

15 SMHR 369,1750 calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$; encontrado: 369,1760.

$[\alpha]_D^{26}$ -38,8 (c 0,5, H_2O).

Exemplo 30: (2S-3S) DASA-1-L-Ile-4-L-Ile.2HCl



30

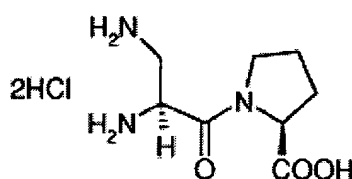
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,78 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 1,75 (m, 6H); 0,85 (m, 12H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) 173,9, 173,1, 164,9, 163,7, 56,3, 54,8, 52,0, 51,8, 39,4, 24,5, 24,4, 22,5, 22,2, 20,5;

5 MS (ESI) m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 397 $[\text{M}+\text{Na}]^+$;

SMHR 397,2063 calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$; encontrado: 397,1995. $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -18,7 (c 0,3, MeOH)

Exemplo 31: L-DAPA-L-Pro-2HCl



31

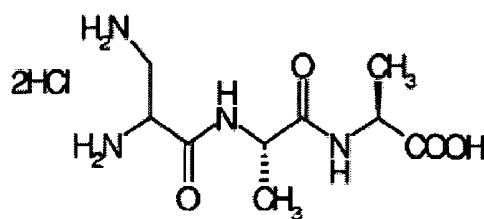
10 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 4,62 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 3,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 3,57 (m, 2H); 3,42 (dd, $J = 13,6, 6,1$ Hz, 1H); 2,05 (m, 2H); 1,95 (m, 2H);

RMN ^{13}C (62,5 Hz, D_2O) δ 173,1, 164,9, 59,6, 52,6, 46,0, 39,2, 28,2, 22,3; MS (ESI) m/z 202 $[\text{M}+\text{H}]$;

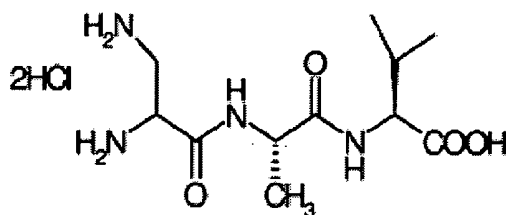
15 SMHR 202,1192 calculado para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$; encontrado 202,1196.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -72,2 (c 1,3, H_2O)

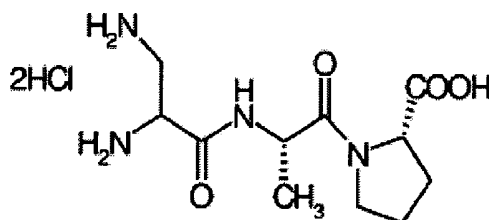
Exemplo 34: L-DAPA-L-Ala- L-Ala-2HCl



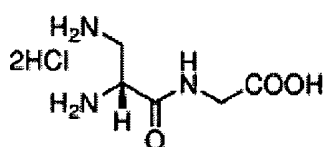
34

Exemplo 35: L-DAPA-L-Ala- L-Val-2HCl

35

Exemplo 36: L-DAPA-L-Ala- L-Pro-2HCl

36

Exemplo 37: D-DAPA-Gly.2HCl

37

5 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,42 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 4,10 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H);

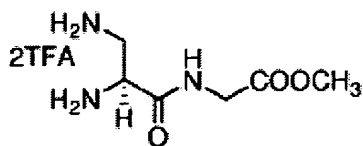
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 172,7, 166,4, 50,5, 41,4, 39,5;

MS (ESI) m/z 162 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 162,0879;
 encontrado: 162,0863. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -28,8 (c 1,3, H_2O)

10

Exemplo 38: L-DAPA-GlyOMe.2THF

**38**

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 4,39 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (dd, $J = 5,7, 1,5$ Hz, 2H);

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 171,9, 167,5, 53,1, 51,9, 42,1,

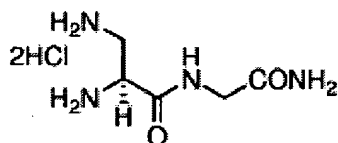
5 41,0;

MS (ESI) m/z 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 176,1035;

encontrado: 176,1005. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24,0$ (c 1,1, H_2O)

Exemplo 39: L-DAPA-GlyNH₂2HCl

**39**

10 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,43 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H);

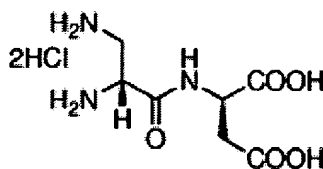
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 173,1, 166,7, 50,6, 42,1, 39,4;

MS (ESI) m/z 161 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H) 161,1039;

15 encontrado: 161,1042. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +38,6$ (c 0,23, H_2O)

Exemplo 40: D-DAPA-D-Asp.2HCl

**40**

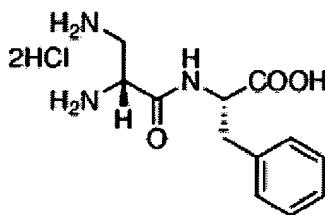
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,75 (m, 1H), 4,38 (dd, $J = 6,3, 5,3$ Hz, 1H), 3,50 (dd, $J = 14,4, 5,3$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 14,4, 6,4$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 174,2, 173,2, 165,9, 50,6, 49,4,
39,4, 35,1;

MS (ESI) m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ (M+H) 220,0933;
5 encontrado: 220,0903. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -32,4 (c 0,7, H_2O)

Exemplo 41: D-DAPA-L-Phe.2HCl



41

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,25 (m, 5H), 4,72 (dd, $J = 8,7$,
5,6 Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 6,1$, 5,7 Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 14,3$, 6,2 Hz, 1H),
3,43 (dd, $J = 14,3$, 5,7 Hz, 1H), 3,22 (dd, $J = 14,3$, 5,6 Hz, 1H), 3,03 (dd, $J =$
10 14,3, 8,7 Hz, 1H);

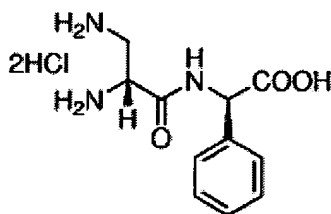
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 174,4, 165,8, 136,3, 129,2, 128,8,
127,3, 66,6, 54,6, 50,4, 39,6;

MS (ESI) m/z 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$

SMHR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 252,1348;
15 encontrado: 252,1357.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -42,3 (c 1,0, H_2O)

Exemplo 42: D-DAPA-D-Phg.2HCl



42

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,32 (s, 5H), 5,43 (s, 1H), 4,38
(m, 1H), 3,52 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H);

20 RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 173,2, 165,5, 134,4, 129,3, 127,8,

57,6, 50,4, 39,6;

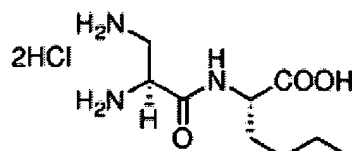
MS (ESI) m/z 238 $[M+H]^+$;

SMHR calculado para $C_nH_{16}N_3O_3$ (M+H) 238,1192;

encontrado: 238,1190. $[\alpha]_D^{25}$ -81,4 (c 1,0, H_2O)

5

Exemplo 43: L-DAPA-L-Nle.2HCl



43

RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 4,35 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,20 (m, 4H), 0,72 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 175,6, 166,1, 57,1, 53,6, 50,4, 39,6, 29,9, 27,0, 21,5, 13,0;

10

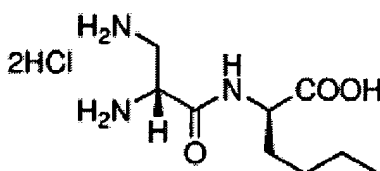
MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$;

SMHR calculado para $C_9H_{20}N_3O_3$ (M+H) 218,1505;

encontrado: 218,1518.

$[\alpha]_D^{25} + 6,8$ (c 0,5, H_2O)

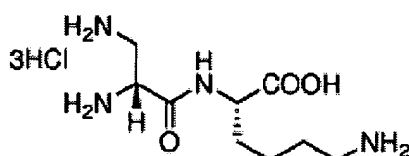
Exemplo 44: D-DAPA-D-L-Nle.2HCl



44

15

Exemplo 45: D-DAPA-L-Lys.3HCl



45

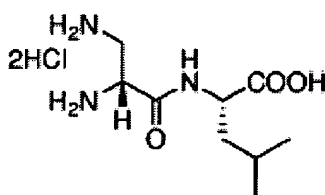
RMN 1H (300 MHz, D_2O) δ 4,42 (dd, $J = 6,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 8,0, 5,8$ Hz, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,37 (m, 2H);

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 174,9, 166,1, 53,5, 50,7, 39,5, 39,2, 29,7, 26,3, 22,1;

MS (ESI) m/z 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (M+H) 233,1614;
5 encontrado 233,1624. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -41,0 (c 0,6, H_2O)

Exemplo 46: D-DAPA-L-Leu.2HCl



46

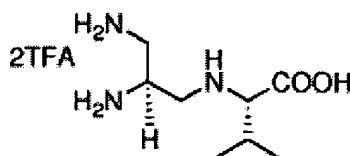
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,37 (dd, $J = 6,8, 4,9$ Hz, 1H), 4,28 (dd, $J = 8,0, 6,5$ Hz, 1H), 3,49 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 3H), 0,85 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,81 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H);

10 RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 176,0, 166,0, 52,4, 50,7, 39,6, 39,1, 24,5, 22,0, 20,9;

MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 218,1505;
encontrado: 218.1506. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -2,5 (c 1,4, H_2O)

15 Exemplo 47: L-DAPA- (CH_2) - L-Val.2TFA



47

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 3,74 (quinteto, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,12-3,10 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 1H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H);

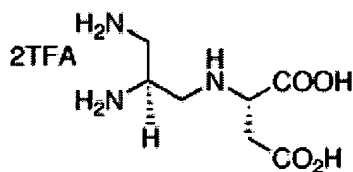
20 RMN ^{13}C (62,5 MHz, CD_3OD) 175,9, 68,3, 49,7, 49,1, 41,6, 32,1, 18,9, 18,8;

MS (ESI) m/z 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS calculado para $\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (M+H) 190,1556;

encontrado: 190,1552. $[\alpha]_D^{25} +3,0$ (c 1,0, MeOH)

Exemplo 48: L-DAPA-L-Asp.2TFA



48

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) 4,86 (dd, $J = 6,3, 4,8$ Hz, 1H),
4,42 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 13,9, 5,8$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 13,9,$
5 5,8 Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 17,2, 6,2$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 17,2, 4,6$ Hz, 1H);

RMN ^{13}C (62,5 MHz, D_2O) 174,5, 173,8, 167,1, 51,8, 50,8,
41,2, 36,2;

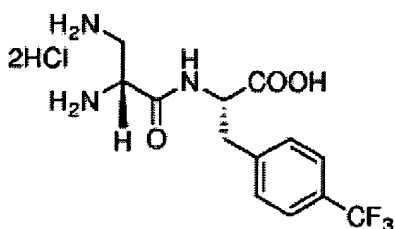
MS (ESI) m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

HRMS calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5$ (M+H) 220,0933;

10 encontrado: 220,0950.

$[\alpha]_D^{26} +36,6$ (c 1,0, MeOH)

Exemplo 49: D-DAPA-L-(4-trifluorometila)-Phe.OH.2HCl



49

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,35 (d,
 $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,9, 5,8$
15 Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,04 (dd, $J = 14,0, 9,3$ Hz, 1H);

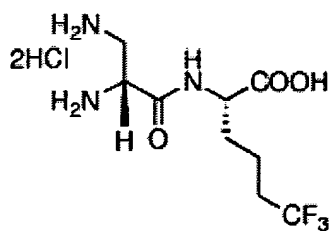
RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 174,1, 165,7, 140,7, 130,0, 129,6
(q, $J = 32,9$ Hz), 125,5, 125,0 (q, $J = 271,1$ Hz), 54,3, 50,7, 39,5, 36,3;

MS (ESI) m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

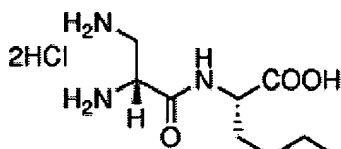
HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 320,1222;

20 Encontrado: 320,1236.

Exemplo 50: D-DAPA-L- c-trifluorometila-Nle.OH.2HCl



50

Exemplo 51; D-DAP A-L-Nle.2HCl

51

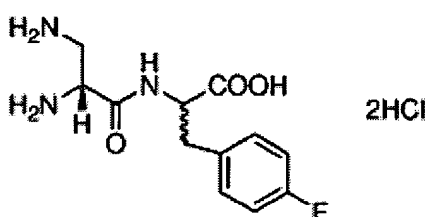
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 4,43 (dd, $J = 6,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 8,1, 5,7$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J = 14,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 14,5, 6,6$ Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H);

5 RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 175,6, 166,0, 53,8, 50,6, 39,4, 29,9, 27,1, 21,6, 13,0;

MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

SMHR calculado para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H) 218,1505; encontrado: 218,1506. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -43,0 (c 1,4, H_2O)

10

Exemplo 52 D-DAPA-DL-p-fluoroPhe.2HCl

52

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 7,20-7,15 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 4,66-4,59 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 5,7$ Hz, 0,5H), 4,25 (t, $J = 5,8$ Hz, 0,5H), 3,43 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,5H), 3,42 (d, $J = 5,7$ Hz, 0,5H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 14,1, 8,6$ Hz, 0,5H), 2,94 (dd, $J = 14,1, 9,2$ Hz, 0,5H);

15

RMN ^{13}C (75 MHz, D_2O) δ 174,3, 174,2, 165,8, 165,7, 162,8 (d, $J = 243,7$ Hz), 133,0, 132,8, 131,7, 131,6, 116,3, 116,0, 54,7, 54,5, 50,7,

50,4, 39,5, 35,7, 35,5;

MS (ESI) m/z 270 $[M+H]^+$;

HRMS calculado para $C_{12}H_{17}FN_3O_3$ (M+H) 270,1254;

Encontrado: 270,1255.

5 Exemplo 53: Resultados bioquímicos e biológicos

A eficácia dos novos compostos de acordo com a presente invenção é demonstrada do modo seguinte:

10 Modificação de insulina pelo metilglioxal e efeitos inibidores dos compostos de acordo com a presente invenção : comparação entre estes produtos e os inibidores da arte anterior

A insulina humana (Ins) é incubada com metilglioxal (MG) nas condições fisiológicas. Após 24 horas, a insulina é completamente modificada como isto é ilustrado na figura 1 (Ins + MG).

15 Ao contrário, a insulina é incubada com metilglioxal e na presença de uma quantidade equimolar de inibidores de AGEs de acordo com presente invenção nas condições fisiológicas. Após 24 horas, a modificação da insulina pelo MG é consideravelmente reduzida, como ilustrado na figura 1.

20 A figura 2 ilustra a eficácia de alguns captadores de dicarbonilas reativos conhecidos para inibir a modificação da insulina pelo MG.

25 As análises por CLPH colocam claramente em evidência que alguns dos inibidores de AGEs de acordo com presente invenção captam o metilglioxal que pode de outra forma modificar a insulina (figura 3). Alguns exemplos dos efeitos dos inibidores de AGEs de acordo com presente invenção sobre a somatostatina-14 (contém 2 Lys) e a ribonuclease (RNase) A (contém 10 Lys e 4 Arg) são ilustrados na figura 4 e na figura 5, respectivamente.

Estudos por eletroforese das capacidades inibidoras de novos

compostos de acordo com presente invenção, captadores de MG, contra a formação de AGEs

A ribonuclease A e a lisozima (10 mg /ml) são incubadas em presença do metilglioxal (10 mM) ou em presença do metilglioxal e de um dos inibidores de acordo com presente invenção em quantidade equimolar a à 37 °C . Após 48 horas de incubação, as proteínas são analisadas por eletroforese sobre gel de poliacrilamida (gel SDS PAGE 8-16%).

A análise dos resultados mostra que na presença do metilglioxal, a ribonuclease A e a lisozima apresentam uma forte modificação que se manifesta pelo aparecimento de uma forma dimérica da proteína.

A adição de um dos inibidores de acordo com presente invenção: L- DAPA-L- leu (exemplo 1), L-DAPA-L-Ile (exemplo 18), L-DAPA-L-Val (exemplo 23), D- DAPA-D-Ala (exemplo 8), (2S,3S)-DASA-L-Val (exemplo 29), L-DAPA-L-Gly (exemplo 17), L-DABA-L-Leu (exemplo 12), protege contra esta modificação estrutural, exercida pelo metilglioxal. A presença de inibidores de acordo com presente invenção impede em grande parte a formação de proteínas reticuladas ao captar o metilglioxal.

As medidas das atividades enzimáticas são realizadas sobre a ribonuclease A após tratamento pelo metilglioxal e os diferentes inibidores de acordo com presente invenção utilizando a técnica de coloração de ARN com azul de metileno de acordo com Greiner-Stoeffele e al. (*Anal. Biochem.* (1996) 240, 24).

Os resultados são reunidos na tabela 1 abaixo:

condições	Atividades enzimáticas (%)
RNase testemunho	100
Rnase + metilglioxal	10,11%
MG + D-DAPA	20,32%
MG (+) AG	70,52%
MG+ L-DABA-L-Leu (exemplo 12)	80,97%
MG+D-DAPA-D-Ala (exemplo 8)	87,37
MG+L-DAPA-L-Gly (exemplo 17)	85,61%
MG+L-DAPA-L-Phe (exemplo 21)	70,20%
MG+(2S,3S)-DASA-L-Val (exemplo 29)	75,09%
MG+L-DAPA-L-(S)-Leu (exemplo 16)	75,69%
MG+L-DAPA-L-Leu (exemplo 1)	93,91%
MG+L-DAPA-L-Ile (exemplo 18)	90,77%
MG+L-DAPA-L-Val (exemplo 23)	90,77%

Os valores das cinéticas enzimáticas acompanhadas no espectrofotômetro a 688 nm mostra que a inibição de atividade enzimática causada pelo metilglioxal é consideravelmente reduzida em presença de inibidores de acordo com presente invenção.

5 As análises comparativas (por eletroforese e por medida de atividade enzimática) são realizadas sobre a ribonuclease A ou a lisozima, usando, como inibidor, a aminoguanidina (AG). Os resultados mostram claramente que os inibidores de acordo com presente invenção são muito mais eficazes que o AG.

10 Observa-se a mesma tendência para a lisozima (contém 6 Lys e 11 Arg) quando dos testes efetuados nas mesmas condições que a ribonuclease A.

O MG reage com os resíduos lisina e arginina nas proteínas, o que altera as cargas sobre o polipeptídeo modificado Isto foi colocado em evidência pela eletroforese da glioxalase I tratada com MG nas condições não desnaturantes. A exposição da glioxalase I ao MG (10 mM) durante 24 horas faz aumentar a mobilidade da proteína em direção ao eletrodo positivo, uma mudança que é coerente com a perda das cargas positivas dos grupos amino e guanidino e o ganho de cargas negativas. Quando os inibidores de acordo com presente invenção (L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) ou L-DAPA-L-Ile (exemplo 18)) são incluídos na mistura de incubação. A presença destes compostos

inibe o ganho de carga negativa.

A incubação da glioxalase I, proteína chave do sistema de destoxificação contra os compostos oxoaldeídos, em presença do metilglioxal, modifica a proteína. Esta modificação provoca uma mudança ao nível da carga e uma diminuição da atividade enzimática de 50 % em relação ao testemunho.

A adição dos compostos de acordo com presente invenção (L-DAPA-L-Leu ou L-DAPA-L-Ile) impede a inibição exercida pelo metilglioxal e protege contra as modificações estruturais.

Os resultados comparativos obtidos por eletroforese mostram que a aminoguanidina (AG) é bem menos eficaz que os inibidores de AGEs (de acordo com presente invenção) frente ao efeito protetor destes compostos contra as modificações estruturais da ribonuclease A induzidas por MG. Os inibidores de AGEs de acordo com a presente invenção L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) e o L-DAPA-L-Ile (exemplo 18) ou de AG (10 mM) são incubados com MG e a ribonuclease A durante 40 horas à 37 °C.

Crescimento de células EA em presença de captadores do MG de acordo com presente invenção e da arte anterior e/ou de metilglioxal

As células utilizadas para o teste são as células EA.hy926. Estas são células endoteliais obtidas por fusão de células endoteliais da veia umbilical humano (HUVECS) com células de oncogenes pulmonares (A 549). As células endoteliais EA. Hy 926 são incubadas no meio "Dulbecco's modified Eagle" (DMEM) enriquecido com 10 % de soro de bezerro fetal. As células são incubadas nas placas de 12 cavidades. Cada cavidade contém inicialmente 100 000 células. O crescimento celular é realizado incubando as células em 2 ml de meio de cultura após adição ou não dos diferentes inibidores potenciais (ImM) e ou de metilglioxal (600 µM) durante 48 horas à 37 °C em atmosfera úmida e em presença de 5% de CO₂.

A avaliação do número de células é realizada do modo

seguinte:

As células são coloridas pela método de MTT (brometo de 4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5-difenil -tetrazólio). O MTT penetra na célula onde ele é convertido em formazano. A quantidade de formazano formada é proporcional ao número de células vivas.

$$100 \cdot \text{DO}(\text{células tratadas}) / \text{DO}(\text{células testemunhos}).$$

Os resultados são expressos em porcentagem relativa do número de células após tratamento em relação ao número de células testemunho sem tratamento.

[100 x DO (células tratadas) / DO (células testemunhos)]. A detecção é realizada por espectrofotometria UV/visível a 570 nm.

Princípio : o MTT (amarelo) penetra na célula e é convertido em um composto azul insolúvel no formazano por clivagem do núcleo tetrazólico pelas enzimas desidrogenase mitocondrial das células vivas. O formazano é solubilizado pelo isopropanol. O número de células é proporcional à quantidade de formazano formado e a sua absorbância.

Tal com isto é ilustrado na figura 6, o metilglioxal (MG) suprime o crescimento celular.

Os resultados são resumidos na tabela 2 abaixo.

Crescimento das células em presença ou não do MG e de captadores do MG

Captadores de MG	Células + captadores de MG (A)	Tipo Desvio	Células + captadores de MG + metil glioxal (B)	Tipo desvio	Diferença (B) - (A)
O	100	0	24		
Aminoguanidina	97	6	92	5	-5
L-DAPA-L-Val.2HCl (exemplo 23)	94	8	93	3	-1
L-DAPA-L-Leu.2HCl	94	16	81	7	-13
Carnosina	99	0,2	50	3	-49
L-DAPA-L-Ile.2HCl (exemplo 18)	86	6	79	4	-7
(2S,3S)-DASA-L-Val.2HCl (exemplo 29)	85	5	70	9	-15
L-DABA-L-leu.2HCl	77	15	73	9	-4
L-DAPA-L-Phe.2HCl (exemplo 21)	77	6	71	7	-6
Metformina	91	4	45	4	-46
D_DAPA	83	3	68	13	-15
D_DAPA-D-Ala.2HCl (exemplo 8)	77	6	71	7	-6
L-DAPA-L-(S)-Leu.2HCl	71		74		+3
L-DAPA-Gly.2HCl (exemplo 17)	54	8	50	10	-4
(2S,3R)-DASA-Gly.2HCl (exemplo 28)	61	8	54	11	-7
L-Lys	81		43		-38

Média de 3 experiências.

5 A adição de aminoguanidina (AG), um captador do MG conhecido, suprime este processo de modo espetacular. Observa-se a mesma tendência com os compostos de acordo com presente invenção em particular o L-DAPA-L-Val (exemplo 23), o L-DAPA-L-Leu (exemplo 1), e o L-DAPA-L-Ile (exemplo 18). Outros captadores de MG conhecidos, tais como a carnosina e a metformina, mostraram ser menos eficazes neste teste. Exemplos suplementares do efeito inibidor dos compostos de acordo com presente invenção em relação à supressão do crescimento celular pelo MG são

ilustrados na figura 7.

Estes resultados mostram que os compostos de acordo com presente invenção não são tóxicos frente às células EA. Trata-se, em particular, dos compostos L-DAPA- L-Val-2 HCl (exemplo 23), L-DAP A-L-
 5 Leu-2HCl (exemplo 1), L-DAPA-L-Ile-2 HCl (exemplo 18), (2S,3S)-DASA- L- Val-2 HCl (exemplo 29), e o L-DAPA-L- Leu-2 TFA (exemplo 3) para os quais o número de células é abaixado em menos de 15% em relação ao número de células testemunho crescendo sem adição de produto. A composição da parte diamino não intervém na toxicidade das moléculas,
 10 assim como no sal associado à molécula. Com efeito, nos produtos tóxicos e não tóxicos, encontram-se L-DAPA, (2S,3S)-DASA ou D-DAPA e igualmente os sais HCl ou TFA. Pode-se notar que a não toxicidade dos compostos acarreta um aumento do escore de sua ação de captador de MG em relação às células crescendo com o MG apenas. A diferença entre os valores
 15 do número de células relativas crescendo com o composto analisado e as células crescendo em presença de MG e do composto analisado permite avaliar o papel captador do produto sobre MG. Oito compostos de acordo com a presente invenção possuem particularmente esta atividade. Trata-se de L-DAPA-L-Val-2 HCl (-3) (exemplo 23), L-DAP A-L-Leu-2HCl (-13)
 20 (exemplo 1), L-DAPA-L-Ile -2 HCl (-9) (exemplo 18), (2S,3S)-DASA-L-Val- 2 HCl (-15) (exemplo 29), L-DAPA-L-Leu-2 TFA (- 18) (exemplo 3), L-DABA-L-Leu-2HCl (-4) (exemplo 12) e L-DAPA-L-Phe,-2 HCl (-6) (exemplo 21). Dois outros compostos mostram igualmente uma atividade de captador, D-DAPA-D-Ala-2 HCl (+1) (exemplo 8), L-DAPA-Gly2 HCl(+3)
 25 (exemplo 17). Por outro lado, sua toxicidade frente às células é maior (39% e 43%). Pode-se notar o papel de captador fraco da metformina, apesar de que esta molécula tem uma toxicidade extremamente fraca nesta concentração.

Teste de mutagenicidade de dois compostos de acordo com presente invenção, o L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) e L-DAPA-L-Val

(exemplo 23)

Um teste de Ames foi realizado com o L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) e o L-DAPA- L-Val (exemplo 23) sozinho e em combinação com o metilglioxal sobre a fração S9 de fígado humano e sobre 7 cepas de *Salmonella*.

As concentrações no teste Ames foram escolhidas do seguinte modo: L-DAPA-L-Leu sozinho ou L-DAPA-L-Val sozinho: 10 µM, 1 µM e 0,1 µM. Mistura L-DAPA-L-Leu/metilglioxal ou mistura L-DAPA-L-Val/metilglioxal: 10 µM, 1 µM e 0,1 µM.

Metilglioxal: 10 µM.

Os resultados são reunidos na tabela 3 abaixo.

Substância de teste	Concentrações (µM)	S9 humano	6 cepas mistas	Cepa TA98
L-DAPA-L-Leu (exemplo 1)	10/1/0,1	Não	-	-
L-DAPA-L-Val (exemplo 23)	10/1/0,1	Não	-	-
L-DAPA-L-Leu exemplo 1: (metabólitos)	10/1/0,1	Sim	-	-
L DAPA-L-Val exemplo 23: (metabólitos)	10/1/0,1	Sim	-	-
L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) + metilglioxal	10/1/0,1	Não	-	-
L-DAPA-L-Val (exemplo 23) + metilglioxal	10/1/0,1	Não	-	-
L-DAPA-L-Leu (exemplo 1) + metilglioxal (metabólitos)	10/1/0,1	Sim	-	-
L-DAPA-L-Val (exemplo 23)+ metilglioxal (metabólitos)	10/1/0,1	Sim	-	-
Metilglioxal	10	Não	-	-
metilglioxal (metabólitos)	10	Sim	-	-
Testemunho positivo (4NQO)/2NF)	2,6/9,5	Não	+	+
Testemunho positivo (2AA)(metabólitos)	51,7	Sim	+	+
Testemunho negativo (solvente)	-	Não	-	-
Testemunho negativo (solvente)	-	Sim	-	-

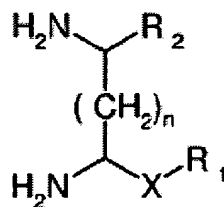
- : não mutagene

+ : mutagene

A substância de teste sozinho (L-DAPA-L-Leu ou L-DAPA-L-Val) ou em combinação com o metilglioxal não era mutagênica contra TA98 e as cepas mistas nas concentrações testadas, nem sobre a fração S9 de fígado humano. Os metabólitos foram produzidos pela fração S9 de fígado humano e não eram mutagênicos nas concentrações testadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula geral I seguinte



I

em que:

5 X representa CH₂, C=O, C=S ou CHOH, R₁ representa um aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n = 0,1 ou 2 0

10 ou X representa CH₂, C=O, C=S, CHOH, R₁ representa um peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n = 0 ou 1

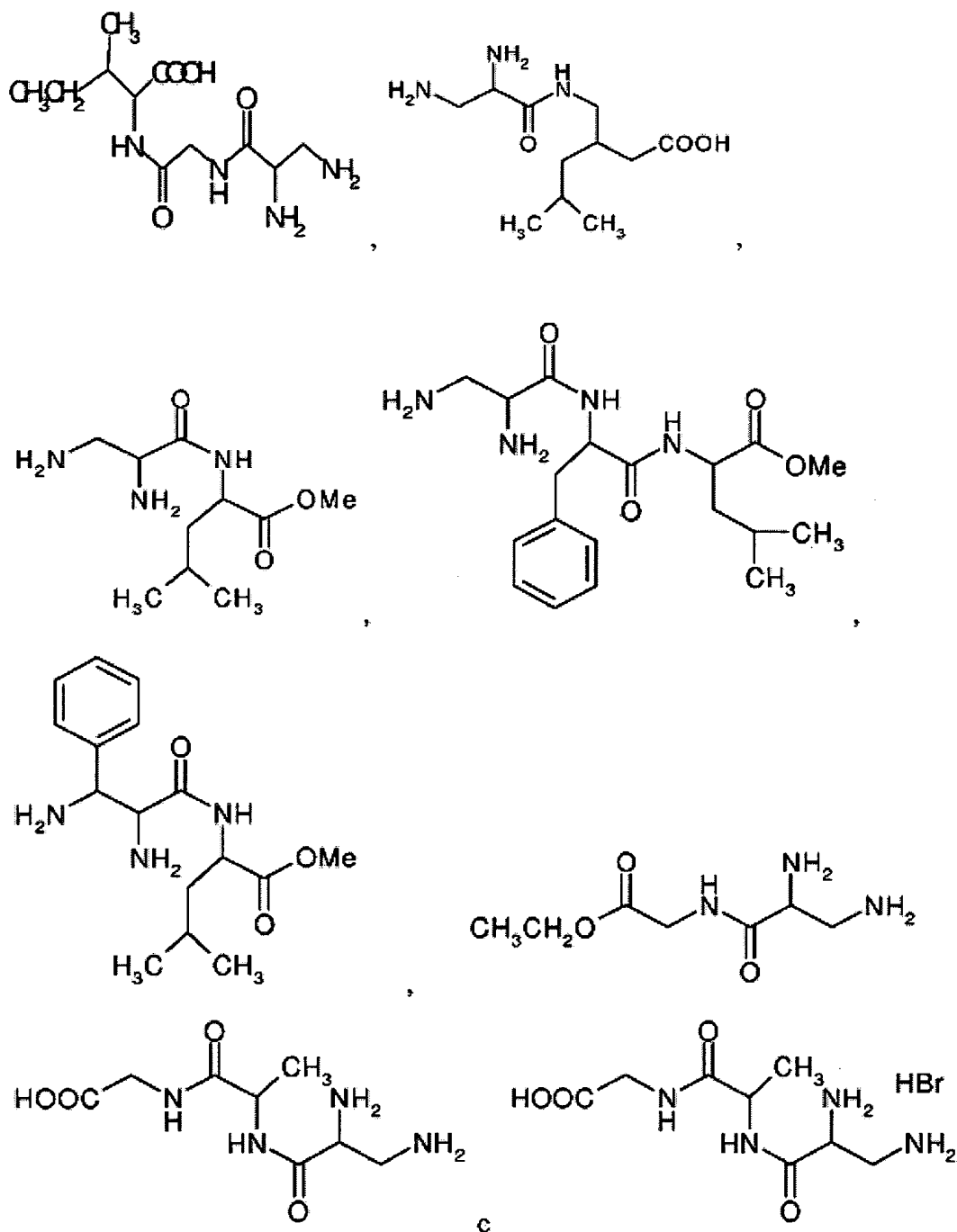
ou XR₁ representando PO₃H ou SO₃H e n = 0,1 ou 2;

15 R₂ representa H, XRL, um grupo alquila em C₁-C₆, um grupo aralquila em C₁-C₆ ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas podendo ser substituídos por uma amina NH₂, um grupo carboxílico COOH, um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF₃; ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas,

20 e exceto os compostos

- para os quais R₂ representa um átomo de hidrogênio, X representa C=O, R₁ representa -NH-(CH₂)_m-COOH e m = 1, 2 ou 3 e n = 0, 1 ou 2;

-representados pelas fórmulas seguintes:



e compostos L-ornitil-aurina, L-diaminobutiril-aurina e L-diaminopropionil-aurina.

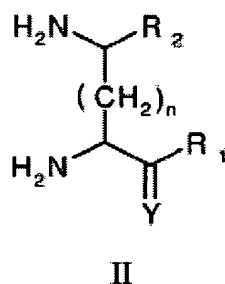
2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que X representa C=O, CH₂ ou C=S.

5 3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R₂ representa XR₁ ou H.

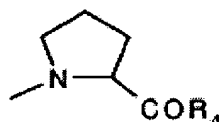
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que R₁ representa um aminoácido,

vantajosamente escolhido dentre alanina, valina, isoleucina, prolina, leucina, norleucina, fenilalanina ou terc-leucina e $n = 0, 1$ ou 2 .

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que ele é representado pela fórmula
- 5 geral II seguinte:



em que:



R_1 representa $-\text{NH}-\text{R}_3-(\text{C}=\text{O})\text{R}_4$ ou

R_3 representa

- um grupo alquila em C_1-C_{12} , vantajosamente em C_1-C_6 ,
 10 eventualmente substituído por um ou vários grupos escolhidos dentre um átomo de halogênio, vantajosamente flúor, um grupo $-\text{CF}_3$, fenila, fenol, $-\text{COOH}$, amina ou fenila substituída por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

- um grupo fenila, eventualmente substituído por uma amina,
 15 um grupo OH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 e

R_4 representa OH , NH_2 , um alcóxi em C_1-C_3 , vantajosamente em C_1-C_{20} ;

- R_2 representa H , COR_1 , ou um grupo alquila em C_1-C_6
 20 eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

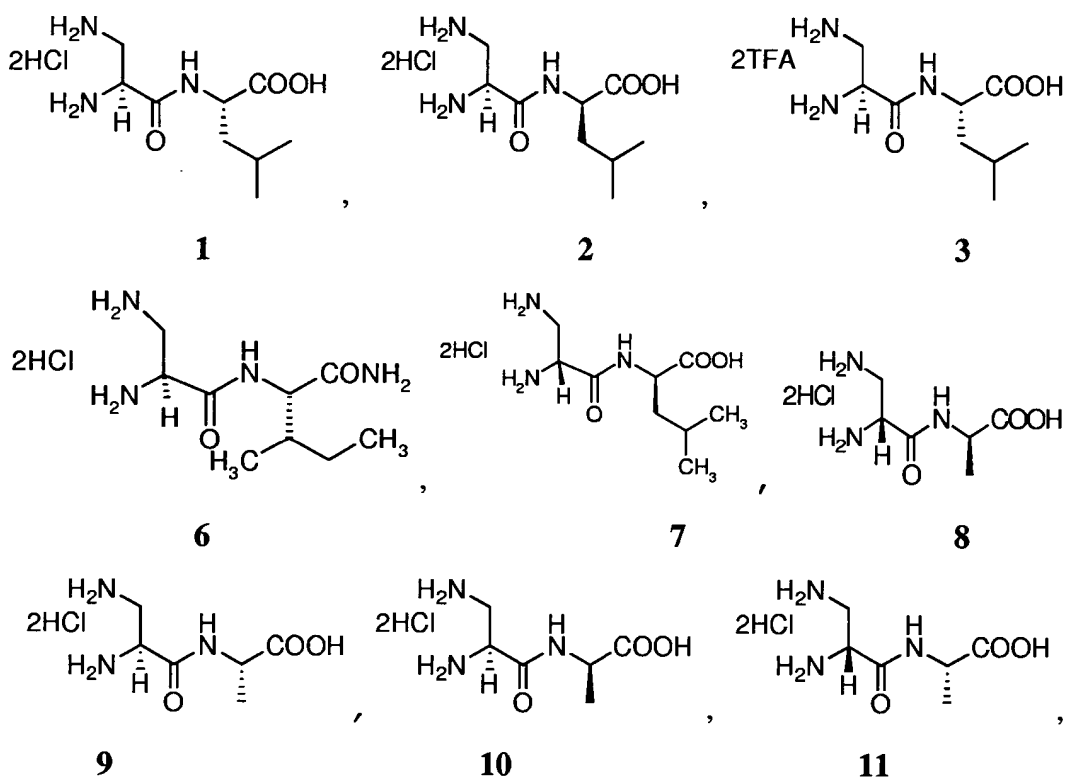
$n=0, 1$ ou 2 ;

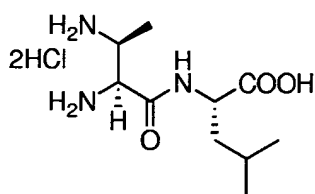
Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, vantajosamente um átomo de oxigênio;

ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

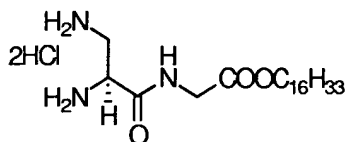
5 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que $n = 0$.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado pelo fato de que ele é escolhido dentre

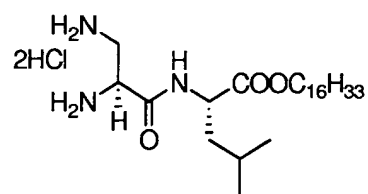




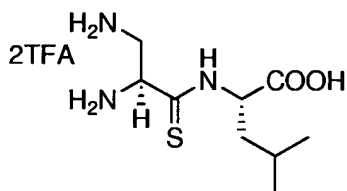
12



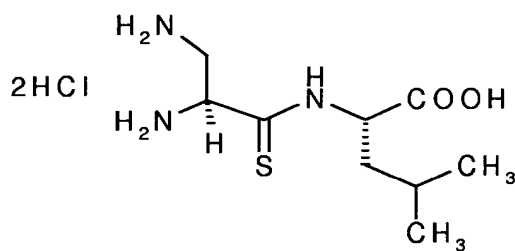
13



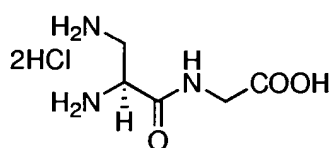
14



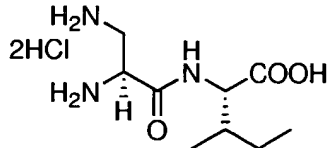
15



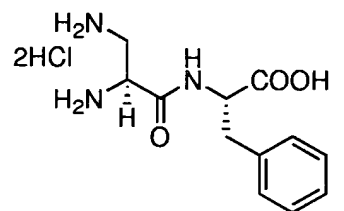
16



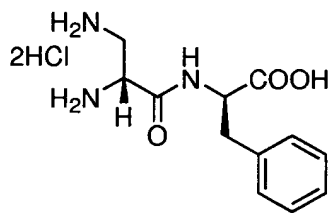
17



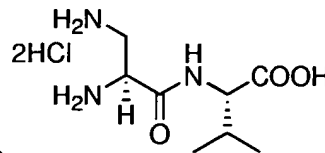
18



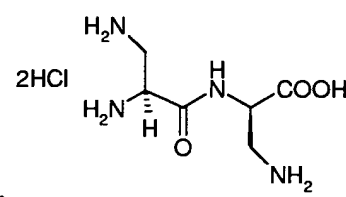
21



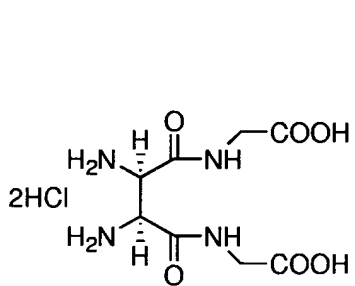
22



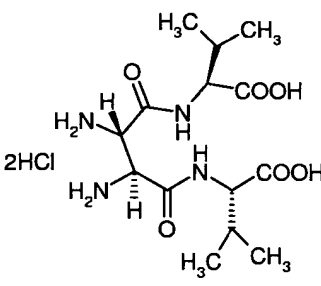
23



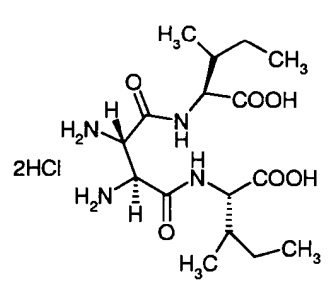
24



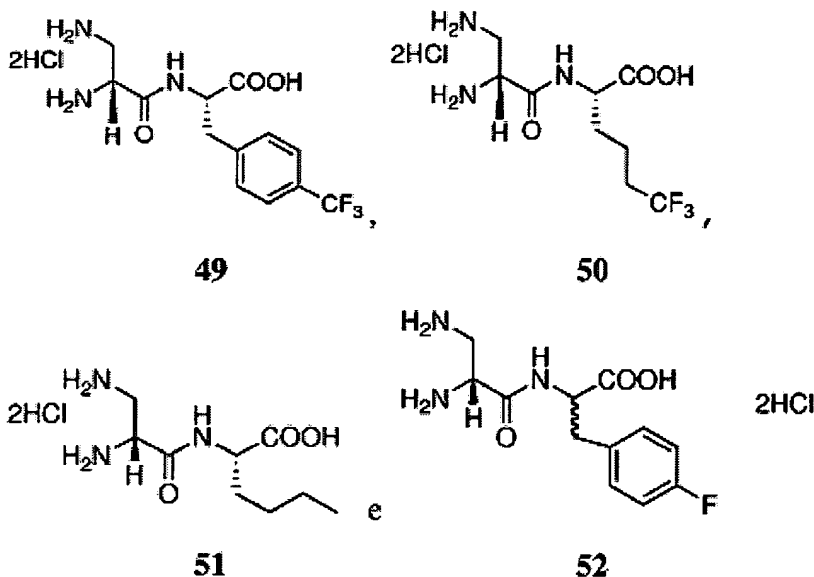
28



29



30

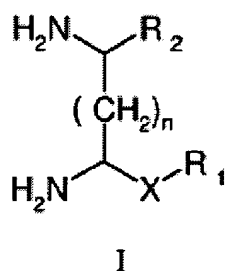


ou seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

8. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 à 7 caracterizada pelo fato de ser para impedir a alteração de proteínas nos alimentos.

9. Composição farmacêutica ou cosmética caracterizada pelo fato de compreender um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 à 7 e um excipiente farmacologicamente ou cosmeticamente aceitável.

10. Composto caracterizado pelo fato de ter a fórmula geral I seguinte



em que:

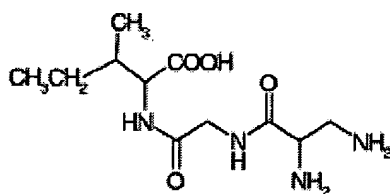
X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ ou CHOH , R_1 representa um aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0, 1$ ou 2

ou X representa CH_2 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, CHOH , R_1 representa um peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 , e $n = 0$ ou 1

5 ou XR_1 representando PO_3H ou SO_3H e $n = 0, 1$ ou 2 ;

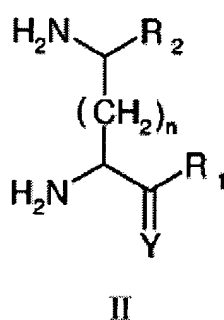
R_2 representa H , XR_1 , um grupo alquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ um grupo aralquila em $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas podendo ser substituídos por uma amina NH_2 , um grupo carboxílico COOH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 ;

10 ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas, e com a exceção do composto

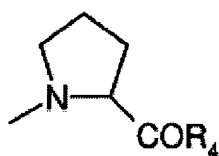


a título de medicamento.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10 caracterizado
15 pelo fato de que ele é representado pela fórmula geral II seguinte



em que



R_1 representa $\text{NH-R}_3\text{-(C=O)R}_4$ ou

R_3 representa

- um grupo alquila em C_1-C_{12} , vantajosamente em C_1-C_6 , eventualmente substituído por um ou vários grupos escolhidos dentre um átomo de halogênio, vantajosamente flúor, um grupo $-CF_3$, fenila, fenol, $-COOH$, amina ou fenila substituído por um ou vários átomos de halogênio, 5 vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ;

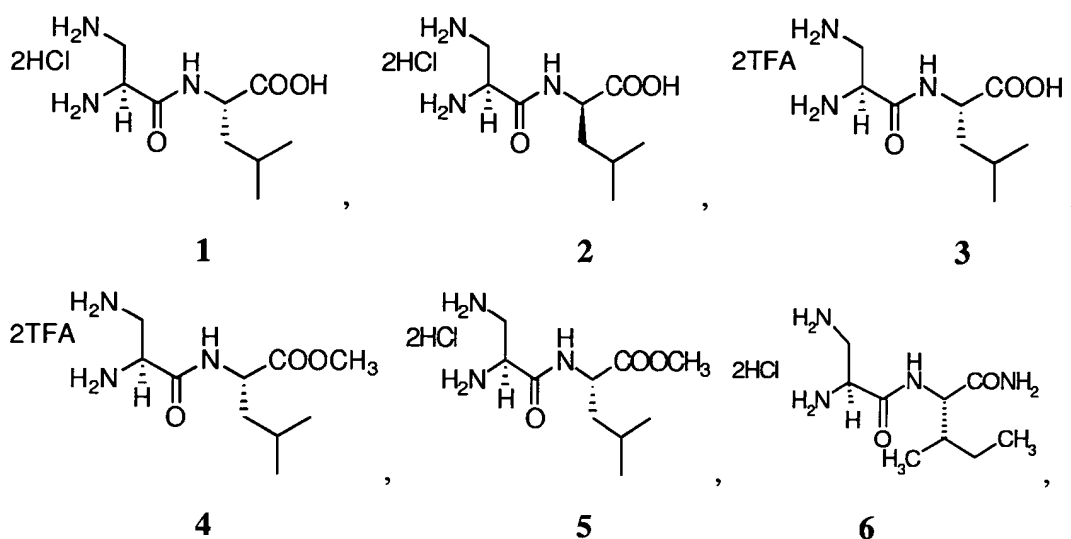
- um grupo fenila, eventualmente substituído por uma amina, um grupo OH , um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou um ou vários grupos CF_3 e

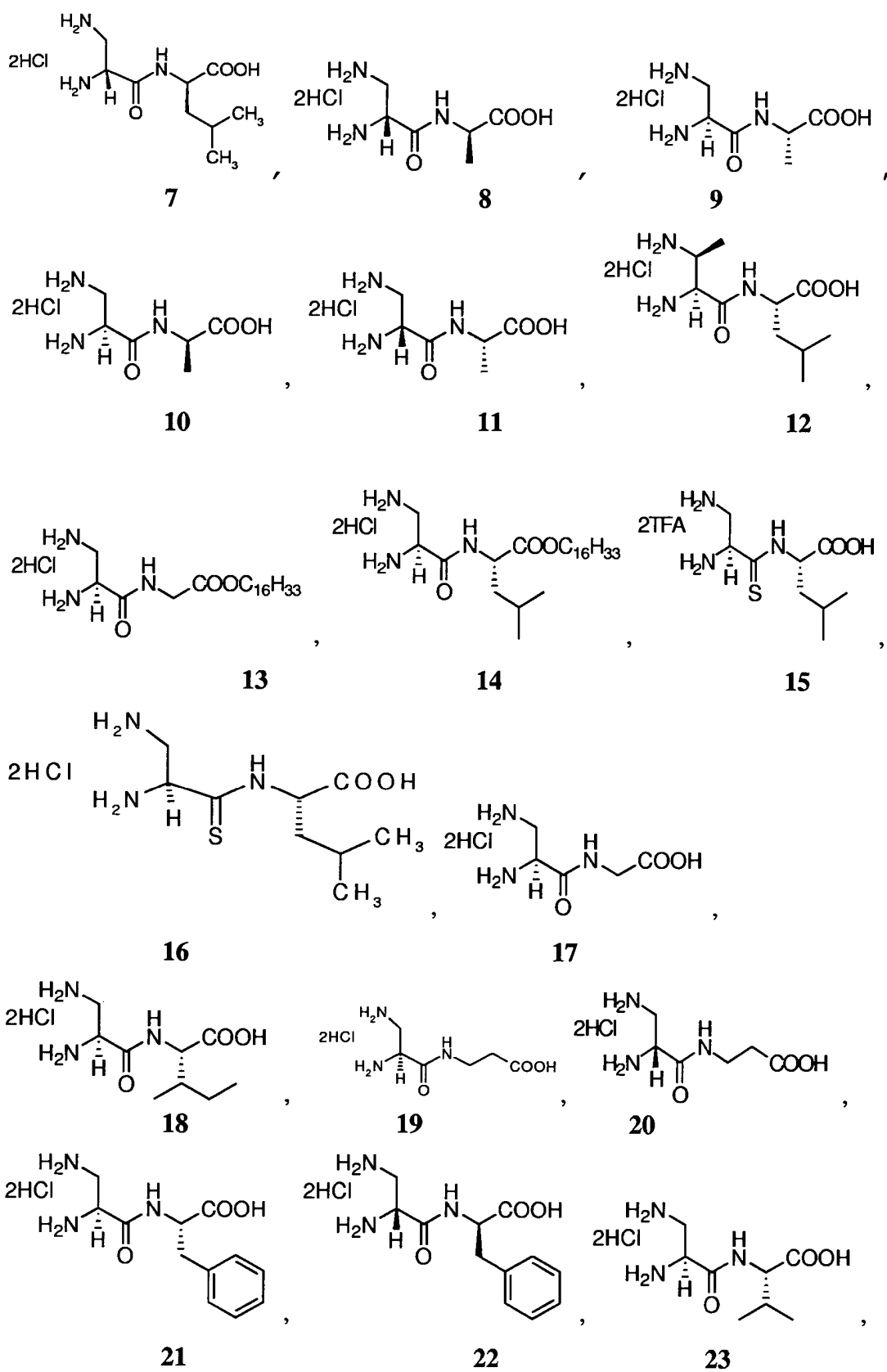
R_4 representa OH , NH_2 , um alcóxi em C_1-C_3O , vantajosamente 10 em C_1-C_{20} ;

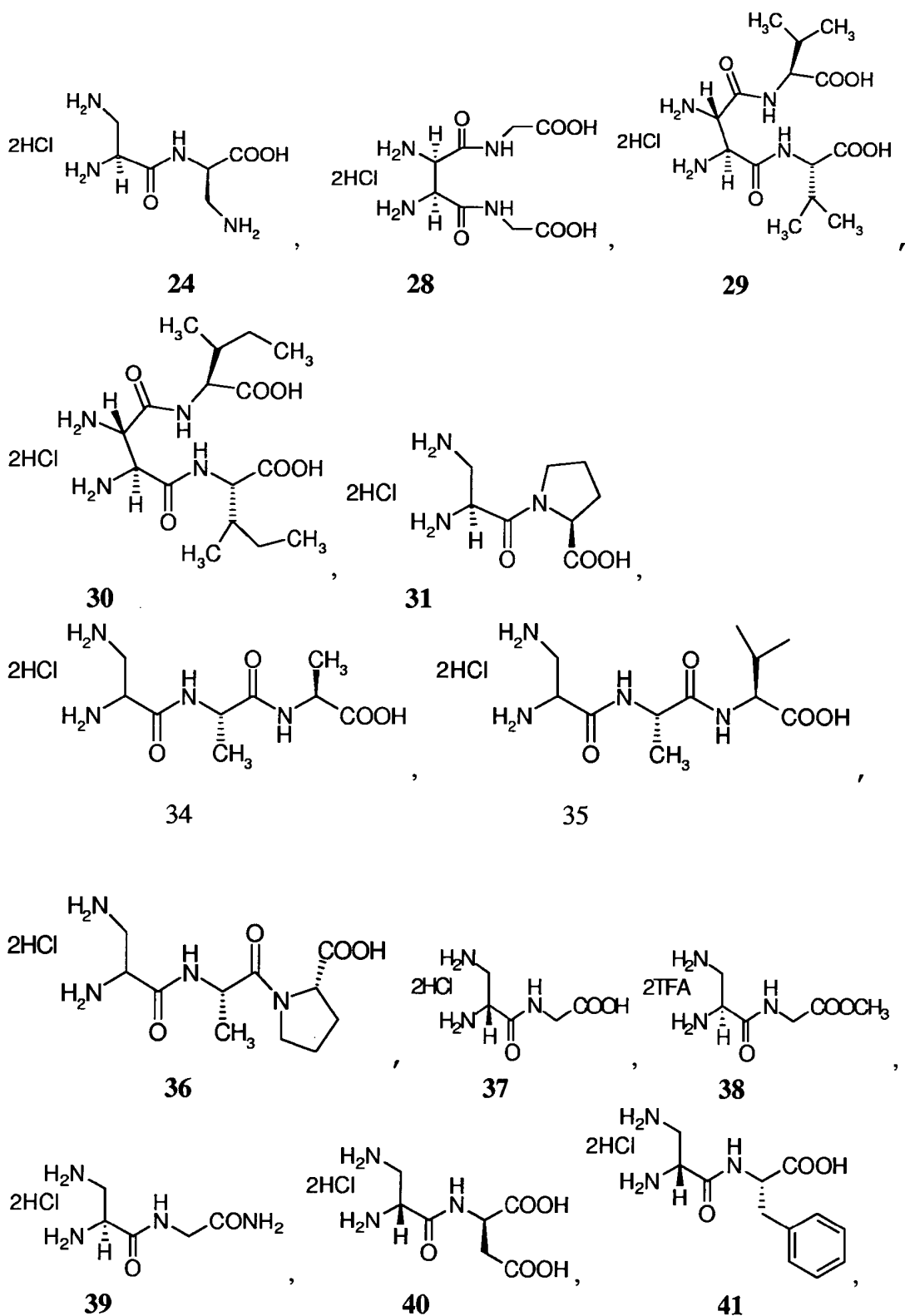
R_2 representa H , COR_1 , ou um grupo alquila em C_1-C_6 eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF_3 ; $n=0, 1$ ou 2 ;

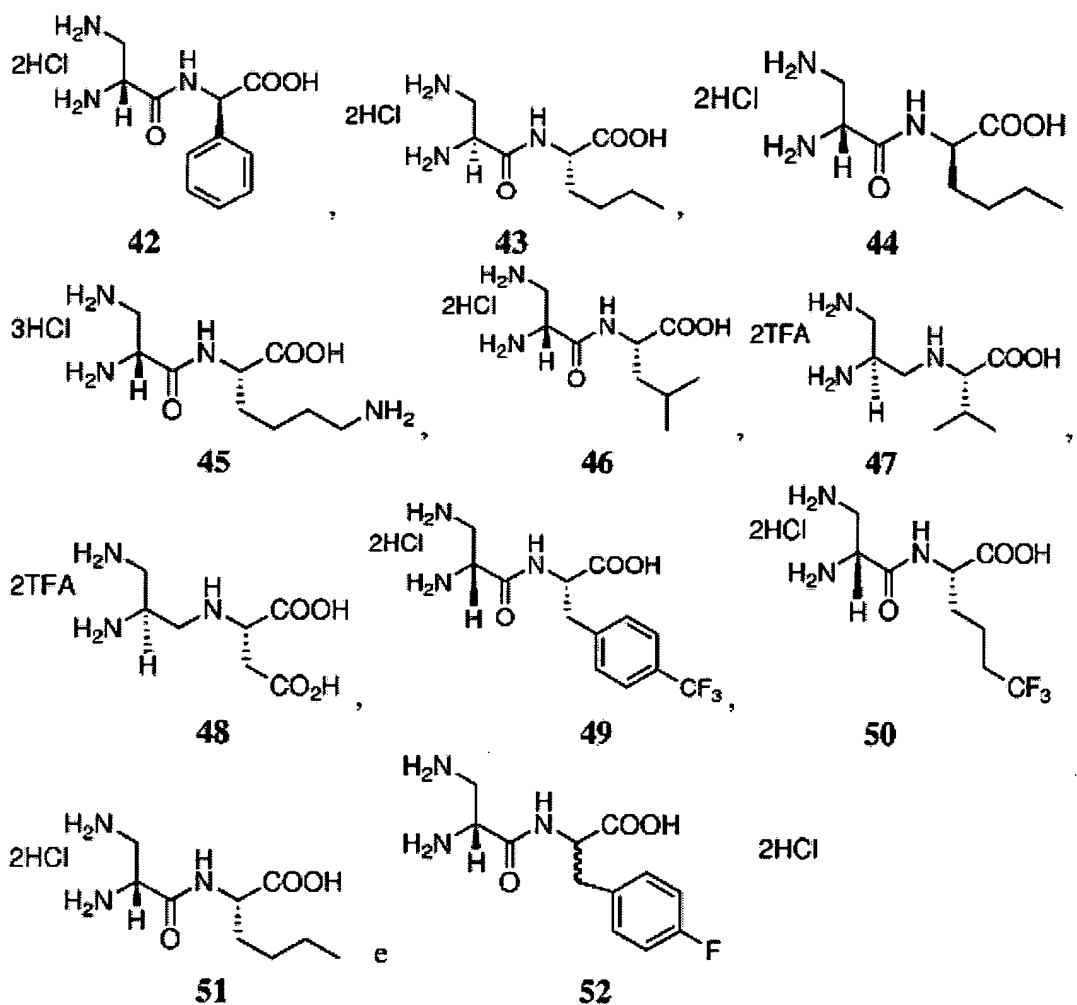
Y representa um átomo de oxigênio ou de enxofre, 15 vantajosamente um átomo de oxigênio; ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10 ou 11 caracterizado pelo fato de que ele é escolhido dentre









ou seus sais de adição farmacologicamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas.

13. Composto de acordo com as reivindicações 10 à 12 caracterizado pelo fato de que o medicamento é um captador de compostos carbonila reativos, vantajosamente um inibidor de formação de produtos de glicação avançada.

14. Composto de acordo com as reivindicações 10 a 13 caracterizado pelo fato de que o medicamento é destinado à prevenção e/ou ao tratamento de um estado ou de doenças devido à formação de produtos de glicação avançada ou à reticulação de proteínas, à prevenção e/ou ao tratamento dos efeitos deletérios do envelhecimento de um organismo, os referidos efeitos sendo a formação de produtos de glicação avançada ou a reticulação de proteínas, ou ao retardamento ou à parada da progressão junto a um paciente de complicações resultante de diabetes, as referidas complicações

resultando da formação de produtos de glicação avançada ou da reticulação de proteínas.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 à 14 caracterizado pelo fato de que medicamento é destinado a tratar ,
5 prevenir e/ou retardar a progressão junto a um paciente de doenças escolhidas dentre a poliartrite reumatóide, o mal de Alzheimer, a uremia, as doenças neurodegenerativas, a aterosclerose, as complicações micro e macrovasculares da diabetes das quais a retinopatia diabética e a insuficiência renal devido à nefropatia diabética, as micro e macroangiopatias, a catarata, a
10 amiloidose associada à diálise ou ao mal de Alzheimer, o mal de Parkinson, as gengivites, as cáries, os problemas buco-dentários, a úlcera diabética, a insuficiência renal crônica, a diálise renal crônica, as doenças inflamatórias, os distúrbios de reumatismo ligados à idade e à porfiria e para tratar os câncer em estado precoce.

15 16. Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 à 15 caracterizados pelo fato de que o medicamento é destinado a uma administração por via oral.

17. Utilização cosmética de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 à 7, caracterizada pelo fato de ser como
20 um ativo antienvelhecimento e reestruturante da epiderme e da derme papilar e/ou como um ativo anti-rugas.

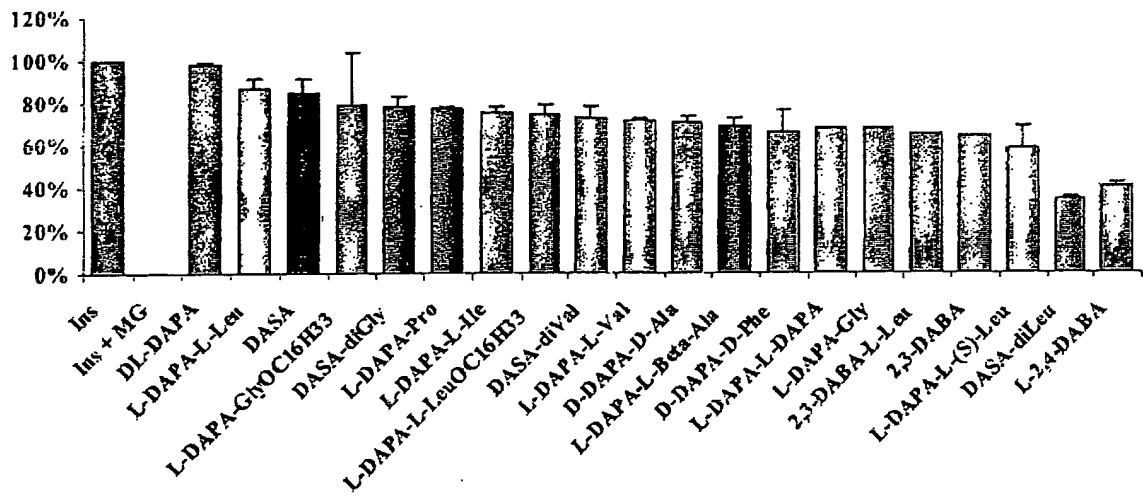


FIG. 1

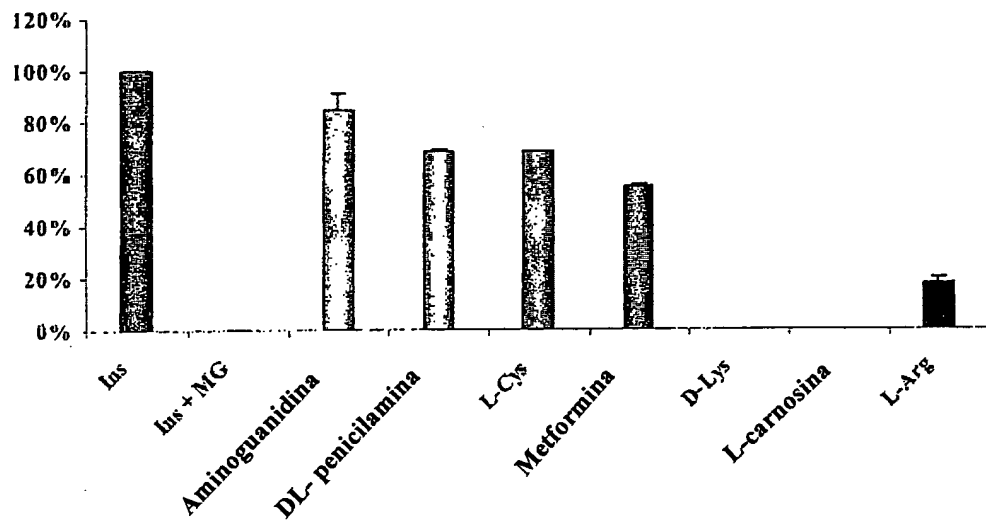


FIG. 2

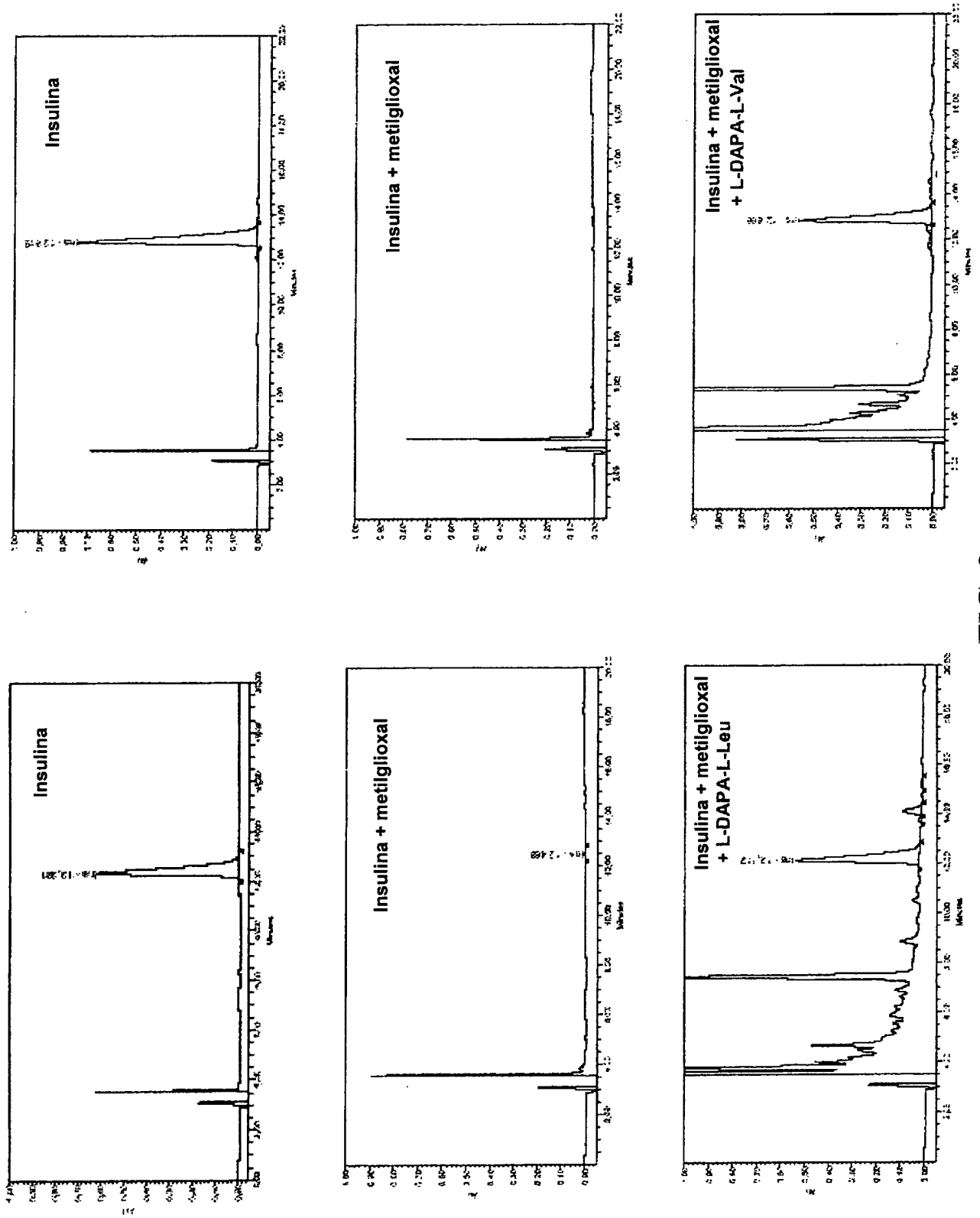


FIG. 3

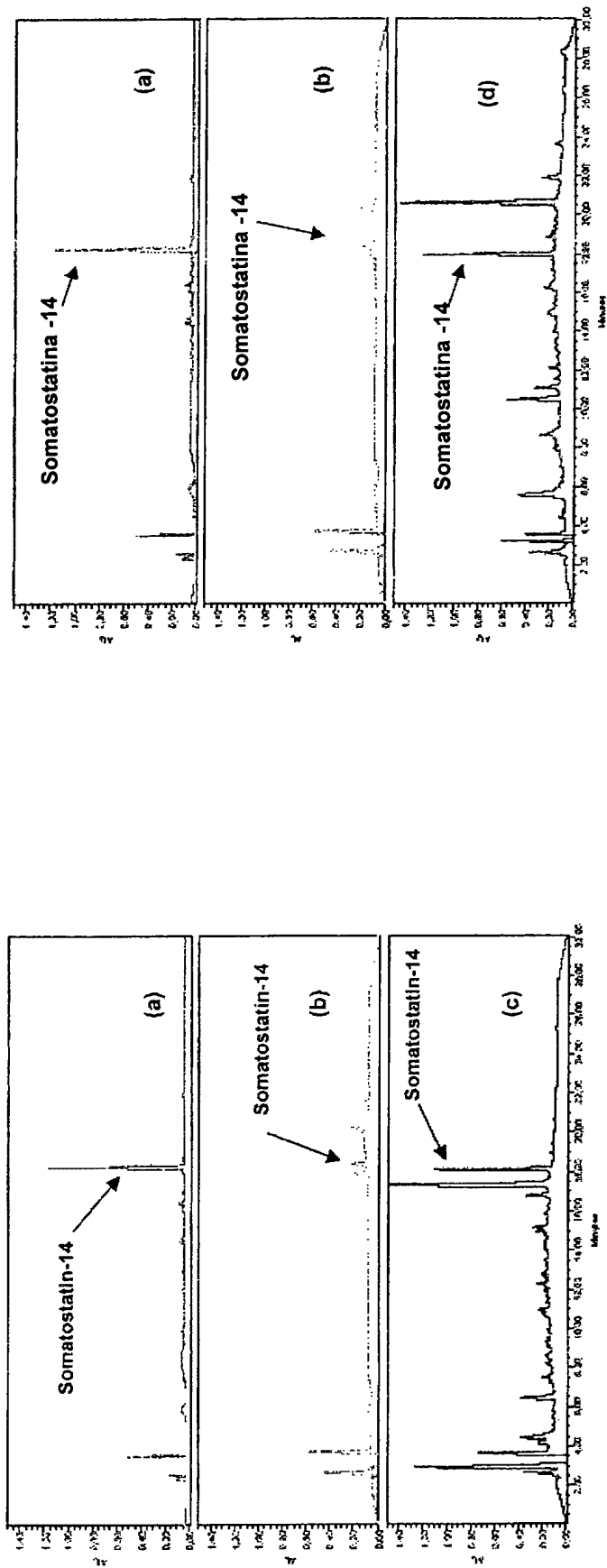


FIG. 4

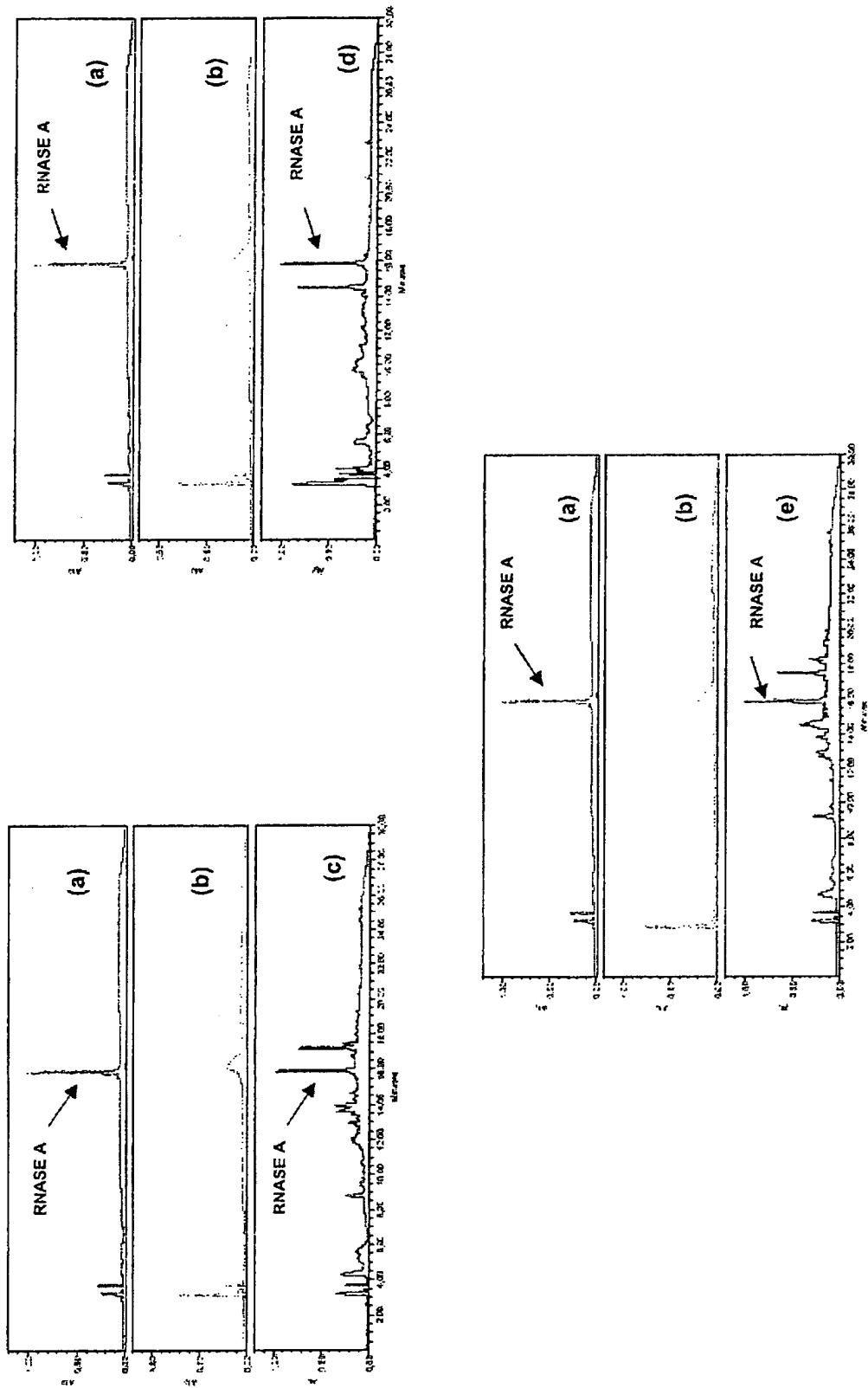


FIG. 5

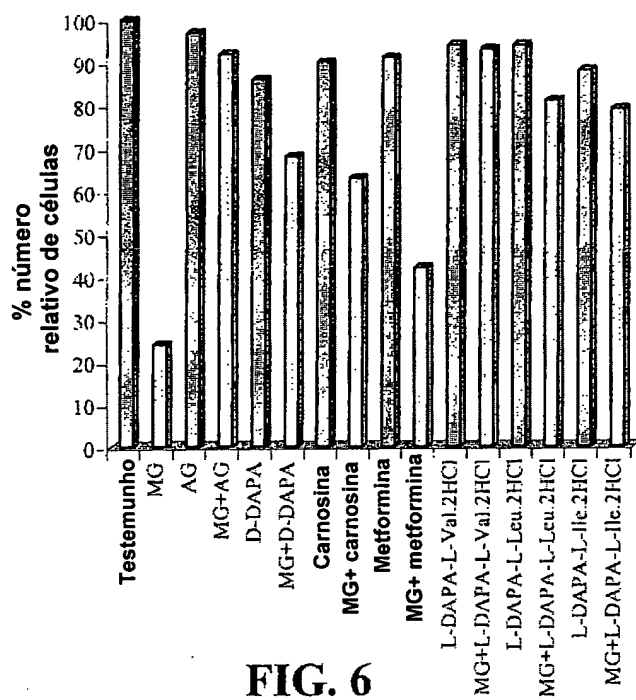


FIG. 6

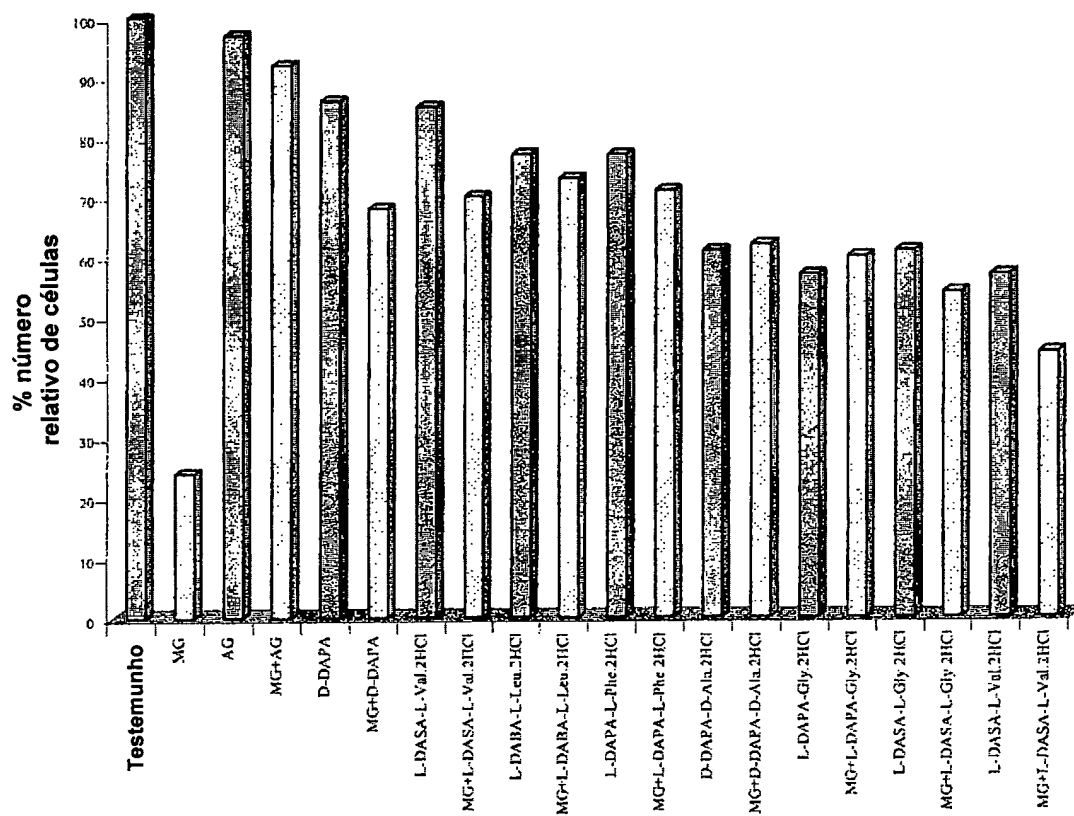
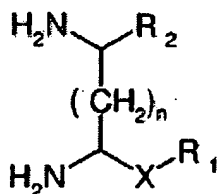


FIG. 7

RESUMO

“COMPOSTO, UTILIZAÇÃO DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA OU COSMÉTICA, E, UTILIZAÇÃO COSMÉTICA DE UM COMPOSTO”

5 A presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral seguinte I



I

em que X representa CH₂, C=O, C=S ou CHOH, X representa CH₂, C=O, C=S, CHOH, R₁ representa um aminoácido, eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, vantajosamente flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n = 0, 1 ou 2 ou X representa CH₂, C = O, C = S, CHOH, R₁ representa um peptídeo contendo dois aminoácidos, cada aminoácido sendo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio, com vantagem flúor, ou por um ou vários grupos CF₃, e n = 0 ou 1, ou XR₁ representando PO₃H ou SO₃H e n = 0,1 ou 2; R₂ representa H, XR₁, um grupo alquila em C₁-C₆, um grupo aralquila em C₁-C₆, ou um grupo arila, os grupos alquilas, aralquilas e arilas podendo ser substituídos por uma amina NH₂, um grupo carboxílico COOH, ou um ou vários átomos de halogênio, com vantagem flúor, ou um ou vários grupos CF₃, ou seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis, isômeros, enantiômeros, diastereoisômeros, assim como suas misturas, e as composições farmacêuticas ou cosméticas compreendendo os mesmos e sua utilização como um medicamento captador de compostos carbonila reativos inibidor de AGEs.