





PI0711156-8

1/60

COMPOSTOS DE C-GLICOPEPTÍDEOS GEM-DIFLUORADOS, SEU PREPARO  
E SUA UTILIZAÇÃO PARTICULARMENTE PARA A PRESERVAÇÃO DE  
MATERIAIS BIOLÓGICOS

A invenção se refere a um processo para a síntese de  
5 compostos C-glicopeptídeos gem-difluorados. Ela se aplica  
mais particularmente, mas não exclusivamente ao preparo de  
compostos ou de composições utilizáveis particularmente  
para a preservação de materiais biológicos, tais como  
células, tecidos e órgãos a diferentes temperaturas, mas  
10 também no tratamento da inflamação.

Uma família de glicoproteínas anti-géis se apresenta  
particularmente em certos peixes e permitindo-lhes  
sobreviver em um ambiente, no qual as temperaturas estão  
próximas ou inferiores a 0 °C, mostrou uma atividade  
15 protetora de materiais biológicos em numerosos estudos a  
baixas, até mesmo muito baixas temperaturas  
(aproximadamente +4 °C a - 196 °C).

Há numerosos anos, os cientistas estudam a influência  
desses compostos anti-géis extraídos do meio natural  
20 (peixes, anfíbios, plantas, insetos...) e se orientam para  
a síntese de compostos análogos suficientemente estáveis e  
que apresentam uma atividade pelo menos igual até mesmo  
superior às moléculas naturais para aplicações comerciais.

Com efeito, esses compostos naturais apresentam  
25 numerosas limitações:

- uma extração do meio natural ou sínteses difíceis;
- análises complexas com pequenas purezas;
- produtos instáveis face às hidrólises químicas e  
enzimáticas.

30 As glicoproteínas, em razão da presença de uma ligação

osídica (ligação que implica o oxigênio dito em posição anomérica), são frágeis face a vários sistemas enzimáticos, dos quais as enzimas glicosidases e são também sensíveis às hidrólises ácido-básicas, o que torna sua síntese mais  
5 difícil.

Portanto, é interessante, para permitir aos compostos conservar suas propriedades biológicas, substituir o oxigênio da ligação osídica, a fim de que essa ligação não seja mais degradada por um processo enzimático.

10 Análogos, nos quais o oxigênio é substituído por um grupamento  $\text{CH}_2$  foram sintetizados, mas, apesar de um aumento da estabilidade e de um volume estérico semelhante àquele do oxigênio, o grupamento  $\text{CH}_2$  nem sempre é revelado como uma boa representação do oxigênio osídico. Em  
15 conseqüência, não são encontradas forçosamente as propriedades biológicas do composto inicial.

Outras classes de compostos nas quais o oxigênio é substituído por um nitrogênio ou um enxofre e mais recentemente por um grupo difluorometileno são estudadas, a  
20 fim de conferir aos compostos glicoconjugados uma estabilidade aumentada em meio biológico.

Com efeito, o grupo  $\text{CF}_2$  é particularmente resistente aos processos de degradações bioquímicas e permite, portanto, a síntese de estruturas não hidrolisáveis.

25 Essa transposição  $\text{O}/\text{CF}_2$  parece particularmente adaptada para representar o oxigênio no plano eletrônico; os dois átomos de flúor exercendo o papel de dois dublês livres do oxigênio.

O Requerente desenvolveu gem-difluoroglicopeptídeos  
30 que demonstraram uma atividade muito forte de preservação

de diferentes linhagens celulares a temperaturas que variam de  $-196^{\circ}\text{C}$  a  $+37^{\circ}\text{C}$ .

Com efeito, as modificações estruturais feitas em relação aos compostos nativos e a observação de um  
5 verdadeiro efeito anti-apoptose, isto é, sem morte celular, a temperaturas fisiológicas levaram o Requerente a estender o espectro de atividade dos compostos.

Esses compostos foram batizados como AAGP para Anti-Aging GlycoProteins.

10 Com uma preocupação de desenvolver novos análogos sempre mais ativos, isto é, fornecendo melhor preservação dos materiais biológicos e com, em primeira instância, a vontade de melhorar a preservação de fibroblastos para aplicações em cosmetologia, nos orientamos para a síntese  
15 de compostos de menor peso molecular, podendo assim ter melhor biodisponibilidade, simplificando as etapas de síntese.

Esses compostos seriam utilizáveis, visando numerosas aplicações, tais como a preservação das células, plaquetas  
20 sangüíneas, tecidos e órgãos.

Existe, com efeito, uma forte demanda, a fim de melhorar a estocagem e a conservação de materiais vivos com muito menos danos do que pelos métodos comumente utilizados.

25 Fala-se mais geralmente de preservação, incluindo a preservação a temperaturas diferentes aí compreendida a criopreservação até temperaturas de  $-196^{\circ}\text{C}$ .

Assim, compostos utilizados como adjuvantes, quando da conservação e apresentando uma boa estabilidade poderiam  
30 ser úteis para preservar materiais biológicos

particularmente no domínio médico:

- para manter órgãos humanos completos, tais como os rins, corações e fígados a transplantar, sem dificuldade de tempo;

5 - para preservar células ou tecidos delicados com um mínimo de danos e suficientemente durante muito tempo para permitir sua distribuição eventualmente internacional;

- para conservar plaquetas sangüneas e diferentes células;

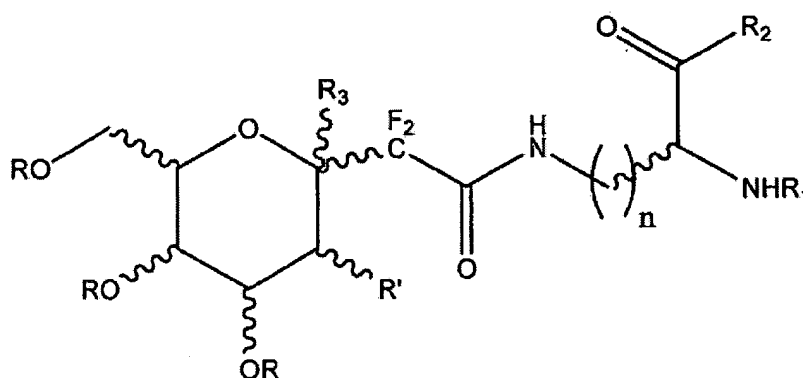
10 - para proteger certos organismos, bactérias, vírus ou vacinas,

mas também no domínio dermatológico e/ou cosmético para proteger a pele contra as degradações causadas pelo estresse oxidante ou os UV ou pelo envelhecimento, por exemplo.

A invenção tem por objeto resolver esses inconvenientes.

Para isso, ela propõe um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula (I):

20



25

na qual

n é um número inteiro compreendido entre 3 e 4;

R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, linear ou ramificado, benzila, acetila, trimetilsilila, 30 terc-butildimetilsilila, terc-butildifenilsilila;

R' representa OR, NR''R''', N<sub>3</sub> ou um ftalimida;

R'' e R''', idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, linear ou ramificado, arila, benzila, benzoíla, acetila, 5 alquilocarbonila, aliloxicarbonila, benziloxicarbonila;

R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, linear ou ramificado, benzila, alquilcarbamato, alilcarbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>1</sub> pode também representar um aminoácido, mas, nesse caso, R<sub>2</sub> representa 10 unicamente OR;

R<sub>2</sub> compreende um aminoácido, mas, nesse caso, R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, linear ou ramificado, benzila, alquilcarbamato, alilcarbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>2</sub> representa OR 15 quando R<sub>1</sub> representa um aminoácido;

R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio ou uma função álcool livre ou protegido, assim como seus derivados no estado de base, de sal de adição a um ácido mineral ou orgânico, de hidrato ou de 20 solvato fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis.

Os grupos alquilas, lineares ou ramificados, poderão ser grupos que possuem de 1 a 10 átomos de carbonos.

Esse aminoácido poderá ser uma alanina ou uma glicina ou uma prolina.

25 Por fisiologicamente aceitável, entende-se compatível com a pele, os lábios, o couro cabeludo e/ou os cabelos.

A invenção tem também por objeto um medicamento, compreendendo como princípio ativo pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I, tal como 30 definido anteriormente.

De acordo com um outro de seus aspectos, a presente invenção se refere à utilização de pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I, tal como definido anteriormente para o preparo de medicamentos  
5 destinados ao tratamento da inflamação.

A invenção se refere também à utilização de um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I para o preparo dos compostos ou composições utilizáveis para o preparo ou a criopreservação de materiais  
10 biológicos, tal como os fibroblastos.

Um outro objeto da invenção se refere a uma composição, compreendendo pelo menos um composto C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I, tal como definido anteriormente.

15 Naturalmente, a composição, de acordo com a invenção, poderá compreender um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I sozinho ou em mistura e em quaisquer proporções.

A composição, de acordo com a invenção, poderá ser  
20 destinada a um uso cosmético ou farmacêutico, particularmente dermatológico.

A composição poderá ser ingerida, injetada ou aplicada sobre a pele, os lábios, o couro cabeludo e/ou os cabelos.

De acordo com o modo de administração, a composição,  
25 de acordo com a invenção, poderá se apresentar sob todas as formas galênicas normalmente utilizadas.

A composição poderá compreender um meio e/ou um suporte fisiologicamente ou farmacêuticamente aceitável.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção  
30 para a administração por via oral, sublingual, inalada,

subcutânea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local ou retal, os princípios ativos poderão ser administrados sob forma unitárias de administração, em mistura com suportes farmacologicamente aceitáveis clássicos. As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração tópica, os implantes, as formas de administração subcutânea, intramuscular, intravenosa, intranasal ou intraocular e as formas de administração retal.

Além dos excipientes inertes, não tóxicos e farmacologicamente aceitáveis, tais como a água destilada, a glicose, a lactose de amido, o talco, os óleos vegetais, o etileno glicol..., as composições assim obtidas poderão também conter agentes de preservação.

Outros princípios ativos poderão ser acrescentados nessas composições.

A quantidade de composto, de acordo com a invenção, e de outros eventuais princípios ativos nessas composições poderá variar, segundo as aplicações, a idade e o peso do doente ou do usuário, se for o caso.

Para uma aplicação tópica sobre a pele, os lábios, o couro cabeludo e/ou os cabelos, a composição, de acordo com a invenção, poderá compreender um meio e/ou um suporte fisiologicamente aceitável.

Além disso, a composição poderá se apresentar sob todas as formas galênicas normalmente utilizadas para uma aplicação tópica, particularmente sob a forma de uma solução aquosa, hidroalcoólica ou oleosa, de uma emulsão

óleo na água ou água no óleo ou múltipla, de um gel aquoso ou oleoso, de um produto anidro líquido, pastoso ou sólido, de uma dispersão de óleo em uma fase aquosa com o auxílio de esférulas que podem ser micro/nanocápsulas ou  
5 micro/nanopartículas, dispersões vesiculares ou de tipo iônica e/ou não iônica.

Essa composição poderá ser mais ou menos fluida e ter o aspecto de um creme branco ou colorido, de uma pomada, de um leite, de uma loção, de um soro, de uma pasta, de uma  
10 espuma.

Ela poderá também se apresentar sob a forma sólida, e, por exemplo, sob a forma de *stick*.

Ela poderá ser utilizada como produto de tratamento, como produto de limpeza, como produto de maquiagem.

15 A composição, de acordo com a invenção, poderá também ser uma composição para tratamentos capilares, e particularmente um shampoo, uma loção de tratamento, um creme ou um gel para cabelo.

A composição poderá, também, conter adjuvantes  
20 habituais nos domínios cosméticos ou dermatológicos.

As quantidades dos diferentes adjuvantes são aquelas classicamente utilizadas nos domínios considerados.

Esses adjuvantes, de acordo com a respectiva natureza, poderão ser introduzidos em uma fase aquosa, uma fase  
25 oleosa, em vesículas e/ou em micro/nanopartículas.

Naturalmente que esses adjuvantes, assim como sua concentração deverão ser tais que não modifiquem a propriedade buscada para a composição, de acordo com a invenção.

30 A invenção tem também por objeto um processo de

tratamento cosmético para proteger a pele, os lábios e/ou os cabelos, o couro cabeludo contra o estresse oxidante e/ou os UV, consistindo em aplicar sobre a pele, os lábios e/ou os cabelos, o couro cabeludo, uma composição que  
5 comporta pelo menos um meio fisiologicamente aceitável e pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I, tal como definido anteriormente ou de seus derivados no estado de base, de sal de adição a um ácido mineral ou orgânico, de hidrato ou de solvato  
10 fisiologicamente ou farmacologicamente aceitáveis.

Modos de execução da invenção serão descritos a seguir, a título de exemplos não limitativos, com referência aos desenhos anexados, nos quais:

a figura 1 é uma equação de reação para se obter o  
15 composto 2;

a figura 2 é uma equação de reação para se obter o composto 3;

a figura 3 é uma equação de reação para se obter o composto 4;

20 a figura 4 é uma equação de reação para se obter o composto 5;

a figura 5 é uma equação de reação para se obter o composto 6;

25 a figura 6 é uma equação de reação para se obter o composto 9;

a figura 7 é uma equação de reação para se obter o composto 10;

a figura 8 é uma equação de reação para se obter o composto 11;

30 a figura 9 é uma equação de reação para se obter o

composto 12;

a figura 10 é uma equação de reação para se obter o composto 14;

5 a figura 11 é uma equação de reação para se obter o composto 15;

a figura 12 é uma equação de reação para se obter o composto 16;

a figura 13 é uma equação de reação para se obter o composto 19;

10 a figura 14 é uma equação de reação para se obter o composto 20;

a figura 15 é uma equação de reação para se obter o composto 21;

15 a figura 16 é uma equação de reação para se obter o composto 22;

a figura 17 é uma equação de reação para se obter o composto 24;

a figura 18 é uma equação de reação para se obter o composto 25;

20 a figura 19 é uma equação de reação para se obter o composto 26;

a figura 20 é uma equação de reação para se obter o composto 28;

25 a figura 21 é uma equação de reação para se obter o composto 29;

a figura 22 é uma equação de reação para se obter o composto 30;

a figura 23 é uma equação de reação para se obter o composto 32;

30 a figura 24 é uma equação de reação para se obter o

composto 33;

a figura 25 é uma equação de reação para se obter o composto 34;

5 a figura 26 é uma equação de reação para se obter o composto 35;

a figura 27 é uma equação de reação para se obter o composto 36;

a figura 28 é uma equação de reação para se obter o composto 37;

10 a figura 29 é uma equação de reação para se obter o composto 38;

a figura 30 é uma equação de reação para se obter o composto 39;

15 a figura 31 é uma equação de reação para se obter o composto 41;

a figura 32 é uma equação de reação para se obter o composto 42;

a figura 33 é uma equação de reação para se obter o composto 43;

20 a figura 34 é uma equação de reação para se obter o composto 44;

a figura 35 é uma representação dos efeitos do composto 11 sobre fibroblastos adultos da pele tratados com UV;

25 a figura 36 é uma representação dos efeitos do composto 11 sobre fibroblastos adultos da pele a  $-3^{\circ}\text{C}$ ;

as figuras 37, 38 e 39 são representações dos efeitos dos diferentes derivados sobre a sobrevivência de células HELA submetidas a UVC.

30 As abreviações encontradas são definidas assim:

Eq: equivalente                      g: grama                      Hz: Hertz  
 Mg: miligrama                      MHz: megaHertz                      min:  
 minuto  
 ML: mililitro                      mmol: milimol                       $\mu$ mol:  
 5 micromol  
 Nmol: nanomol                      app: aparente

As características dos aparelhos utilizados para efetuar as análises de todos os compostos descritos no presente pedido são indicadas abaixo.

10 Os espectros RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  foram registrados sobre espectrômetros BRUKER DPX 300 e DPX 600. Em RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , o tetrametilsilano é utilizado como referência interna. Em RMN  $^{19}\text{F}$ , a referência externa é o fluorotriclorometano  $\text{CFCl}_3$ . Os deslocamentos químicos são expressos em parte por  
 15 milhão (ppm), as constantes de acoplamento J em Hertz (Hz).

As seguintes abreviações foram utilizadas:

s para singleto, bs para um amplo singleto, d para duplete, t para tripleto, q para quarteto, m para multiplete ou maciço, dd para duplo duplete...

20 Os espectros de massa foram obtidos sobre um espectrofotômetro de tipo Micromass TOF-SPEC, E 20 Kv,  $\alpha$ -ciano, para a utilização Maldi et JEOL AX500, 3 Kv, Canon FAB JEOL, Xe, 4 kV, corrente limite 10  $\mu\text{A}$ , Gly-NBA 50 : 50 para a ionização FAB.

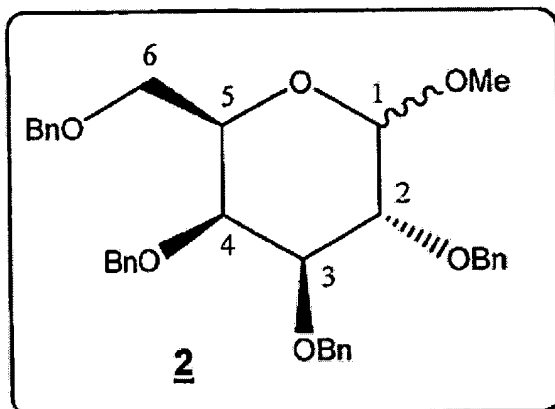
25 As separações por cromatografia sobre coluna são realizadas sob pressão leve, seguindo as técnicas de cromatografia sobre sílica Kieselgel 60 (230-400 Mesh, Merck).

A seqüência é assegurada por cromatografia sobre  
 30 camadas finas (CCM) com placas Kieselgel 60F-254-0,25 mm.

Denomina-se relação frontal (Rf) a relação da distância de migração de um composto sobre um suporte determinado em uma distância de migração de um eluente.

Síntese do composto 2 (figura 1)

5



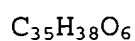
10

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o metil-D-galactopiranosídeo 1 (5 g; 26 mmol; 1 eq) e do iodeto de tetrabutilamônio  $n\text{Bu}_4\text{NI}$  (500 mg; 1,3 mmol; 0,05 eq) no dimetilformaldeído DMF (250 mL) é introduzido no hidreto de sódio NaH (3,7 g; 0,15 mol; 6 eq) por pequenas partes. Depois o brometo de benzila BnBr (18 mL; 0,15 mol; 6 eq) é adicionado e a mistura é deixada sob agitação durante pelo menos 24 horas.

O meio é hidrolisado com água. Depois a fase aquosa é extraída três vezes com éter. As fases orgânicas são em seguida reunidas, lavadas várias vezes com água, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois evaporadas.

O produto assim obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila em proporções de nove para um. Após concentração das frações coletadas, o produto 2 se apresenta sob a forma de cristais brancos com um rendimento ponderal de 95%.

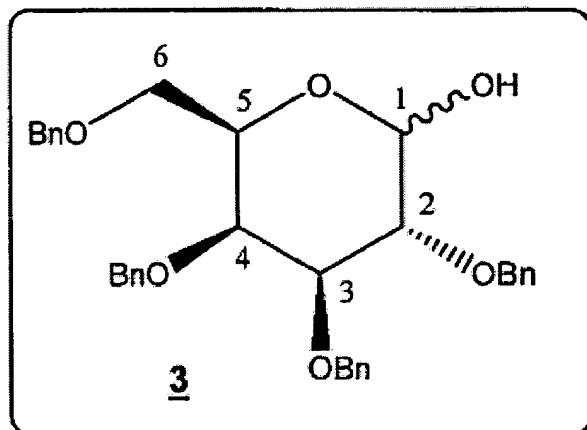
30



$$M = 554,67 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Rf = 0,38 (ciclo-hexano/acetato de etila 8/2)

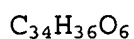
Síntese do composto 3 (figura 2)



10 Em um balão contendo o 1-O-metil-2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-galactopiranoose 2 (5,5 g; 9,92 mmol) em 80 mL de ácido acético, são adicionados 11 mL de ácido sulfúrico H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a uma concentração molar de 3M. O meio reacional é aquecido a 100 °C durante uma hora. A solução é, em  
15 seguida, diluída em 100 ml de água fria.

A mistura é extraída quatro vezes com 100 mL de tolueno. As fases orgânicas são reunidas, depois lavadas com 100 mL de água, 100 mL de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio NaHCO<sub>3</sub> e enfim com 100 mL de  
20 água. A fase orgânica é, em seguida, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada.

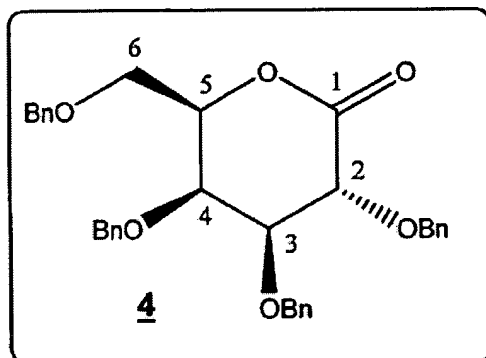
O produto assim obtido é purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila em proporções de 8,5 para  
25 1,5. Após concentração das frações coletadas, o produto três se apresenta sob a forma de cristais brancos com um rendimento ponderal de 75%.



$$M = 540,65 \text{ g.mol}^{-1}$$

Rf = 0,65 (ciclo-hexano / acetato de etila 6/4)

30 Síntese do composto 4 (figura 3)



5

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo 2,3,4,6-tetra-O-benzil-D-galactopiranosose 3 (4 g; 7,4 mmol) são introduzidos o dimetilsulfóxido DMSO (25,6 mL) e o anidrido acético Ac<sub>2</sub>O (16,8 mL). A mistura é deixada sob agitação durante 12 horas.

Depois a água é acrescentada e a fase aquosa é extraída três vezes ao éter. As fases orgânicas são reunidas, depois lavadas com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio NaHCO<sub>3</sub>, depois com água. A fase orgânica é em seguida secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada.

O produto é, em seguida, purificado por cromatografia sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila em proporções de oito por dois. Após concentração das frações coletadas, a lactona 4 se apresenta sob a forma de um óleo incolor com rendimento ponderal de 82%.



R<sub>f</sub> = 0,61 (ciclo-hexano/acetato de etila 8/2)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

3,6 (m, 2H, H<sub>6</sub>); 3,8 (dd, 2,1-9,6, 1H, H<sub>3</sub>); 4,1 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,2 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4,4-5,1 (m, 9H, H<sub>2</sub>; 4OCH<sub>2</sub>Ph); 7,2 (m, 20H, H ar.)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

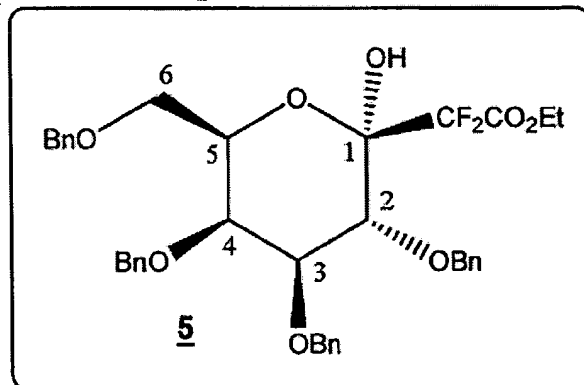
30

67,4 (C6); 72,4 (C5); 72,6 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73,5 (OCH<sub>2</sub>Ph);  
74,5 (C4); 75,1 (OCH<sub>2</sub>Ph); 77,1 (C2); 79,9 (C3); 127,4-128,3  
(Car.); 137,2; 137,3; 137,6 (Car. Quat); 169,8 (CO).

$\alpha_D = + 79,0^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

5 Síntese do composto 5 (figura 4)

10



Em um balão sob atmosfera inerte contendo zinco Zn  
(1,7 g; 26 mmol; 7 eq) previamente ativado e decapado no  
tetra-hidrofurano THF (30 mL) ao refluxo, uma mistura  
15 constituída da lactona 4 (2 g; 3,7 mmol; 1 eq) e de  
bromodifluoro acetato de etila (1,42 mL; 11 mmol; 3 eq) no  
THF (30 mL) é adicionado gota a gota. A reação é deixada ao  
refluxo durante 3 horas. Após retorno à temperatura  
ambiente, o zinco é filtrado, depois uma solução de ácido  
20 clorídrico HCl 1N (60 mL), depois diclorometano (6 mL) são  
acrescentados ao meio reacional.

As fases aquosas e orgânicas são separadas e a fase  
aquosa é extraída de novo duas vezes ao diclorometano. As  
fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de  
25 magnésio, filtradas, depois concentradas.

O produto é, em seguida, purificado por cromatografia  
sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura  
ciclo-hexano / acetato de etila em proporções de oito por  
dois. Após concentração das frações coletadas, o produto 5  
30 se apresenta sob a forma de cristais brancos com um

rendimento ponderal de 82%.



Rf = 0,35 (ciclo-hexano / acetato de etila 8/2)

RMN  $^{19}F$  (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)

5 -118,4 (d,  $J_{F-F} = 256$  Hz); -120,2 (d,  $J_{F-F} = 256$  Hz).

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

1,1 (t; 7,2; 3H; CH<sub>3</sub>); 3,4-3,5 (m, 2H, H6); 3,7-3,8  
(dd; 2,5-9,5; 1H; H3); 3,8 (d; 2; 1H; H4); 4-4,1 (m; 3H;  
H5; CH<sub>2</sub>); 4,25-4,85 (m; 9H; H2; 4OCH<sub>2</sub>Ph); 7,2 (m; 20H;  
10 Har.).

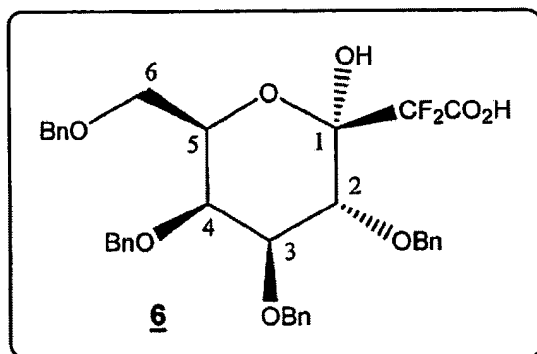
RMN  $^{13}C$  (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

14,2 (CH<sub>3</sub>); 63,6 (CH<sub>2</sub>); 68,6 (C6); 71,7 (C5); 73,2  
(OCH<sub>2</sub>Ph); 73,9 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,1 (C4); 74,9 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75,1  
(C2); 75,8 (OCH<sub>2</sub>Ph); 81,2 (C3); 96,9 (t, 27Hz, C1); 113 (t,  
15 264Hz, CF<sub>2</sub>); 128,0-128,9 (Car.); 138,2; 138,3; 138,6; 139,1  
(Car.quat); 163,3 (t, 31Hz, CO<sub>2</sub>Et).

$\alpha_D = + 52,6^\circ$  (c = 1; CHCl<sub>3</sub>)

Síntese do composto 6 (figura 5)

20



25

Em um balão contendo o éster 5 (0,5 g; 1,75 mmol, 1  
eq) no THF (5 mL) é acrescentada a uma solução aquosa de  
litina LiOH (84 mg; 3,5 mmol, 2 eq) solubilizada em uma  
quantidade mínima de água. A mistura é deixada durante 12  
horas sob agitação, depois retomada no acetato de etila. A  
30 mistura é acidificada com uma solução aquosa de ácido

clorídrico 1N, depois extraída várias vezes com acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas.

O composto 6 é obtido sob a forma de um óleo branco com um rendimento quantitativo.



RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282,5 MHz)

-117,3 (d,  $J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$ ); -119,0 (d,  $J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$ ).

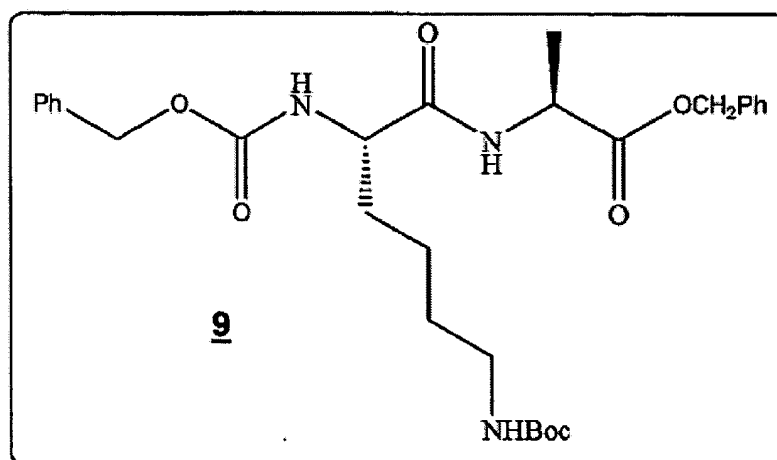
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

3,2 (dd; 4,5Hz e 9,8Hz; 1H; H6); 3,5 (dd; 7,7Hz e 9,8Hz; 1H; H6); 3,7 (d; 2Hz; 1H; H4); 3,8 (dd; 2,6Hz e 9,5Hz; 1H; H3); 4 (dd; 4,5Hz e 7,7Hz; 1H, H5); 4,3-4,9 (m; 9H; H2; 4OCH<sub>2</sub>Ph); 7,2 (m; 20H; Har.).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz)

69,4 (C6); 71,7 (C5); 73,2 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,0 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,1 (C4); 75,0 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75,1 (C2); 75,9 (OCH<sub>2</sub>Ph); 80,8 (C3); 95,4 (t, 27Hz, C1); 112,5 (t, 260Hz, CF<sub>2</sub>); 127,8-129,0 (Car.); 137,6; 138,0; 138,1 (Car.quat); 163,1 (t, 30Hz, CO<sub>2</sub>H).

Síntese do composto 9 (figura 6)



Em um balão sob atmosfera inerte, contendo a 7-lisina(Boc)-OH- 8 (2 g; 5,26 mmol; 1eq) no diclorometano

(40 mL), o carbonildiimidozal CDl (878 mg; 5,42 mmol; 1,03 eq) é adicionado. A reação é deixada sob agitação durante uma hora. Depois a essa mistura é acrescentada uma solução preparada sob atmosfera inerte e constituída de Cl<sup>-</sup>H<sub>3</sub>N-  
 5 AlaninaOBn 7 (1,13 g; 5,26 mmol; 1 eq), e de diisopropiletilamina DIEA (1,92 mL; 11,04 mmol; 2 eq) no diclorometano (40 mL). A reação é prosseguida durante 24 horas, depois hidrolisada com água e extraída três vezes ao diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas  
 10 sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas.

A mistura é em seguida purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila em proporções de sete para três. Após concentração das frações coletadas, o produto 9  
 15 se apresenta sob a forma de um sólido amarelo claro com um rendimento ponderal de 66%.



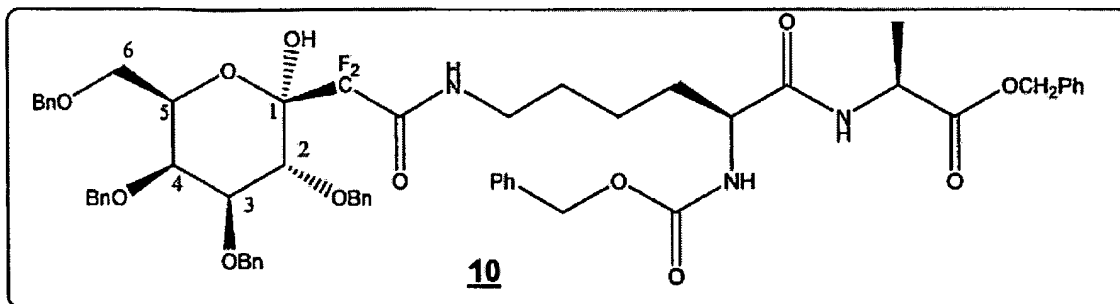
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

1,3 (m, 16H, CH<sub>3</sub>; (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C; 2CH<sub>2</sub>); 1,6-1,7 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  
 20 3,0 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,1 (m, 1H, NHLys), 4,5 (m, 1H; CHAla)  
 4,6 (m, 1H, NH), 5,0 (s, 2H; OCH<sub>2</sub>Ph), 5,1 (m, 1H ZNH); 5,5  
 (d, 7Hz; 1H; NH); 6,8 (d, 6,5Hz; 1H; NH); 7,3 (m, 5H, Har).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

18,4 (CH<sub>3</sub>); 22,6 (CH<sub>2</sub>); 28,8 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 29,8 (CH<sub>2</sub>); 32,6  
 25 (CH<sub>2</sub>); 40,1 (NCH<sub>2</sub>); 48,6 (CHAla); 54,9 (CHLys); 67,4 e 67,5  
 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 80,2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 128,5-129 (Car); 135,6 e 136,6  
 (C<sub>ar</sub>. quat); 156,6 (CO(Boc) e CO(Z)); 171,8 e 172,9 (CONH e  
 CO<sub>2</sub>Et).

Síntese do composto 10 (figura 7)



### Desproteção do peptídeo

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o peptídeo 9 (1,8 g; 3,36 mmol; 1 eq) no diclorometano (40 mL) é introduzido ácido trifluoroacético TFA (5 mL; 67,2 mmol; 20 eq). A mistura é deixada para reagir durante 12 horas, depois o meio reacional é concentrado. Quatro a cinco co-  
 10 evaporações ao tolueno são feitas para se obter o produto desprotegido com um rendimento quantitativo.

### Acoplamento

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 6 (1,38 g; 2,18 mmol; 1,05 eq), o peptídeo anteriormente desprotegido (1,15 g; 2,08 mmol; 1 eq), 1-hidroxibenzotriazol HOBT (0,336 g; 2,5 mmol; 1,2 eq) e a N-metilmorfolina NMM (0,57 mL; 5,2 mmol; 2,5 eq) no DMF (35  
 20 mL), o EDCI (0,478 g; 2,49 mmol; 1,2 eq) são acrescentados. A reação é deixada sob agitação durante 24 horas, depois o solvente é evaporado e o meio é retomado no diclorometano. O meio é, em seguida, extraído duas vezes com HCl 1M (2\*100 mL). A fase orgânica é coletada, secada sobre sulfato de  
 25 magnésio, filtrada, depois concentrada.

A mistura é em seguida purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica, tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila. Após concentração das frações coletadas, o produto 10 se apresenta sob a forma de  
 30 um sólido branco com um rendimento ponderal de 83%.

$C_{60}H_{65}F_2N_3O_{12}$ M = 1058,17 g.mol<sup>-1</sup>

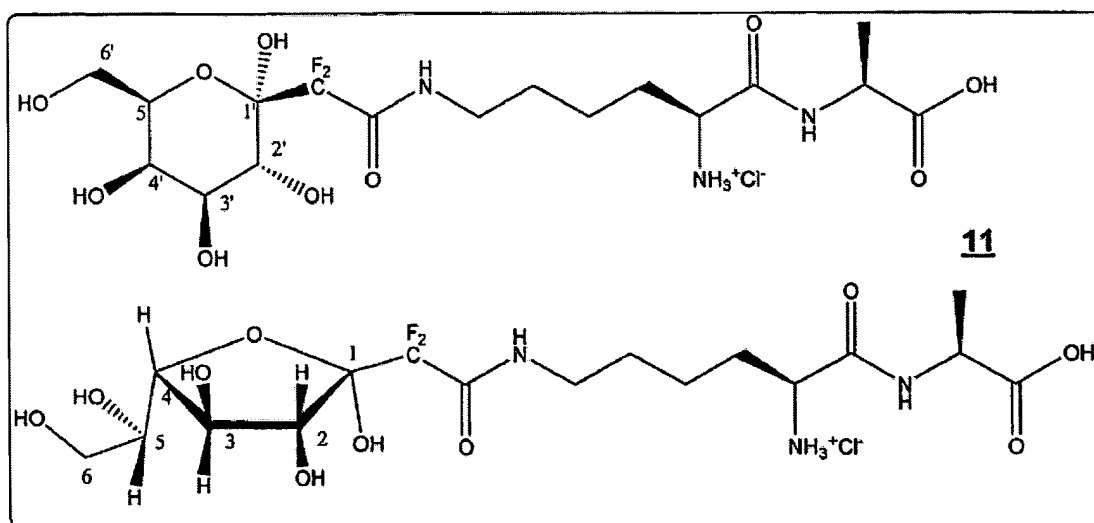
Rf = 0,48 (ciclo-hexano / acetato de etila 5/5)

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282,5 MHz):-116,9 (d, J<sub>F-F</sub> = 259Hz), -121,7 (d, J<sub>F-F</sub> = 259Hz)5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

1,2-1,4 (m, 7H, 1CH<sub>3</sub>; 2CH<sub>2</sub>), 1,5 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1,6 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,0 e 3,2 (2m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,4 (M, 2H, H6), 3,8-3,9 (m, 2H, H3, H4), 4,0 (M, 2H, CHNH (Lys); H5), 4,2-4,9 (m, 9H; 4OCH<sub>2</sub>Ph; CH (Ala)); 4,2 (d, 9H, 1H, H2); 5,0 (s, 10 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,1 (m, 1H, ZNH); 5,4 (d, 7,8; 1H, NH); 6,5 (d, 7,2; 1H; NH); 6,7 (s, 1H, NH); 7,2 (m, 30H, H<sub>ar</sub>).

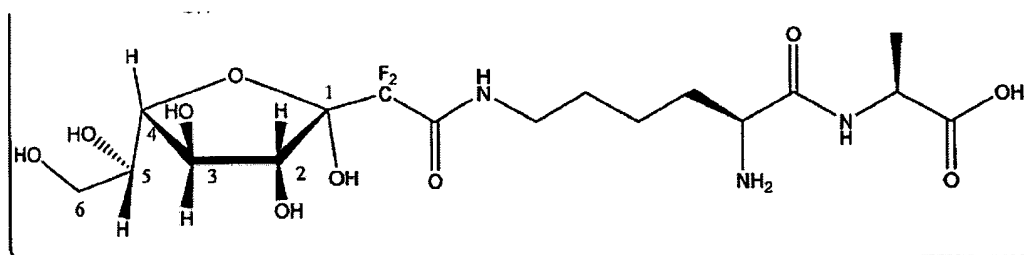
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

18,3 (CH<sub>3</sub>); 22,4 (CH<sub>2</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>N); 48,6 (CHAla); 54,9 NCH Lys) 67,4 e 67,6 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 15 68,7 (C6); 71,2 (C5); 73,5 e 73,8 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 74,4 (C4); 75,0 (OCH<sub>2</sub>Ph; C2); 75,8 (OCH<sub>2</sub>Ph); 80,9 (C3); 97,2 (t, 27Hz, C1); 113 (t, CF<sub>2</sub>); 127,9-129 (Car); 135,7; 136,7; 138,2; 138,3; 138,7; 139,0 (C<sub>ar</sub>. quat); 156,0 (CO(Z)); 163,7 (t, 28Hz, CF<sub>2</sub>CONH); 172,0 (CONH); 173,0 (CO<sub>2</sub>Bn).

20 Síntese do composto 11 (figura 8)

30 Um balão contendo o produto de partida 10 (150 mg;





5 Um balão, o composto 10 (0,81 mmol) é dissolvido em uma mistura água/tetra-hidrofurano (1 : 1; 20 mL) e o paládio sobre carvão é colocado sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura é agitada durante dois dias à temperatura ambiente. A mistura reacional é filtrada e

10 concentrada. O bruto é retomado com diclorometano (20 mL) que é eliminado, depois com água (10 mL) que é filtrada. A fase aquosa é em seguida concentrada para assim deixar o produto desejado com um sólido branco com um rendimento de 54%.

15  $C_{18}H_{31}F_2N_3O_{10}$   $M = 473,42 \text{ g.mol}^{-1}$   
 RMN  $^{19}F$  ( $D_2O$ , 282 MHz)  
 -119,3 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  255,5), 120,4 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  255,5);  
 -120,7 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  256,6); 121,8 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  255,5)  
 RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 300 MHz)

20 1,31 (3H, d,  $^3J_{H_{11}-H_9}$  7,3 CH<sub>3</sub>), 1,37-1,45 (2H, m, H CH<sub>2</sub>);  
 1,52-1,61 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,74-1,87 (2H, m, CH<sub>2</sub>); 3,25-3,31  
 (2H, m, NCH<sub>2</sub>), 3,57-3,75 (4H, m, 2H6', 2H6, H4, H5); 3,82  
 (dd,  $^3J_{H-H}$  3,2,  $J_{H-H}$  9,7, H3'); 3,95-4,02 (CH, H4', H5', H2');  
 4,08-4,17 (m, CH, H3); 4,39 (d,  $^3J_{H-H}$  8,3, H2),

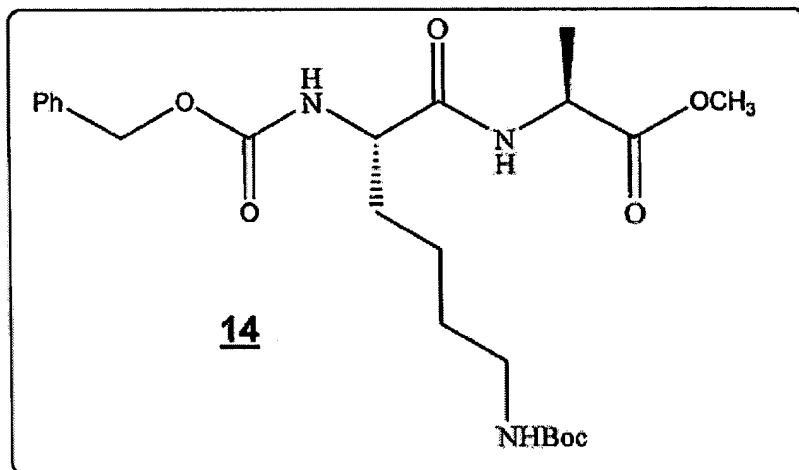
25 RMN  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 75 MHz)  
 17,5 (CH<sub>3</sub>); 21,9 (CH<sub>2</sub>); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 39,5  
 (NCH<sub>2</sub>); 51,5 (CH); 53,8 (CH) 61,1 (C6'); 62,6 (C6); 67,1  
 (C5'); 68,9 (C4'); 70,6 (C3'); 70,9 (C5); 72,5 (C2'); 74,0  
 (C3); 75,6; (C2); 80,2 (C4); 96,1 (d,  $^2J_{Cl'-F}$  25,7), 98,9 (t,  
 30  $^2J_{Cl'-F}$  28,6) (C1 e C1'), 114,0 (t,  $^2J_{C7'-F}$  256,5, CF<sub>2</sub>), 163,9

(t,  $^2J_{\text{C8}'-\text{F}}$  28,0,  $\text{CF}_2\text{CO}$ ), 169,9 e 176,3 (CO).

Espectrometria de massa: ESI+ : 496 (MH + Na)+, 474 (MH)+.

Síntese do composto 14 (figura 10)

5

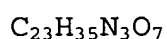


10

Em um balão sob atmosfera inerte contendo a Z-Lysina(NHBoc)-OH 8 (5 g; 13,14 mmol; 1 eq) no dicloro metano (50 mL), o carbonildiimadozal CD1 (2,56 g; 15,8 mmol; 1,2 eq) é adicionado. A reação é deixada sob agitação durante uma hora. Depois a essa mistura é acrescentada uma solução preparada sob atmosfera inerte e constituída de  $\text{Cl}^-$   $^+\text{H}_3\text{N}$ -AlaninaOMe 13 (1,84 g; 13,14 mmol; 1 eq) e de diisopropiletilamina DIEA (4,8 mL; 27,6 mmol; 2,1 eq) no diclorometano (50 mL). A reação é prosseguida durante 24 horas, depois uma solução de ácido clorídrico 1N (50 mL) é adicionada, depois a mistura é extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas são lavadas com uma solução saturada de NaCl (100 mL), secadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentradas sob vácuo para deixar o composto 14 sob a forma de um sólido branco que é utilizado diretamente na seqüência da síntese com um rendimento de 99%.

25

30



$$M = 465,5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$$

Rf = 0,43, eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (1

: 1).

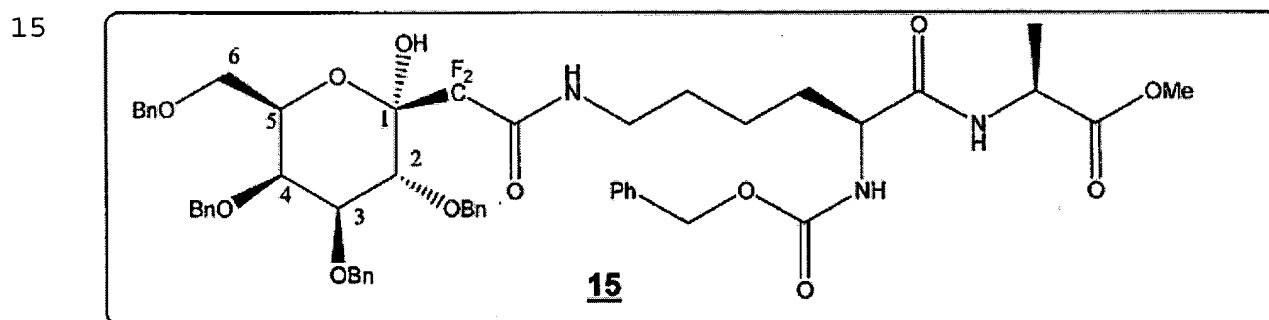
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

1,30 (d, 3H  $^3\text{J}_{\text{H}_{12}-\text{H}_9}$  7,4  $\text{CH}_3$ ), 1,33-1,45 (m, 12H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ;  $\text{CH}_2$ ), 1,52-1,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,76-1,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,00-  
 5 3,08 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,25 2 (m, 1H, (CH),  
 4,48 (qt, 1H,  $^3\text{J}_{\text{H}-\text{H}_{12}}$  7,4 (CH), 5,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , NH),  
 6,03 (d, 1H,  $^3\text{J}_{\text{NH}-\text{H}_6}$  7,8 NH); 7,22-7,31 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , NH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz)

18,0 ( $\text{CH}_3$ ); 22,6 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ );  
 10 32,7 ( $\text{CH}_2$ ); 40,2 ( $\text{NCH}_2$ ); 48,4 (CH)Ala)); 52,7 (CH(Lys));  
 67,2 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 79,3 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 128,3, 128,4 (2C); 128,8  
 (2C); (Car); 136,6 (Car. Quat); 156,6 e 156,7 (CO(Boc) e CO  
 (Z)); 172,4 e 173,6 (CONH E  $\text{CO}_2\text{Et}$ ).

Síntese do composto 15 (figura 11)



### Desproteção do peptídeo

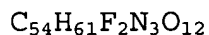
Em um balão sob atmosfera inerte contendo o peptídeo  
 14 (6 g; 13 mmol; 1 eq) no diclorometano (100 mL) é  
 introduzido o ácido trifluoroacético TFA (20 mL; 263 mmol;  
 25 20 eq). A mistura é deixada para reagir durante 12 horas,  
 depois o meio reacional é concentrado. Quatro a cinco co-  
 evaporações ao tolueno são feitas para se obter o produto  
 desprotegido com rendimento quantitativo.

### Acoplamento

30 Em um Balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 6

(2,15 g; 2,49 mmol; 1,0 eq), o peptídeo anteriormente desprotegido (1,20 g; 2,49 mmol; 1 eq), o hidroxibenzotriazol HOBT (0,37 g; 2,75 mmol; 1,1 eq) e a N-metilmorfolina NMM (0,83 g; 8,22 mmol; 3,3 eq) no DCM (100 mL), no EDCI (0,53 g; 2,75 mmol; 1,1 eq) é acrescentado após 15 minutos. A reação é deixada sob agitação durante 24 horas, depois a água (100 mL) é acrescentada, assim como o diclorometano, e a fase aquosa é extraída com DCM (3 x 100 mL). As fases orgânicas são lavadas com uma solução saturada de NaCl (200 mL), secadas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentradas sob vácuo para deixar um sólido bege.

O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com uma mistura ciclo-hexano / AcOEt (1 : 1), como eluente para dar o produto 15 puro sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 38%.



$$M = 982,07 \text{ g.mol}^{-1}$$

Rf = 0,27, eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (1 : 1)

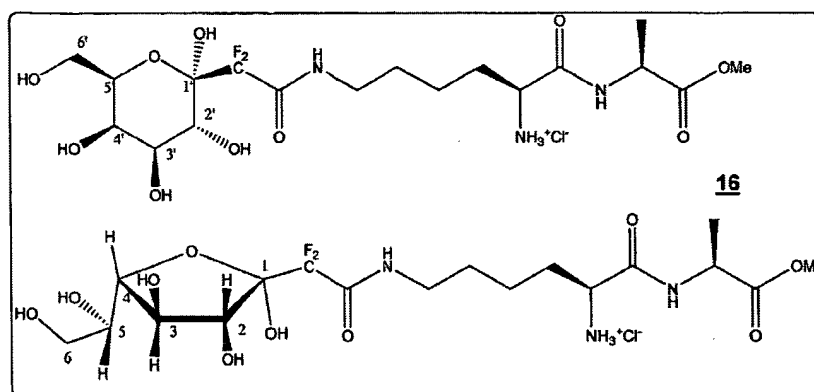
RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)

-117,0 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F1</sub> 258,0), -121,9 (1f, D, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> 258,0).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

1,31 (d, 3H, <sup>3</sup>J<sub>H12-H19</sub> 7,1, CH<sub>3</sub>); 1,30-1,78 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 3,05-3,38 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,42-3,51 (m, 2H, H6) 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,88 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J 9,0), 4,39-4,55 (m, 4H), 4,68-4,92 (m, 5H), 5,02-5,06 (m, 2H), 5,40 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>7,9</sub>, NH), 6,35 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>7,2</sub>, NH), 6,78 (ls, 1H, NH), 7,22-7,29 (m, 25H, Har)

Síntese do composto 16 (figura 12)



5

Um balão contendo o produto de partida 15 (497 mg; 0,488 mmol) em uma mistura de tetra-hidrofurano THF (10 mL) e de HCl 1N (1,2 eq) em presença de espátula de paládio sobre carvão Pd/C é colocado sob atmosfera de hidrogênio. A mistura é deixada sob agitação durante uma noite, depois filtrada sobre um filtro Millipore®. A mistura é, em seguida, concentrada para se obter o produto 16 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 87%.

15  $C_{18}H_{32}ClF_2N_3O_{10}$   $M = 523,5 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN  $^{19}F$  ( $D_2O$ , 282 MHz)

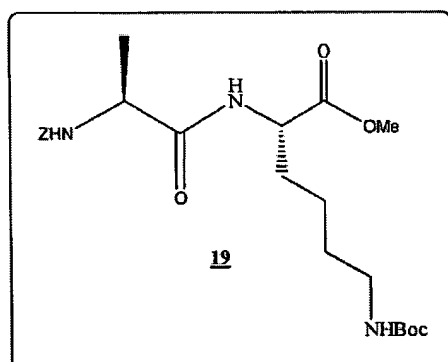
-119,1 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  256,4), -120,5 (1f, d,  $^2J_{F-F}$  256,4).

-120,3 (1F, d,  $^2J_{F-F}$  256,4), -121,7 (1f, d,  $^2J_{F-F}$  256,4).

RMN  $^1H$  ( $D_2O$  300 MHz)

20 1,37-1,48 (m, 5H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1,54-1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,72-1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,24-3,32 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,59-3,85 (m), 3,96-4,02 (m), 4,13 (, 1H,  $^3J_{7,9}$ , H<sub>2</sub>).

Síntese do composto 19 (figura 13)



25

30 Em um balão sob atmosfera inerte contendo a Z-Ala-OH

17 (752 mg; 3,37 mmol; 1,0 eq) no diclorometano (15 mL), o carbonildiimadozal CD1 (656 g; 4,05 mmol; 1,2 eq) é adicionado. A reação é deixada sob agitação durante uma hora. Depois a essa mistura é acrescentada a uma solução  
 5 preparada sob atmosfera inerte e constituída de  $\text{Cl}^{-}\text{H}_3\text{N}^{-}$ -Lys(NHBoc)OMe 18 (1 g; 3,37 mmol; 1 eq), e de diisopropiletilamina DIEA (1,25 mL; 7,1 mmol; 2,1 eq) no diclorometano (15 mL). A reação é prosseguida durante 24 horas. Uma solução de ácido clorídrico 1N (20 mL) é  
 10 adicionada, depois a mistura é extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas são lavadas com uma solução saturada de NaCl (50 mL), secadas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentradas sob vácuo para deixar um sólido branco. O resíduo é purificado sobre coluna cromatográfica sobre  
 15 sílica gel com uma mistura ciclo-hexano / acetato de etila (1 : 1) como eluente, a fim de isolar o produto 19 puro sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 72%.

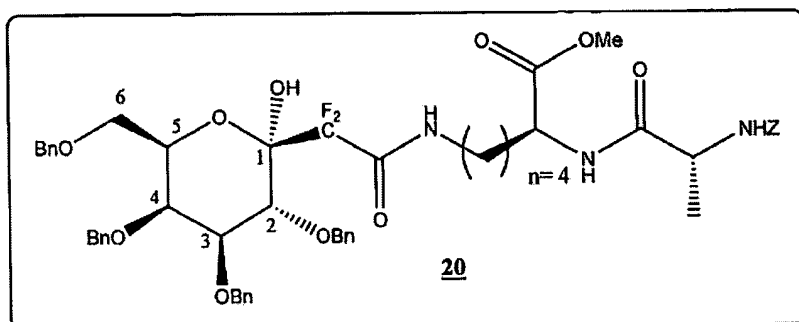


20 Rf = 0,25, eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (1 : 1).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

1,38 (d, 3H,  $^3\text{J}_{6,8}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,25-1,84 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 1,42 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,02-3,09 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,72 (s, 3H, O  $\text{CH}_3$ ), 4,29 (tapp., 6,8Hz, 1H, CH).

25 Síntese do composto 20 (figura 14)



30

Desproteção do peptídeo

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o peptídeo 19 (1 eq) no diclorometano é introduzido o ácido trifluoroacético TFA (20 eq). A mistura é deixada para reagir durante 12 horas, depois o meio reacional é concentrado. Quatro a cinco co-evaporações ao tolueno são feitas para se obter o produto desprotegido com um rendimento quantitativo.

Acoplamento

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 6 (1,26 g; 2,0 mmol; 1,0 eq), o peptídeo anteriormente desprotegido (0,95 g; 2,0 mmol; 1 eq), o 1-hidroxibenzotriazol HOBT (0,29 g; 2,25 mmol; 1,1 eq) e a N-metilmorfolina NMM (0,28 g; 3 mmol; 1,5 eq) no DMF (35 mL), o EDCI (0,44 g; 2,0 mmol; 1,1 eq) é acrescentado após 15 minutos. A reação deixada sob agitação durante 24 horas, depois concentrada. Uma solução de HCl 1N (20 mL) é acrescentada, assim como o diclorometano, e a fase aquosa é extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas são lavadas com uma solução saturada de NaCl (50 mL), secadas sobre MgSO<sub>4</sub> e concentradas sob vácuo.

O resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica gel com uma mistura ciclo-hexano / AcOEt (1 : 1) como eluente para dar o produto 20 puro sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 33%.



R<sub>f</sub> = 0,30, eluente: ciclo-hexano / acetato de etila (1 : 1).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 282,5 MHz:

-117,8 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 259,2), -120,3 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> =

259,2)

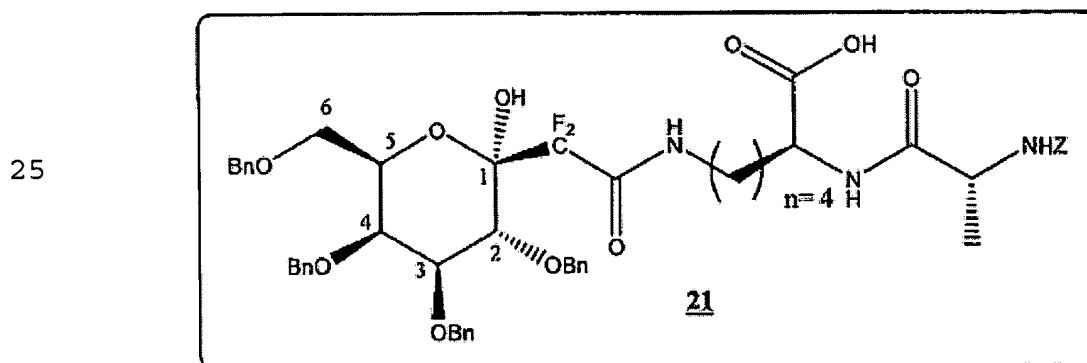
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

1,32 (d, 3H,  $^3\text{J}$  7,0  $\text{CH}_3$ ); 1,35-1,80 (m, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ),  
 2,92-3,18 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,25-3,36 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,51 (d,  
 5 6,5Hz, 2H, H6), 3,71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,88-3,96 (m, 2H, H3,  
 H4), 4,13 (t, 2,3Hz, 1H, H5), 4,15-4,26 (m, 1H CH); 4,33  
 (d, 10H, 1H, H2); 4,42 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,45-4,52 (m, 1H,  
 CH), 4,58 (d, 1H,  $^2\text{J}$  11,5,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) 4,71 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ),  
 4,77 (d, 1H,  $^2\text{J}$  10,2,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,85 (d, 1H,  $^2\text{J}$  10,2,  
 10  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,95 (d, 1H,  $^2\text{J}$  11,5,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,05 (s, 2H,  
 $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,32 (d, 1H,  $^3\text{J}$  7,6, NH), 5,32 (s, 1H, OH), 6,67  
 (d, 1H,  $^3\text{J}$  7,4, NH), 6,93 (ls, 1H, NH), 7,21-7,38 (m, 25H,  
 H<sub>ar</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

15 18,4 ( $\text{CH}_3$ ); 21,9 ( $\text{CH}_2$ ); 28,2 ( $\text{CH}_2$ ); 31,2 ( $\text{CH}_2$ ); 38,6  
 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 50,6 (CH); 52,1 (CH); 52,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 67,1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ );  
 68,6 ( $\text{C}_6$ ); 70,9 ( $\text{C}_5$ ); 73,2 e 73,5 (2 $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 74,1 ( $\text{C}_4$ ); 74,7  
 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 74,8 ( $\text{C}_2$ ); 75,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 80,7 ( $\text{C}_3$ ); 96,7 (t, 25,7  
 Hz,  $\text{C}_1$ ); 127,7; 127,8; 127,9; 128,0; 128,1; 128,2; 128,4  
 20 (2C); 128,6; 127,7 (Car); 136,3; 137,9; 138,0; 138,4; 138,7  
 ( $\text{C}_{ar}$ . quat); 164 ( $\text{CF}_2\text{CONH}$ ); 172,6 (CONH); 172,7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ).

Síntese do composto 21 (figura 15)



Em um balão sob atmosfera inerte contendo o composto  
 30 20 (575 mg; 0,586 mmol; 1 eq) em solução no tetra-hidro

furano (8 mL), uma solução aquosa de litina (2M; 2 eq) é acrescentada e a mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente. O meio é acidificado com uma solução de HCl 1M (10 mL), depois extraído com o acetato de etila (3 x 10 mL), e as fases orgânicas são combinadas, lavadas com uma solução saturada de NaCl (20 mL) e concentradas diretamente. O ácido 21 é isolado, assim como um sólido amarelo claro que pode ser utilizado diretamente para a próxima etapa, sem purificações suplementares com um rendimento bruto de 81%.



RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz)

-118,1 (1F, d,  $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 258,2$ ), -119,9 (1F, d,  $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 258,6$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

1,29 (tapp., 3H,  $^3\text{J} 9,7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,10-1,41 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1,50-1,72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,88-2,95 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,22-3,32 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,49 dapp, 6,0Hz, 2H, H6), 3,89-3,92 (m, 2H, H3, H4), 4,13 (t, 6Hz, 1H, H5); 4,22-4,43 (m, 3H,  $2\text{CH}$ , H2), 4,38 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) 4,54 (d, 1H,  $^2\text{J} 11,5$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,67 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,73 (d, 1H,  $^2\text{J} 10,2$   $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,81 (d, 1H,  $^2\text{J} 10,2$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,91 (d, 1H,  $^2\text{J} 11,4$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,97, (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,62 (d, 1H,  $^3\text{J} 7,7$ , NH), 7,07 (ls, 2H,  $2\text{NH}$ ), 7,18-7,32 (m, 25H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

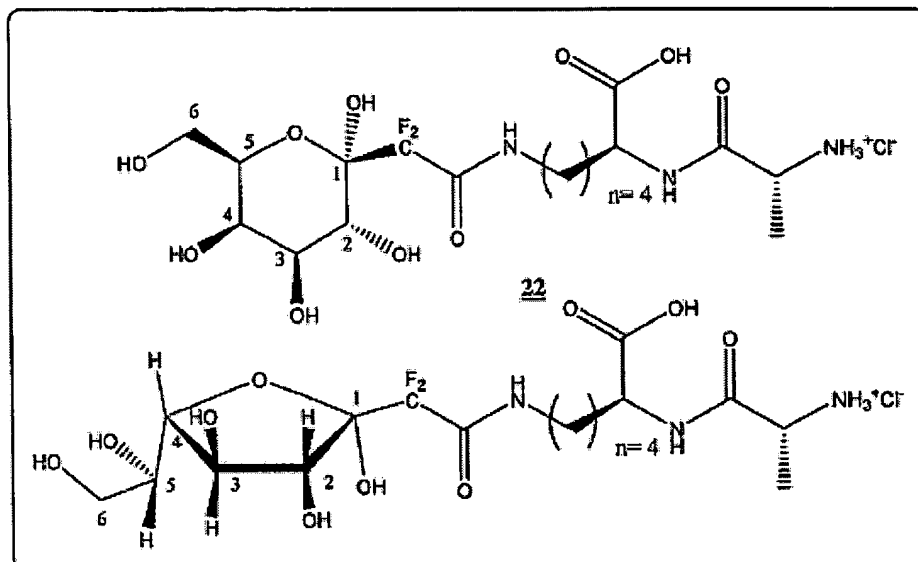
19,0 ( $\text{CH}_3$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,8 ( $\text{CH}_2$ ); 30,9 ( $\text{CH}_2$ ); 39,0 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 50,9 (CH); 52,9 (CH); 67,6 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 69,0 ( $\text{C}_6$ ); 71,2 ( $\text{C}_5$ ); 73,7 e 73,9 ( $2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 74,6 ( $\text{C}_4$ ); 75,1 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75,3 ( $\text{C}_2$ ); 75,9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 81,0 ( $\text{C}_3$ ); 97,1 (t, 27,4Hz, C1); 128,1; 128,3; 128,5; 128,7, 128,8; 129,0, 129,1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ );

136,7; 138,2; 138,4; 138,7, 138,9 (C<sub>ar.</sub> quat); 164,9 (CF<sub>2</sub> CONH); 174,1 (CONH); 175,1 (CO<sub>2</sub>H).

Síntese do composto 22 (figura 16)

5

10



Um balão contendo o produto de partida 21 (458 mg; 0,473 mmol) em uma mistura de tetra-hidrofurano THF (15 mL) e de HCl 1N (1,2 eq) em presença de uma ponta de espátula de paládio sobre carvão Pd/C é colocado sob atmosfera de hidrogênio. A mistura é deixada sob agitação durante uma noite, depois filtrada sobre um filtro Millipore®. A mistura é, em seguida, concentrada para se obter o produto 16 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 82%.



$$M = 509 \text{ g.mol}^{-1}$$

RMN <sup>19</sup>F (D<sub>2</sub>O, 282 MHz)

-116,7 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4), -117,8 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4)

-118,2 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4), -119,3 (1F, d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4)

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O 300 MHz):

1,51 (3H, d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,25-1,90 (6H, m, 3CH<sub>2</sub>), 3,25-3,32 (2H, m, NCH<sub>2</sub>); 3,59-3,74 (m, 2H6', 2H6, H4, H5),

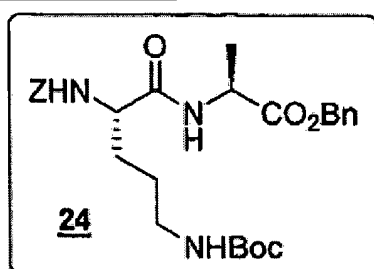
3,81-4,17 (m, H3', CH, H4', H5', H2'), 4,32 -4,41 (m, CH, H3, H2),

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_2\text{O}$ , 75 MHz)

18,4 ( $\text{CH}_3$ ); 24,1 ( $\text{CH}_2$ ); 29,5 ( $\text{CH}_2$ ); 31,7 ( $\text{CH}_2$ ); 41,1  
5 ( $\text{NCH}_2$ ); 50,8 ( $\text{CH}$ ); 54,6 ( $\text{CH}$ ); 62,7 ( $\text{C6}'$ ); 64,2 ( $\text{C6}$ ); 68,7  
( $\text{C}_5$ ); 70,5 ( $\text{C4}'$ ); 72,2 ( $\text{C3}'$ ); 72,5 ( $\text{C5}$ ); 74,1 ( $\text{C2}'$ ); 75,6  
( $\text{C3}$ ); 77,2 ( $\text{C2}$ ); 81,9 ( $\text{C4}$ ); 172,8 ( $\text{CO}$ )

Síntese do composto 24 (figura 17)

10



Em um balão sob atmosfera inerte, contendo a Z-Orn  
(Boc) -OH 23 (1,00 g; 2,73 mmol; 1 eq) dissolvido no  
15 diclorometano (13 mL), o carbonildiimidazol (532 mg; 3,28  
mmol; 1,2 eq) é acrescentado por pequenas partes. O meio é  
agitado durante uma hora. Depois sobre esse produto é  
adicionada a uma solução preparada sob atmosfera inerte e  
constituída do  $\text{Cl}^-\text{H}_3\text{Ala-OBn}$  7 (589 mg; 2,73 mmol; 1 eq) e  
20 de DIEA (947  $\mu\text{L}$ ; 573 mmol; 2,1 eq) no diclorometano (13  
mL). Essa mistura é agitada durante 12 horas. O meio é  
hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N, depois  
a fase aquosa obtida é extraída três vezes ao  
diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas  
25 sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, depois concentradas. O bruto é  
cromatografado sobre coluna de sílica ( eluente ciclo-  
hexano / acetato de etila 50/50) para se obter o composto  
24 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de  
70%.

30

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$

$M = 527,62 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf = 0,44 (ciclo-hexano / acetato de etila 50/50)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

1,4 (m, 12H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_3$ ) 1,47-1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  
 1,80-1,87 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,01-3,33 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3,31-3,33  
 5 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4,4 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{Orn})$ ); 4,55-4,62 (m, 1H,  
 $\text{CH}(\text{Ala})$ ); 4,73 (m, 1H,  $\text{BocNH}$ ); 5,08 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,08-  
 5,11 (m, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) 5,18 (d, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$   $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12,2\text{Hz}$ ); 5,6  
 (m, H, ZN); 7,0 (m, 1H, NH); 7,29-7,37 (m, 10H, Har)

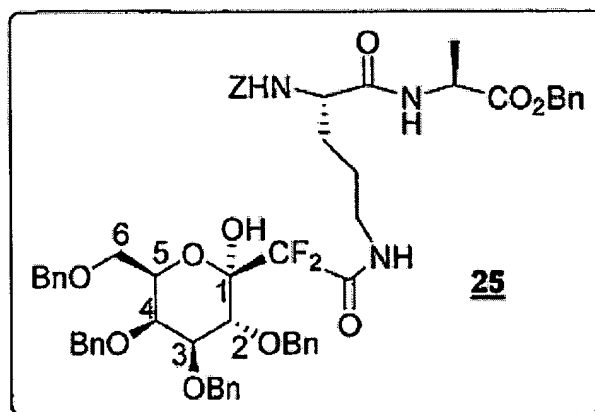
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz)

10 17,8 ( $\text{CH}_3$ ); 26,3 ( $\text{CH}_2$ ); 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 30,5 ( $\text{CH}_2$ );  
 39,2 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ); 48,5 ( $\text{CH}(\text{Ala})$ ); 53,6 ( $\text{CH}(\text{Orn})$ ); 67,3 e 67,5  
 (2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 79,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 128,2; 128,3; (2C); 128,5; 128,6,  
 128,7 (Car); 135,5; 136,4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ . quat); 156,4 e 156,8 (ZCO e  
 BocCO); 171,8 e 172,5 (CONH e  $\text{CO}_2$ )

15 M(ES+):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,87$ ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 551,00$ ;  $[\text{M}+\text{K}]^+ =$   
 566,73;  $[\text{2M}+\text{Na}]^+ = 1077,5$  e  $[\text{2M}+\text{K}]^+ = 1093,13$

Síntese do composto 25 (figura 18)

20



25

Desproteção do peptídeo

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o peptídeo  
 (563 mg; 0,80 mmol; 1 eq) dissolvido no diclorometano (11  
 mL), o ácido trifluoroacético (1,9 mL, 25,7 mmol; 20 eq) é  
 acrescentado. A solução é agitada durante 12 horas. O meio  
 30 reacional é concentrado, depois co-evaporado quatro a cinco

vezes ao tolueno. O resíduo é triturado ao terc-butil metiléter e enfim filtrado e o peptídeo desprotegido é obtido com um rendimento de 72%.

#### Acoplamento

5 Em um balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 6 (508 mg; 0,80 mmol; 1 eq) o peptídeo anteriormente desprotegido (433 mg; 0,80 mmol; 1 eq) na dimetilformamida (8 mL), são acrescentados o HOBT (119 mg; 0,88 mmol; 1,1 eq), depois a NMM (220  $\mu$ L; 2,00 mmol; 2,5 eq). Depois após  
10 15 minutos, o EDCI (169 mg; 0,88 mmol; 1,1 eq) é introduzida. A solução é agitada durante 48 horas.

O solvente é evaporado. O resíduo é retomado no diclorometano, depois hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N. A fase aquosa é extraída 3 vezes ao  
15 diclorometano. As fases orgânicas, uma vez reunidas, são secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, depois concentradas. O bruto assim obtido é cromatografado sobre coluna de sílica para levar ao composto 25 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 27%.

20  $C_{59}H_{63}F_2N_3O_{12}$   $M = 1044,17 \text{ g.mol}^{-1}$   
Rf = 0,44 ( eluente: ciclo-hexano/acetato de etila  
50/50)

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282,5 MHz:

-117,7 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 260 Hz); 120,3 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 260Hz)

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

1,33 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,3 Hz); 1,41-1,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>);  
1,73-1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,0 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH); 3,47-3,64 (m,  
3H, 2H<sub>6</sub> e CH<sub>2</sub>NH); 3,93-3,96 (m, 2H, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>); 4,18 (t, 1H,  
<sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub> = 6,5Hz); 4,36 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub> = 9,5 Hz); 4,39-4,54  
30 (m, 4H, CH(Orn), CH(Ala) e OCH<sub>2</sub>Ph); 4,59 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph,

$^2J_{H-H} = 11,4$  Hz); 4,75 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,80 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph,  $^2J_{H-H} = 10,3$  Hz); 4,89 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph,  $^2J_{H-H} = 10,3$  Hz); 4,96 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph,  $^2J_{H-H} = 11,4$  Hz); 5,07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,2 (s, 1H, OH); 5,53 (d, 8, 1Hz, 1H, ZNH); 6,7 (d, 7,2Hz, 1H, NH); 7,1 (m, 1H, NH); 7,27-7,34 (m, 30H, Har)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

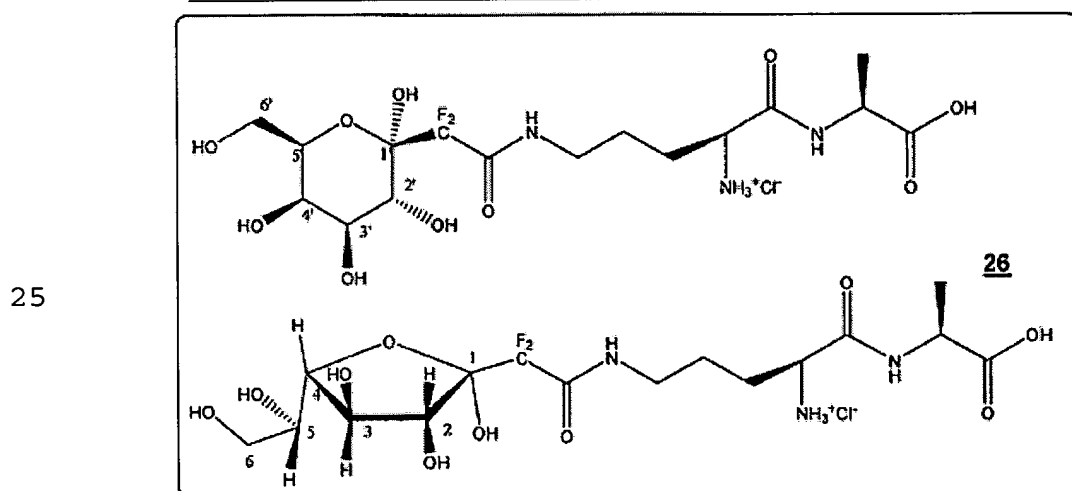
17,6 (CH<sub>3</sub>); 24,8 (CH<sub>2</sub>); 30,0 (CH<sub>2</sub>); 37,9 (CH<sub>2</sub>N); 48,3 (CH(Ala)); 52,3 (CH(Orn)); 67,0 e 67,3 (2 OCH<sub>2</sub>Ph); 68,4 (C<sub>6</sub>); 70,7 (C<sub>5</sub>); 73,2 e 73,4 (2 OCH<sub>2</sub>Ph); 74,0 (C<sub>4</sub>); 74,7 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,7 (C<sub>2</sub>); 75,5 (OCH<sub>2</sub>Ph); 80,7 (C<sub>3</sub>); 96,7 (t, C1  $^1J_{C-F} = 27,6$  Hz); 127,7; 127,8; 128,1 (2C); 128,2; 128,3, 128,4; 18,5; 128,6 (3C); 128,7 (Car); 135,4; 136,4; 137,7; 137,9; 138,3; 138,6 (Cquat); 156,3 (ZNHCO); 164,3 (t, CF<sub>2</sub> CO,  $^2J_{C-F} = 28,2$  Hz); 171,6 e 173,2 (CONH e CO<sub>2</sub>)

M(ES+): [M+H]<sup>+</sup> = 1044,33 e [M-Na]<sup>+</sup> = 1066,47 e [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> = 1026,27

Análise Elementar: Teórica %C 67,87 %H6,08 % N 4,02

Experimental % C 67,96 % H 6,39 % N 3,46

20 Síntese do composto 26 (figura 19)



Em um balão contendo o composto 25 (104 mg; 0,0996 mmol; 1 eq) dissolvido no THF (10 mL), o ácido clorídrico

30

1N (0,13 mL; 0,129 mmol; 1,3 eq), depois uma ponta de espátula de Pd/C são acrescentados. A solução é colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada durante 48 horas.

O meio é filtrado sobre Milliporo, depois concentrado e o composto 26 é obtido sob a forma de um sólido amarelo claro com um rendimento de 97%.



RMN  $^{19}F$  ( $D_2O$ , 282,5 MHz)

-119,4 (D,  $J_{F-F} = 256\text{Hz}$ ); -120,6 (d,  $J_{F-F} = 256\text{Hz}$ ); -121,0 (d,  $J_{F-F} = 257\text{Hz}$ ); -122,1 (d,  $J_{F-F} = 257\text{Hz}$ )

RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 300 MHz)

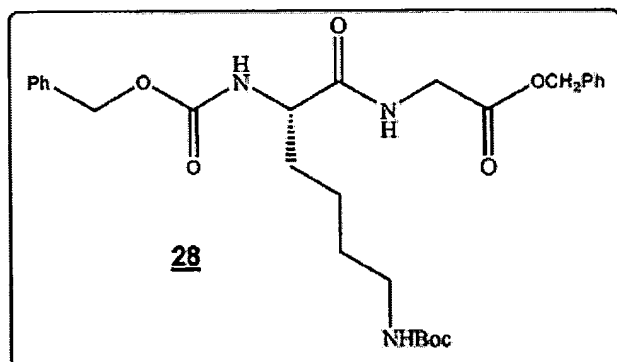
1,43 (D, 6,7Hz;  $CH_3$ ); 1,66-1,78 (m, 2H;  $CH_2$ ); 1,92 (m, 2H;  $CH_2$ ); 3,34 (m, 2H;  $NHCH_2$ ); 3,64-3,71 (M, 2H6', 2H6); 3,75-3,77 (m, H4 H5); 3,83-3,86 (m, H3') 3,99-4,03 (m, CH(Orn), H4', H5', H2'); 4,16 (t, 7,5Hz, H3); 4,4-4,43 (m, CH, H2).

NMR  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 75,5 MHz)

16,2 ( $CH_3$ ); 20,8 ( $CH_2$ ); 23,8 ( $CH_2$ ); 39,0 ( $CH_2N$ ); 49,1 (CH(Ala)); 53,2 (C5); 72,5 (C2'); 74,0 (C3); 75,5 (C2); 80,2 (C4); 96,3 e 98,8 (C1 e C1'); 113,9 e 117,4 ( $CF_2$ ); 169,6 e 176,3 (CO).

M(ES+):  $[M+H]^+ = 461,2$  e  $[M+Na]^+ = 483,3$  e  $[M-H_2O]^+ = 441,3$

Síntese do composto 28 (figura 20)

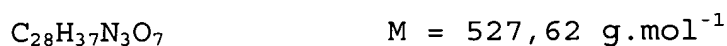


25

30

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo a Z-Lys(Boc)-OH 8 (1,90 g; 5,00 mmol; 1 eq) dissolvido no dicloro metano (25 mL), o carbonildiimidazol (973 mg; 6,00 mmol; 1,2 eq) é acrescentado por pequenas partes. O meio é  
 5 agitado durante 1 hora. Depois sobre esse produto é adicionada uma solução preparada sob atmosfera inerte e constituída do  $\text{Cl}^- \text{H}_3\text{N-Gly-OBn}$  27 (1,00 mg; 5,00 mmol; 1 eq) e de DIEA (1,7 mL; 10,50 mmol; 2,1 eq) no diclorometano (25 mL). Essa mistura é agitada durante 12 horas. O meio é  
 10 hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N, depois a fase aquosa obtida é extraída 3 vezes ao diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, depois concentradas.

O bruto é cromatografado sobre coluna de sílica  
 15 (eluente: ciclo-hexano/acetato de etila 50/50), para se obter o composto 28 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 89%.



$R_f = 0,41$  (acetato de etila)

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

140 (s, 13H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , 2 $\text{CH}_2$ ); 1,67 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 1,82 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 3,07 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}(\text{Lys})$ ); 4,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2(\text{Gly})$ ); 4,21-4,23 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{Lys})$ ); 4,71 (m, 1H, BocNH); 5,08 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,16 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,66 (d, 7,3Hz, 25 1H, ZNH); 6,85 (m, 1H, NH); 7,30 (m, 10, Har).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):

22,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); 32,0 ( $\text{CH}_2$ ); 39,8 ( $\text{CH}_2\text{NH}(\text{Lys})$ ); 41,1 ( $\text{CH}_2\text{NH}(\text{Gly})$ ); 54,8 ( $\text{CH}(\text{Lys})$ ); 67,2 e 67,3 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 79,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 128,2; 128,3; 128,5; 128,6; 30 128,7 (3C) (Car); 135,2; 136,2 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 156,4 (CO); 169,67 e

172,3 (CONHe CO<sub>2</sub>)

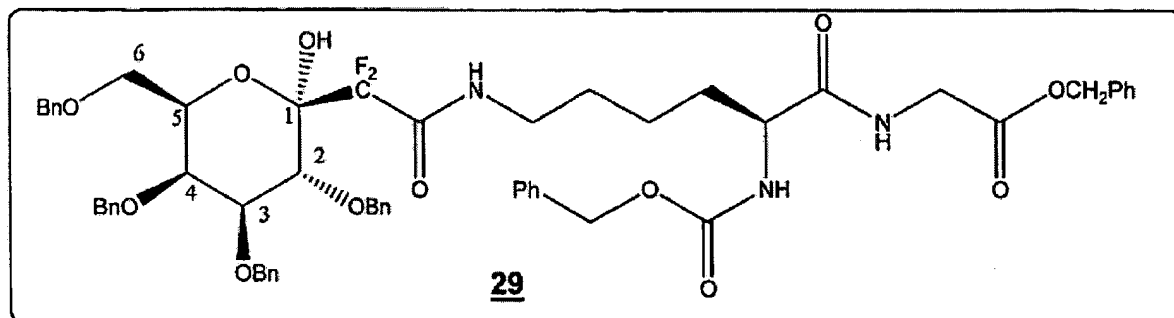
M(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 528,53 e [M+Na]<sup>+</sup> = 550,53 e [M+k]<sup>+</sup> = 566,27

Análise elementar: Teórica % C 63,74% H 7,07 %N 7,96

5 Experimental % C 63,71% H 7,03% N 7,85

Síntese do composto 29 (figura 21)

10



#### Desproteção do peptídeo

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o peptídeo 28 (2,04 g; 3,87 mmol; 1 eq) dissolvido no diclorometano (32 mL), o ácido trifluoroacético (5,7 mL; 77,3 mmol; 20 eq) é acrescentado. A solução é agitada durante 12 horas. O meio reacional é concentrado, depois co-evaporado 4 a 5 vezes ao tolueno, para levar ao peptídeo desprotegido com um rendimento quantitativo.

20

#### Acoplamento

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o ácido 6 (317 mg; 0,50 mmol; 1 eq) o peptídeo anteriormente desprotegido (271 mg; 0,50 mmol; 1 eq) no dicloro formamida (5 mL), são acrescentados HOBT (74 mg; 0,55 mmol; 1,1 eq), depois NMM (137  $\mu$ L; 1,25 mmol; 2,5 eq). Depois uma vez, após 15 minutos, EDCI (105 mg; 0,55 mmol; 1,1 eq) é introduzida. A solução é agitada durante 48 horas. O solvente é evaporado. O resíduo é retomado ao diclorometano, depois hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N. A fase aquosa é extraída três vezes ao

30

diclorometano. As fases orgânicas, uma vez reunidas são secadas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, depois concentradas. O bruto assim obtido é cromatografado sobre coluna de sílica (eluente ciclo-hexano/acetato de etila 50/50) para levar ao  
 5 composto 29 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 47%.

$\text{C}_{59}\text{H}_{63}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_{12}$  M = 1044,17 g.mol<sup>-1</sup>

Rf = 0,47 (eluente ciclo-hexano/acetato de etila 50/50)

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 282,5 MHz:

10 -116,6 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 260 Hz); -122,1 (d, <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 261 Hz)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

1,30-1,81 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>); 3,05-3,11 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH(Lys)); 3,31-3,38 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH (Lys)); 3,55 (d, 2H, H<sub>6</sub>, <sup>2</sup>J = 6,20 Hz); 3,86-4,04 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e CH<sub>2</sub> (Gly));  
 15 4,16-4,20 (m, 2H, H<sub>5</sub> e CH (Lys)); 4,33 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 10,0 Hz); 4,33 (d, 1H, H<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J<sub>H<sub>2</sub>-H<sub>3</sub></sub> = 10,0 Hz); 4,44 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12,0 Hz); 4,49 (d, 1H OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12,0 Hz); 4,57 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,2 Hz); 4,74 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,79 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10,3 Hz); 4,87 (d, 1H,  
 20 OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10,3 Hz); 4,97 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,2 Hz); 5,12 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,17 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,33 (d, 1H, NHZ, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7,4 Hz); 6,57 (m, 1H, NH(Gly)); 6,93 (m, 1H, NH); 7,28-7,35 (m, 30H, H<sub>ar</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

25 21,9 (CH<sub>2</sub>); 28,2 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 38,9 (CH<sub>2</sub>NH(Lys)); 41,4 (CH<sub>2</sub>(Gly)); 54,4 (CH(Lys)); 67,2 e 67,4 (2O CH<sub>2</sub>Ph); 68,3 (C<sub>6</sub>); 70,7 (C<sub>5</sub>); 73,2 e 73,4 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,1 (C<sub>4</sub>); 74,6 (C<sub>2</sub>-C<sub>16</sub>); 74,8 e 75,5 (O CH<sub>2</sub>Ph); 80,6 (C<sub>3</sub>); 96,9 (t, C<sub>1</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 27 Hz); 127,6; 127,8 (2C); 128,0; 128,1; 128,2; 128,3  
 30 (3C); 128,4; 128,5; 128,6 (2C); 128,8 (C<sub>ar</sub>); 135,2; 136,3;

137,9 (2C); 138,4; 138,6 (C<sub>quat</sub>); 156,2 (ZNHCO); 163,9 (t, CF<sub>2</sub>CO, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 27 Hz); 169,9 e 172,0 (NHCO e CO<sub>2</sub>)

M(ES+): [M+H]<sup>+</sup> = 1045,4 e [M+Na]<sup>+</sup> = 1067,53.

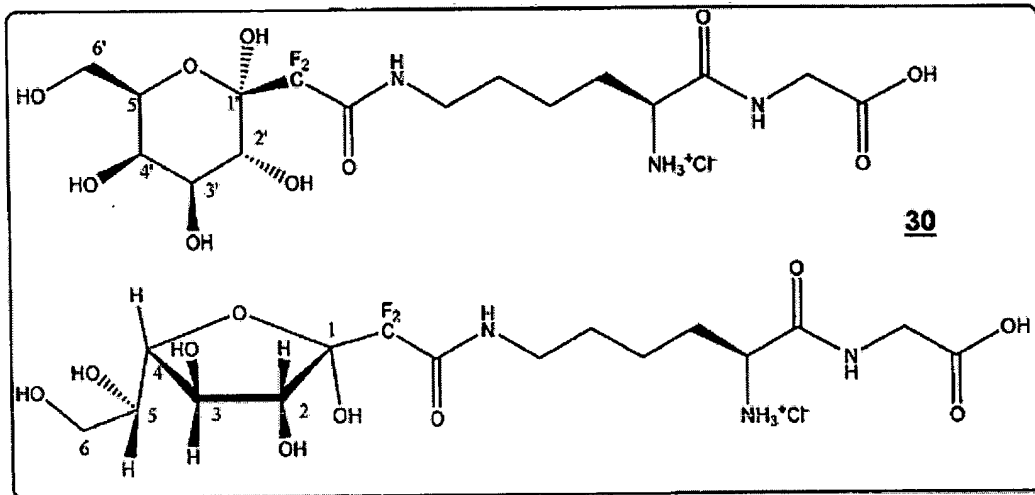
Análise elementar: teórica %C 67,87 %H 6,08 %N 4,02

5

Experimental %C 67,80 %H 6,03 %N 3,99

Síntese do composto 30 (Figura 22)

10



15

Em um balão contendo o composto 29 (104 mg; 0,996 mmol; 1 eq) dissolvido no THF 3 mL, o ácido clorídrico 1N (1,3 mL; 0,128 mmol; 1,3 eq), depois uma ponta de espátula de Pd/C são acrescentados. A solução é colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada durante 48 horas.

20

O meio é filtrado sobre milliporo, depois concentrado. O composto 30 é obtido sob a forma de um sólido amarelo claro com um rendimento de 98%.

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> M = 495,86 g.mol<sup>-1</sup>

RMN <sup>19</sup>F (D<sub>2</sub>O, 282,5 MHz):

25

-119,4 (d, J<sub>F-F</sub> = 256 Hz); -120,5 (d, J<sub>F-F</sub> = 256 Hz); -120,9 (d, J<sub>F,F</sub> = 257 Hz); -122,0 (d, J<sub>F-F</sub> = 257 Hz).

RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):

30

1,41-1,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,53-1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,85-1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,27 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>(Lys)); 3,57-3,74 (m, 2H6', 2H6; H4, H5); 3,83 (dd, 2,9 Hz e 9,3 Hz, H3'); 3,95 -

4,04 (m, CH<sub>2</sub>, CH, H4', H5', H2'); 4,14 (t, 8,3 Hz, H3);  
4,39 (d, 8Hz, H2).

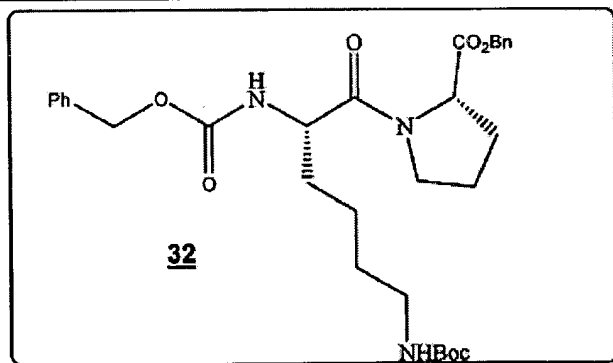
MNR <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, 75,5 MHz)

21,6 (CH<sub>2</sub>); 28,0 (CH<sub>2</sub>); 30,6 (CH<sub>2</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>N(Lys));  
5 41,4 (CH<sub>2</sub>(Gly)); 53,4 (CH(Lys)); 61,1 (C6'); 62,6 (C6);  
67,1 (C5'); 68,9 (C4'); 70,6 (C3'); 70,9 (C5); 72,5 (C2');  
73,9 (C3); 75,5 (C2); 80,2 (C4); 96,3 (t, 26 Hz) e 98,8 (t,  
29 Hz) (C1 e C1'); 127,6; 114,0 e 117,4 (CF<sub>2</sub>); 163,9 (t, 28  
Hz, CF<sub>2</sub> CO); 170,7 e 173,2 (2CO).

10 M(ES+):: [M+H]<sup>+</sup> = 461,2 e [M+Na]<sup>+</sup> = 483,3 e [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> =  
441,3

#### Síntese do composto 32 (figura 23)

15



Em um balão sob atmosfera inerte, contendo a Z-Lys  
20 (Boc)-OH 8 (760 mg; 2,00 mmol; 1 eq) dissolvido no  
diclorometano (20 mL), o carbonildiimidazol (389 mg; 2,40  
mmol; 1,2 eq) é acrescentado por pequenas partes. O meio é  
agitado durante uma hora. Depois, sobre esse produto é  
adicionada uma solução preparada sob atmosfera inerte e  
25 constituída do Cl<sup>-</sup>HN-Pro-Obn 31 (483 mg; 2,00 mmol; 1 eq)  
e de DIEA (690 µL; 4,20 mmol; 2,1 eq) no diclorometano (20  
mL). Essa mistura é agitada durante 12 horas. O meio é  
hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N, depois  
a fase aquosa obtida é extraída três vezes ao  
30 diclorometano. As fases orgânicas são reunidas, secadas

sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, depois concentradas. O bruto é cromatografado sobre coluna de sílica (eluente ciclohexano/acetato de etila 50/50) para levar ao composto 32 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 29%.

5  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$  M = 567,69 g. mol<sup>-1</sup>

Rf: 0,51 (ciclo-hexano/ácido de etila 50/50).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

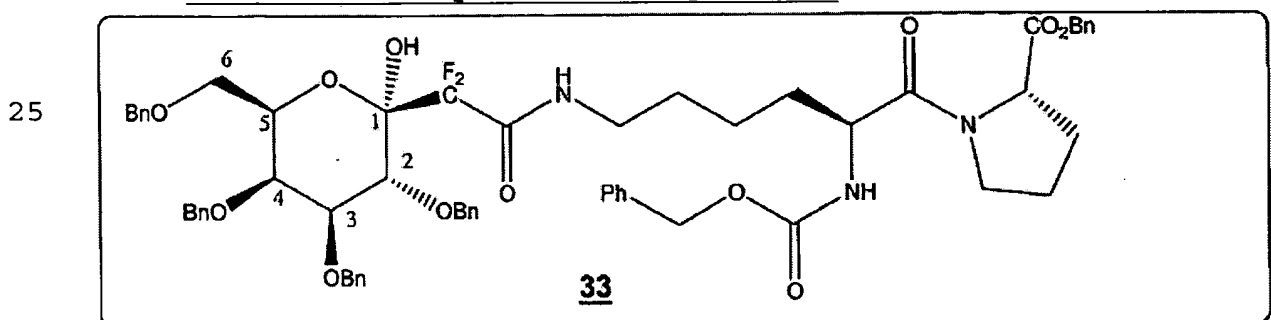
1,3 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,4-2,2 (m, 10H, 3 CH<sub>2</sub> lys e 2 CH<sub>2</sub> Pro); 3,0 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH (Lys)); 3,5 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N(Pro)); 3,6  
10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N (Pro)); 4,4 (m, 1H, CH(Lys)); 4,5 (m, 1H, CH(Pro)); 4,9 (d, 6,5Hz, NHBoc), 4,97 (s, 2H OCH<sub>2</sub>Ph); 4,9 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 5,09 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub>=12,3 Hz); 5,8 (d, 7,6Hz, 1H, ZNH); 7,2 (m, 10H, Har).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

15 21,8 (CH<sub>2</sub>); 24,7 (CH<sub>2</sub>); 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 28,7 (CH<sub>2</sub>); 29,2 (CH<sub>2</sub>); 31,8 (CH<sub>2</sub>); 39,8 (CH<sub>2</sub> NH(lys)); 46,8 (CH<sub>2</sub>N(Pro)); 5,20 (CH(Lys)); 58,7 (CH(Pro)); 66,6 e 66,7 (OCH<sub>2</sub>Ph); 78,6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 127,8; 127,9; 128,0; 128,1; 128,3; 128,4 (C<sub>ar</sub>); 135,4; 136,3 (C<sub>quat</sub>); 155,9 e 156,0 (COZ e CO  
20 Boc); 170,7 (CONH); 171,6 (CO<sub>2</sub>Bn)

M(ES<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> = 568,33; [M+Na]<sup>+</sup> = 590,40; [M+K]<sup>+</sup> = 560,27

#### Síntese do composto 33 (figura 24)



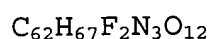
#### Desproteção do peptídeo

30 Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o peptídeo

32 (318 mg; 0,56 mmol; 1 eq) dissolvido no diclorometano (6 mL), o ácido trifluoro acético (833 µL; 11,22 mmol; 20 eq) é acrescentado. A solução é agitada durante 12 horas. O meio reacional é concentrado, depois co-evaporado 4 a 5 vezes ao tolueno para levar quantitativamente ao peptídeo desprotegido.

#### Acoplamento

Em um balão sob atmosfera inerte, contendo o ácido 6 (368 mg; 0,58 mmol; 1 eq) o peptídeo anteriormente desprotegido (339 mg; 0,58 mmol; 1 eq) no dimetilformamida (6 mL), são acrescentados o HOBT (87 mg; 0,64 mmol; 1,1 eq), depois a NMM (192 µL; 1,75 mmol; 3 eq). Depois, após aproximadamente 15 minutos, a EDCI (123 mg; 0,64 mmol; 1,1 eq) é introduzida. A solução é agitada durante 48. O solvente é evaporado. O resíduo é retomado ao diclorometano, depois hidrolisado com uma solução de ácido clorídrico 1N. A fase aquosa é extraída três vezes ao diclorometano. As fases orgânicas, uma vez reunidas, são secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas, depois concentradas. O bruto assim obtido é cromatografado sobre coluna de sílica (eluente ciclo-hexano/acetato de etila 50/50) para se obter o composto 33 sob a forma de sólido branco com um rendimento de 29%.



$$M = 1083,83 \text{ g.mol}^{-1}$$

Rf = 0,60 (eluente ciclo-hexano/acetato de etila 50/50)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 282,5 MHz):

- 116,1 (d, J<sub>F-F</sub> = 259 Hz); - 122,9 (d, J<sub>F-F</sub> = 259 Hz)

1,2-1,9 (m, 10H, 3CH<sub>2</sub>(Lys) e 2 CH<sub>2</sub>(Pro)); 3,1 (m, 1H,

CH<sub>2</sub>NH(Lys)); 3,3 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH (Lys)); 3,5 (m, 4H, H<sub>6</sub> e

CH<sub>2</sub>N(Pro)); 4,0 (m, 2H, H<sub>3</sub> e H<sub>4</sub>); 4,2 (t, 1H, H<sub>5</sub> <sup>2</sup>J = 6,4 Hz); 4,3 (d, 1H, H<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,1); 4,4-4,5 (m, 1H, CH(Lys)); 4,44 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12,1 Hz); 4,49 (d, 1H OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,9 Hz); 4,5-4,6 (m, 1H, CH(Pro)); 4,55 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,3 Hz); 4,72 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,76 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10,4 Hz); 4,84 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 10,4 Hz); 4,93 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 11,3 Hz); 5,05 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12,3 Hz); 5,07 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,3 Hz); 5,11 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 9,3 Hz); 5,17 (d, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12,4 Hz); 5,4 (, 1H, OH); 5,6 (d, 8,3 Hz, 1H, ZNH); 7,1 (m, 1H, CONH); 7,3 (m, 30H, H<sub>ar</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

21,6 (CH<sub>2</sub>); 24,9 (CH<sub>2</sub>); 27,9 (CH<sub>2</sub>); 28,9 (CH<sub>2</sub>); 32,1 (CH<sub>2</sub>); 39,5 (CH<sub>2</sub>NH (Lys)); 47,2 (CH<sub>2</sub>N(Pro)); 52,1 (CH(Lys)); 59,0 (CH(Pro)); 66,9 e 67,2 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 68,2 (C<sub>6</sub>); 70,7 (C<sub>5</sub>); 73,2 e 73,5 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 74,3 (C<sub>4</sub>); 74,6 (C<sub>2</sub>); 74,9 e 75,4 (2OCH<sub>2</sub>Ph); 80,5 (C<sub>3</sub>); 97,0 (t, C<sub>1</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 27 Hz); 127,9; 128,0; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 128,7; 128,8; 128,9 (3C); 129,0 (C<sub>ar</sub>); 135,5; 136,5; 138,0; 138,4; 138,8 (Car. quat); 156,0 (CONHZ)-164,0 (CF<sub>2</sub>CO); 170,7 e 172,2 (CONH e CO<sub>2</sub>)

M(ES+): [M+H]<sup>+</sup> = 1084 e [M+Na]<sup>+</sup> = 1106,67.

M(ES+): [M+H]<sup>-</sup> = 1082,27

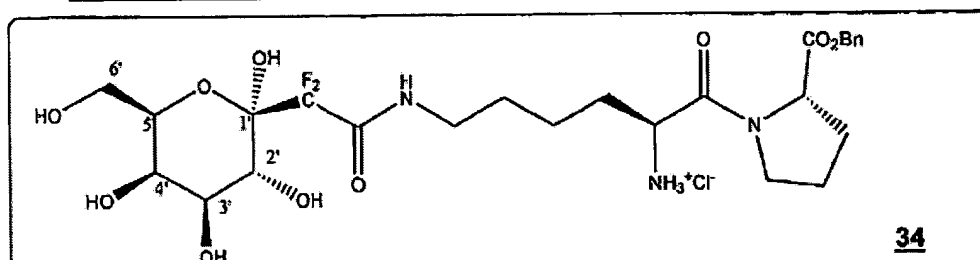
Análise elementar: teórica %C 68,68 %H 6,23 %N 3,88

25

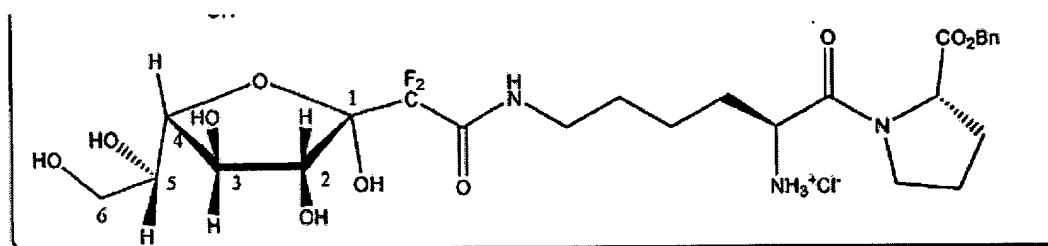
Experimental %C 68,53 %H 6,76 %N 3,62

Síntese do composto 34 (Figura 25)

30



**34**



5 Em um balão contendo o composto 33 (155 mg; 0,14 mmol; 1 eq) dissolvido no THF (5 mL). O ácido clorídrico 1N (175  $\mu$ L; 0,19 mmol; 1,2 eq), depois uma ponta de espátula de Pd/C são acrescentados. A solução é colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada durante 48 horas. O meio é filtrado  
 10 sobre milliporo, depois concentrado para se obter com um rendimento quantitativo o composto 34 sob a forma de um sólido branco.

$$C_{19}H_{32}ClF_2N_3O_{10} \quad M = 536,01 \text{ g mol}^{-1}$$

RMN  $^{19}F$  ( $D_2O$ , 282,5 MHz)

15 -119,4 (d,  $J_{F-F} = 256$  Hz); -120,5 (d,  $J_{F-F} = 256$  Hz); 121,0 (d,  $J_{F-F} = 257$  Hz); -122,0 (d,  $J_{F-F} = 257$  Hz).

RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 300 MHz):

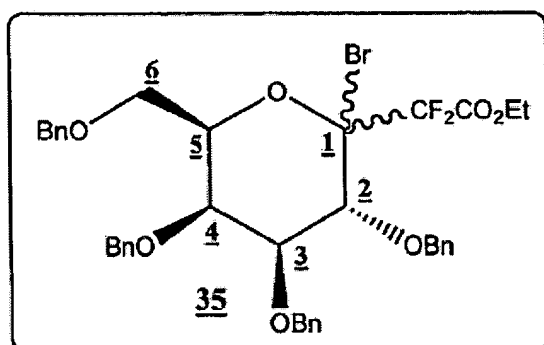
1,45 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,60 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,89-1,92 (m, 2H,  $CH_2$ ); 2,01 (m, 3H,  $CH_2$ ); 2,33 (m, 1H;  $CH_2$ ); 3,28-3,30 (m, 20 2H;  $NHCH_2$ (Lys)); 3,61-3,74 (m, 2H6', 2H6; H5,  $NHCH_2$ (Pro),  $NCH'$ , (Lys)); 3,83 (d, d 2,9Hz e 9,9Hz, H3'); 3,94-4,01 (m, H4', H5', H2'); 4,14 (t, 8,2Hz, H3); 4,31 (t, 5,8Hz,  $CH$ (Lys)); 4,39 (d, 8,2 Hz, H2); 4,38 - 4,51 (m, CH).

NMR  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 7,5 MHz)

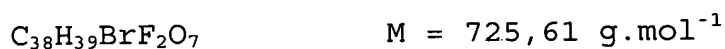
25 21,3 ( $CH_2$ ); 25,0 ( $CH_2$ ); 28,1 ( $CH_2$ ); 29,0 ( $CH_2$ ); 29,7 ( $CH_2$ ); 39,3 ( $CH_2N$ (Lys)); 48,0 ( $CH_2$ (Pro)); 52,0 (CH)Lys)); 53,4 ( $CH'$ (Lys)); 59,9 (CH(Pro)); 61,1 ( $C6'$ ); 62,6 ( $C_6$ ); 67,1 ( $C5'$ ); 68,9 ( $C4'$ ); 70,6 ( $C3'$ ); 70,9 ( $C5$ ); 72,5 ( $C2'$ ); 73,9 ( $C3$ ); 75,5 ( $C2$ ); 80,2 ( $C4$ ); 96,3 (t, 26 Hz) e 98,8 (t,  
 30 29 Hz) ( $C1$  e  $C1'$ ); 114 (t, 258 Hz,  $CF_2$ ); 163,9 (2T, 28 Hz,

CF<sub>2</sub> CO); 168,8; 170,7 e 173,2 (CO).

Síntese do composto 35 (figura 26)



Em um balão sob atmosfera inerte, contendo  
 10 difluoroéster 5 (989 mg; 1,49 mmol; 1 eq) em solução no  
 diclorometano anidro (7,5 mL) a -30 °C, adiciona-se gota a  
 gota o SOBr<sub>2</sub> (173 µL; 2,24 mmol, 1,5 eq). Após 30 minutos,  
 introduz-se a piridina (181 µL; 2,24 mmol; 1,5 eq) e deixa-  
 se sob agitação durante 30 minutos além disso a -30 °C. Uma  
 15 solução de HCl 2M é acrescentada e a fase é extraída três  
 vezes com diclorometano. As fases orgânicas são reunidas,  
 secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão  
 reduzida. O produto 35 bruto é obtido sob a forma de  
 cristais amarelos com um rendimento ponderal quantitativo  
 20 sem purificação suplementar.



R<sub>f</sub> = 0,54 (ciclo-hexano/acetato de etila 8/2).

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 282,5 MHz:

-107,5 (d, 249 Hz, 1F); -111,9 (d, 249 Hz, 1F)

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

1,2 (t, 7,1Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,7 (dd, 5,7 e 9,4Hz, 1H,  
 1H6); 3,8 (dd, 7,5 e 9,4 Hz, 1H, 1H6); 4,2 (m, 2H, H<sub>3</sub> e  
 H<sub>4</sub>); 4,2-4,3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,3 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 4,5-5,1 (m, 9H,  
 H<sub>2</sub> e 4OCH<sub>2</sub>Ph); 7,2 (m, 20H, Har)

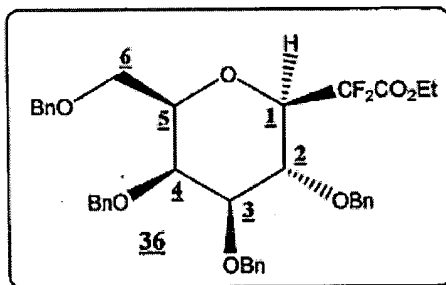
30 RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

12,6 (CH<sub>3</sub>); 62,4 (CH<sub>2</sub>); 66,2 (C6); 72,0 (OCH<sub>2</sub>Ph); 72,1 (C4); 72,4 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73,6 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73,7 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,4 (C<sub>2</sub>); 74,5 (C5); 74,5 (C5); 80,5 (C3); 102,4 (dd, 24 e 30 Hz, C1); 110,6 (tapp., 264 Hz CF<sub>2</sub>); 126,3; 126,4; 126,5; 5 126,6; 126,7; 126,8; 127,1; 127,2; 127,4 (Car); 136,5; 136,9; 137,2; 137,3 (Car. Quat.); 160,1 (tapp., 33Hz, CO<sub>2</sub>Et).

Massa (ESI+): 748,98 (M+Na); 774,88 (M+K)

Síntese do composto 36 (figura 27)

10



15

Em um balão contendo o éster 35 (519 mg; 0,72 mmol; 1 eq) em solução no tolueno anidro (15 mL) sob atmosfera de nitrogênio, adiciona-se gota a gota o Bu<sub>3</sub>SnH previamente destilado (291 µL; 1,08 mmol; 1,5 eq). Aquece-se ao refluxo durante uma hora.

20

O produto é concentrado, depois purificado sobre coluna de sílica (eluente ciclo-hexano/acetato de etila 9,3/0,7) para recuperar o produto 36 esperado sob a forma de óleo incolor.

C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

M = 646,7 g.mol<sup>-1</sup>

25 RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), 282,5 MHz)

-116,7 (dd, 12 e 259 Hz, 1F); -118,2 (dd, 10 e 259 Hz, 1F)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

1,05 (t, 7,2Hz, 3H CH<sub>3</sub>); 3,47-3,53 (m, 3H, 2H6, H5);  
30 3,57 (dd, 2,6 e 9,4 Hz, 1H, H3); 3,80-3,94 (m, 4H, H1, H4,

CH<sub>2</sub>); 4,09 (tapp., 9,5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4,31 (d, 11,8Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,37 (d, 11,8Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,51 (d, 11,5Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,54 (d, 10,4Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,56 (d, 11,7Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,65 (d, 11,7Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,85 (d, 11,7Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,86 (d, 10,4Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7,20 (m, 20H, Har)

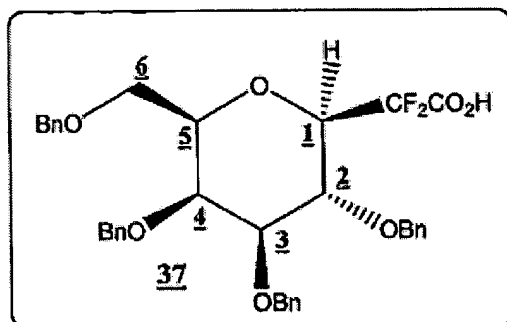
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

14,2 (CH<sub>3</sub>); 63,1 (CH<sub>2</sub>); 68,9 (C<sub>6</sub>); 72,8 (OCH<sub>2</sub>Ph); 73,6 (C<sub>4</sub>); 74,0 (OCH<sub>2</sub>Ph); 74,1 (C<sub>2</sub>); 74,9 (OCH<sub>2</sub>Ph); 75,3 (OCH<sub>2</sub>Ph); 77,9 (tapp., 23Hz, C<sub>1</sub>); 78,2 (C<sub>5</sub>); 84,7 (C<sub>3</sub>); 113,9 (tapp., 256 Hz, CF<sub>2</sub>); 128,0-128,9 (Car); 138,2; 138,3; 138,5; 139,0 (C<sub>ar. quat</sub>); 163,2 (tapp., 31Hz, CO<sub>2</sub>Et).

Massa (ESI+): 647,33 (M+H); 669,4 (M+Na).

Síntese do composto 37 (figura 28)

15



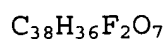
20

Em um balão contendo o éster 36 (0,4 g; 0,618 mmol; 1 eq) no THF (5 mL) é acrescentada uma solução aquosa de litina LiOH (30 mg; 1,25 mmol, 2,02 eq) solubilizado em uma quantidade mínima de água. A mistura é deixada 12 horas sob agitação, depois retomado no acetato de etila. A mistura é acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N, depois extraído várias vezes com acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas.

25

O composto 37 é obtido sob a forma de um óleo branco com um rendimento quantitativo.

30



$$M = 618,66 \text{ g.mol}^{-1}$$

RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 282,5 MHz)

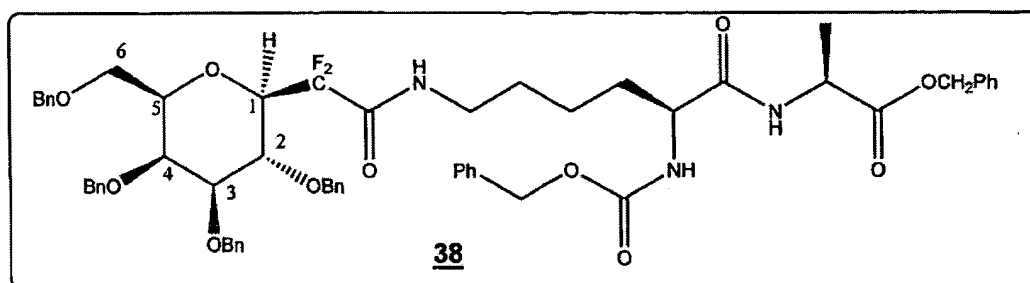
-117,1 (d,  $J_{\text{F-F}} = 260$  Hz); -118,6 (d,  $J_{\text{F-F}} = 260$  Hz).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):

3,38 - 3,52 (m, 4H, 2H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>); 3,57 (dd, 2,6 e 9,4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 3,79 (d, 2,4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 3,79-3,88 (m, 1H, H<sub>1</sub>); 4,09 (t, 9,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 4,32 (d, 11,9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,41 (d, 11,9 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>Ph); 4,47-4,64 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>Ph); 4,81-4,86 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7,20 (m, 20H, Har)

Síntese do composto 38 (figura 29)

10



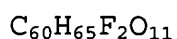
15

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 37 (383 mg; 0,619 mmol; 1,0 eq), o peptídeo desprotegido (379 mg; 0,679 mmol; 1,1 eq), o 1-hidroxibenzotriazol HOBT (92 mg; 0,681 mmol; 1,1 eq) e N- metilmorfolina NMM (204  $\mu\text{L}$ ; 1,8 mmol; 2,9 eq) no DMF (5 mL), o EDCI (130 mg; 0,678 mmol; 1,1 eq) é acrescentado. A reação é deixada sob agitação durante 24 horas, depois o solvente é evaporado e o meio é retomado no diclorometano. O meio é em seguida extraído duas vezes com HCl 1M (2\*15 mL). A fase orgânica é coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, depois concentrada.

25

A mistura é em seguida purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica como eluente ciclohexano/acetato de etila. Após concentração das frações coletadas, o produto 38 se apresenta sob a forma de um sólido branco com um rendimento ponderal de 53%.

30



$$M = 1042,17 \text{ g.mol}^{-1}$$

RMN  $^{19}F$  ( $CDCl_3$ ), 282,5 MHz)

-112,5 (dd, J 7,5Hz e 260 Hz); -119,6 (d, J14,5 e 260 Hz)

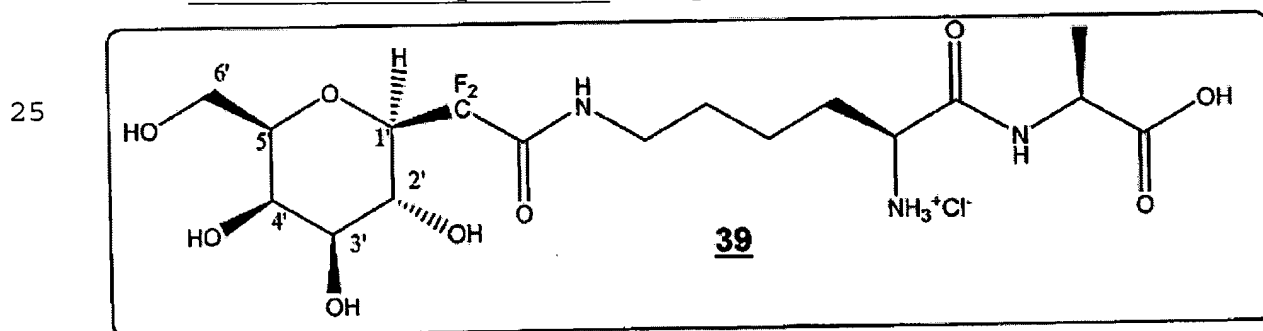
5 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)

1,17-1,19 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,29-1,35 (m, 5H,  $CH_3$ ;  $CH_2$ );  
 1,44-1,66 (m, 2H;  $CH_2$ ); 2,90-2,94 (m, 1H,  $NHCH_2$ ); 3,11-3,15  
 (m, 1H,  $NHCH_2$ ); 3,43-3,54 (m; 4H; H6, H3, H5); 3,87 (d,  
 2,6Hz, 1H, H4); 3,88-4,02 (m, 2H;  $CHNH(Lys)$ ; H1); 4,07 (t,  
 10 9,6 Hz, H2); 4,36 (s, 2H,  $OCH_2Ph$ ); 4,46-4,52 (m, 3H,  $OCH_2Ph$ ;  
 $CH(Ala)$ ); 4,61-4,66 (m, 2H,  $OCH_2Ph$ ); 4,77-4,87 (m, 2H,  
 $OCH_2Ph$ ); 5,0 (s, 2H;  $OCH_2Ph$ ); 5,01-5,13 (m, 2H,  $OCH_2Ph$ ) 5,35  
 (d; 7,5 Hz, 1H,  $ZNH$ ); 6,38 (d, 7,1; 1H;  $NH$ ); 6,53 (ls, 1H;  
 $NH$ ); 7,2 (m, 30H, Har).

15 RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75,5 MHz)

18,4 ( $CH_3$ ); 22,4 ( $CH_2$ ); 28,8 ( $CH_2$ ); 32,3 ( $CH_2$ ); 39,2  
 ( $CH_2N$ ); 48,6 ( $CH(Ala)$ ); 54,9 ( $NCH(Lys)$ ); 67,4 e 67,6  
 ( $2OCH_2Ph$ ); 68,5 ( $C_6$ ); 73,1 ( $OCH_2Ph$ ); 73,7 ( $C4$ ); 73,8  
 ( $OCH_2Ph$ ); 74,3 ( $C2$ ); 75,1 ( $OCH_2Ph$ ); 75,4 ( $OCH_2Ph$ ); 77,1  
 20 (tapp., C1); 77,7 ( $C5$ ); 84,4 ( $C3$ ); 127,9 - 129 ( $Car$ );  
 135,6; 136,6; 138,1; 138,5 ( $2C$ ); 138,9 ( $Car. quat$ ); 156,0  
 ( $CONH(Z)$ ); 171,6 ( $CONH$ ); 172,9 ( $CO_2Bn$ ).

Síntese do composto 39 (figura 30)



30 Um balão contendo o produto 38 (400 mg; 0,384 mmol) em  
 uma mistura de tetra-hidro furano THF (5 mL) e de HCl 1N

(576 µL) e de água (1,5 mL) em presença de uma ponta de espátula de paládio sobre carvão Pd/C é colocado sob atmosfera de hidrogênio. A mistura é deixada sob agitação durante uma noite, depois filtrado sobre um filtro Milliporo®. A mistura é em seguida concentrada para se obter o produto 39 sob a forma de um sólido branco com um rendimento quantitativo.

$C_{17}H_{30}ClF_2N_3O_9$                        $M = 493,88 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN  $^{19}F$  ( $D_2O$ , 282,5 MHz)

10            -116,7 (ddd,  $J = 257\text{Hz}$ , 17,2Hz e 10,7 Hz); -119,6 (ddd,  $J = 257 \text{ Hz}$  e 14Hz).

RMN  $^1H$  ( $D_2O$ , 300 MHz)

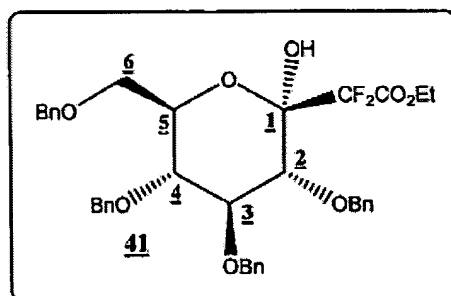
1,32 (d, 7,3Hz;  $CH_3$ ) 1,31-1,34 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,43 - 1,52 (m, 2H,  $CH_2$ ); 1,75-1,83 (m, 2H,  $CH_2$ ); 3,14-3,18 (m, 2H,  $NHCH_2$ ); 3,42-3,61 (m, 4H,  $H6'$ ,  $H5'$ ,  $H3'$ ,): 3,72-3,79 (m, 2H  $H1'$ ,  $H2'$ ); 3,82-3,90 (m, 2H,  $CH(Lys)$ ,  $H4'$ ); 4,24-4,32 (m,  $CH(Ala)$ ).

NMR  $^{13}C$  ( $D_2O$ , 75,5 MHz)

16,3 ( $CH_3$ ); 21,5 ( $CH_2$ ); 27,9 ( $CH_2$ ); 30,8 ( $CH_2$ ); 39,4 ( $CH_2N$ ); 49,1 ( $CH(Lys)$ ); 53,2 ( $NCH(Ala)$ ); 61,3 ( $C6'$ ); 66,1 ( $C2'$ ); 69,0 ( $C4$ ); 74,0 ( $C5$  ou  $C3'$ ); 77,3 (t, 24Hz,  $C1$ ); 79,6 ( $C3'$  ou  $C5'$ ); 164,8 (d, 26Hz, CO); 169,9 e 176,3 (2CO).

Síntese do composto 41 (figura 31)

25



30

Em um balão sob atmosfera inerte contendo o zinco

(3,34 g; 51 mmol; 7 eq) previamente ativado, o THF (60 mL) é acrescentado e a mistura é assim aquecida ao refluxo. A lactona 40 (3,94 g; 7,3 mmol; 1 eq) é lentamente adicionada com o bromodifluoro acetato de etila (2,83 mL; 22 mmol; 3 eq) no THF (60 mL). A reação é agitada ao refluxo durante 3 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente e uma solução de HCl 1M (120 mL) é acrescentada. Filtra-se a mistura sobre Buchner para eliminar o zinco em excesso. Acrescenta-se, à solução, diclorometano (40 mL). Separam-se as duas fases e extrai-se duas vezes a fase aquosa ao diclorometano. As fases orgânicas são secadas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado sobre coluna cromatográfica sobre sílica gel com uma mistura ciclo-hexano/acetato de etila (8: 2) como eluente, a fim de isolar o produto 41 puro sob a forma de um óleo incolor com um rendimento de 75%



Rf = 0,35, eluente: ciclo-hexano /acetato de etila (8:2)

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282 MHz)

-117,7 (d, 1F <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4), -120,1 (d, 1F <sup>2</sup>J<sub>F-F</sub> = 256,4).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

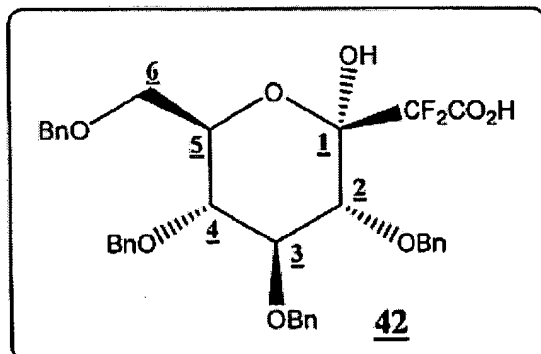
1,30 (t, 3H, <sup>3</sup>J 7,1 CH<sub>3</sub>), 3,63 - 3,81 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>6</sub>), 4,01 - 4,10 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 4,16 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 4,29 (q, 2H, <sup>3</sup>J 7,1 CH<sub>2</sub>), 4,50 - 4,81 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>Ph), 4,85 - 4,92 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>Ph), 7,21 - 7,38 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz)

14,3 (CH<sub>3</sub>), 63,7 (CH<sub>2</sub>), 68,6 (C<sub>6</sub>), 73,0 (C<sub>2</sub>), 73,8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75,5 (OCH<sub>2</sub>Ph), 75,7 (OCH<sub>2</sub>Ph), 76,4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 77,8

(C3), 78,6 (C4), 83,7 (C5), 96,5 (t,  $^2J_{C-F}$  25,5, C1), 128,0 (2C), 128,1 (2C), 128,1, 128,2, 128,3 (2C), 128,6, 128,7 (2C), 128,8 (2C), 128,8 (2C), 128,9 (2C), (Car.), 137,9, 138,3, 138,7, 138,7 (Car. Quat.), 163,3 (t,  $^2J_{C-F}$  = 30,3, CO).

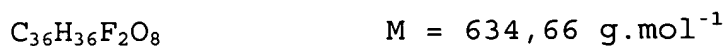
Síntese do composto 42 (figura 32)



10

Em um balão contendo o éster 41 (615 mg; 0,93 mmol; eq) no THF (5 mL) é acrescentada uma solução aquosa de litina LiOH (2M, 2 eq) solubilizada em uma quantidade mínima de água. A mistura é deixada durante 12 horas sob agitação, depois retomada no acetato de etila. A mistura é acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N, depois extraída várias vezes com o acetato de etila. As fases orgânicas são reunidas, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, depois concentradas. O composto 42 é obtido sob a forma de um óleo branco com um rendimento 90%.

20



Rf = 0,50, eluente: DCM /metanol (9:1)

25

RMN  $^{19}F$  (CDCl<sub>3</sub>, 282,5 MHz)

-117,2 (d, 1F  $^2J_{F-F}$  = 259Hz), -119,0 (d, 1F  $^2J_{F-F}$  = 259Hz).

RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

3,4-3,5 (m, 2H, H3, 1H6); 3,5-3,6 (m, 1H, 1H6); 3,9 (m, 2H, H4, H5); 4,0 (m, 1H, H2): 4,4 (m, 8H, 40 CH<sub>2</sub>Ph);

30

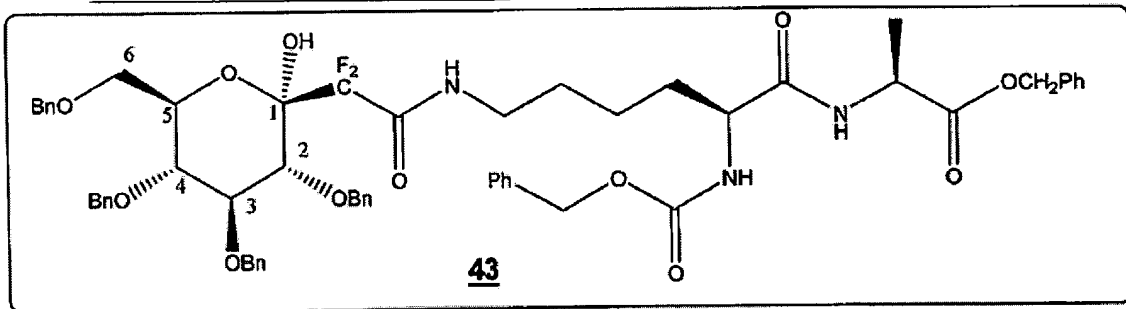
6,1 (s, 2H, OH, COOH); 7,0 - 7,3 (m, 20H, H<sub>Ar</sub>).

RMN <sup>13</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz)

68,0 (C6); 71,4 (C2); 73,0; 74,9; 75,1; 75,9; 77,2 (C3); 77,9 (C4); 82,1 (C5); 94,9 (t, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 27, C1); 126,6; 5 126,7; 126,9; 127,0; 127,0; 127,3; 127,3; 127,4; 127,5 (Car.); 135,6; 136,2; 136,4; 137,1 (Car.quat.).

Síntese do composto 43 (figura 33)

10



Em um balão sob atmosfera inerte contendo o ácido 42 (383 mg; 0,603 mmol; 1 eq), o peptídeo anteriormente desprotegido (370 mg; 0,664 mmol; 1,1 eq), o 1-hidroxibenzotriazol HOBT (0,090 g; 0,664 mmol; 1,1 eq) e a N-metil morfolina NMM (0,198 mL; 1,8 mmol; 3 eq.) no DMF (10 mL), o EDCI (127 mg; 0,664 mmol; 1,1 eq) é acrescentado. A reação é deixada sob agitação durante 24 horas, depois o solvente é evaporado e o meio é retomado no diclorometano. O meio é em seguida extraído duas vezes com HCl 1M (2\*20 mL). A fase orgânica é coletada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrado, depois concentrado.

A mistura é em seguida purificada por cromatografia sobre uma coluna de sílica tendo como eluente uma mistura ciclo-hexano/acetato de etila. Após concentração das frações coletadas, o produto 43 se apresenta sob a forma de um sólido branco com um rendimento ponderal de 43%.

C<sub>60</sub>H<sub>65</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

M = 1058,17 g.mol<sup>-1</sup>

30

RMN <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 282,5 MHz)

-116,8 (d,  $^2J_{F-F} = 260\text{Hz}$ ), -122,3 (d,  $^2J_{F-F} = 259\text{Hz}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

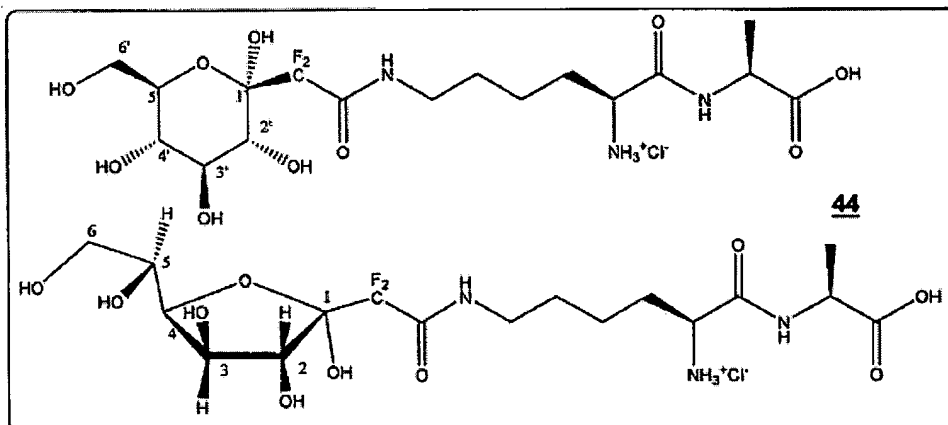
1,18 - 1,68 (m, 9H,  $\text{CH}_3$ ,  $3\text{CH}_2$ ); 3,00-3,05 (m, 1H, NH  $\text{CH}_2$ ); 3,21-3,26 (m, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ); 3,54 - 3,69 (m, 3H, H4, H6); 3,81 (d, 1H, 9,3Hz, H2); 3,94 (t, 9,2Hz, 2H, H5, H3); 4,0 (m; 1H;  $\text{CHNH}$  (Lys)); 4,34 - 4,50 (m; 4H;  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ; CH (Ala)); 4,71 - 5,13 (m; 9H;  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 5,2 (s; 1H, OH); 5,40 (d; 7,8; 1H; NH); 6,4 (m; 1H; NH); 6,9 (s, 1H; NH); 7,2 (m; 30H; Har).

10 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz)

18,1 ( $\text{CH}_3$ ); 22,4 ( $\text{CH}_2$ ); 28,4 ( $\text{CH}_2$ ); 32, ( $\text{CH}_2$ ); 39, ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 48,7 (CH (Ala)); 54,8 (NCH Lys); 67,4 e 67,7 ( $2\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 68,8 (C6); 72,0 (C5); 73,8 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 75,7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 76,4 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 77,8 (C4); 78,7 (C2); 83,5 (C3); 128,2 - 129,0 (Car); 135,6; 136,6; 138,0; 138,2; 138,4, 138,7 (Car. Quat.); 156,5 ( $\text{CO(Z)}$ ); 171,5 (CONH); 173,1 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ).

Síntese do composto 44 (figura 34)

20



25

Um balão contendo o produto 43 (220 mg; 0,208 mmol) em uma mistura de tetra-hidro furano THF (3 mL), de HCl 1N (312  $\mu\text{L}$ ) e de água (aproximadamente 1,7 mL) em presença de uma ponta de espátula de paládio sobre carvão Pd/C é colocado sob atmosfera de hidrogênio. A mistura é deixada

30

sob agitação durante uma noite, depois filtrada sobre um filtro Milliporo<sup>®</sup>. A mistura é em seguida concentrada para se obter o produto 44 sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 97%.

- 5             $C_{17}H_{30}ClF_2N_3O_{10}$  M = 509,88 g.mol<sup>-1</sup>  
               RMN <sup>19</sup>F (D<sub>2</sub>O, 282,5 MHz)  
               -119,9 (s); -119,9 (s)  
               RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 300 MHz)  
               1,33 (m; 5H; CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>); 1,48 (m; 2H, CH<sub>2</sub>); 1,80 (m;  
 10 2H; CH<sub>2</sub>); 3,17 (m; 2H; NHCH<sub>2</sub>); 3,29 - 3,63 (m; 2H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub> H<sub>5</sub>,  
               CH, H<sub>3</sub>; H<sub>2</sub>); 4,3 (m; CH).

### Resultados de preservação de células

#### Experiência 1

#### Introdução:

- 15            As experiências foram feitas, a fim de demonstrar a eficácia do composto 11 contra as exposições aos UV.

Resultados: (Figura 35)

- 20            Nas experiências seguintes, os estudos foram realizados a 37 °C sobre fibroblastos primários adultos da pele. As células foram expostas a uma irradiação sob UV-C durante duas horas em presença dos derivados de AAGP.

Protocolos experimentais sobre os Fibroblastos	
Temperaturas utilizadas	37 °C
Tipos de células	Fibroblastos adultos primários da pele
Condições de cultura	Para essas experiências, um meio sem soro com 0.5mM EDTA foi utilizado. As células foram expostas sob UV-C (254 nm) durante 2 horas à temperatura

	ambiente, depois colocadas a 37 °C, durante a experiência.
Tempos de amostragem	- A0, 6, 18, 48, 72 dias após exposição UV para AAGP-11
Compostos AAGP	- AAGP-15
Concentração AAGP	- 8.6 mM

Quando dessas experiências, constatamos que o composto AAGP-15 apresenta excelentes propriedades protetoras.

Resultados Experimentais		
Temperatura	Resultados Preliminares	Comentários
37 °C	Após 72 horas, todas as células do controle estão mortas, enquanto que com AAGP-11, observam-se ainda 92 % de células vivas (figura 35)	Após 3 dias, o composto AAGP-11 mostra um nível muito alto de proteção das células face os UV. Após 4 dias, encontram-se ainda 60 % de células vivas com AAGP-11, enquanto que todas estão quase mortas no controle (não figura no gráfico).

### Experiência 2

#### Introdução:

5 Na experiência seguinte, a finalidade é de testar a atividade preservadora dos compostos AAGP 11 a baixas temperaturas.

#### Resultados (Figuras 36)

As células são assim incubadas a -3 °C em presença do

composto AAGP 11.

Protocolos experimentais sobre os Fibroblastos	
Temperaturas utilizadas	-A -3 °C
Tipos de células	- fibroblastos adultos primários da pele
Condições de cultura	- para essas experiências, um meio sem soro com 0.5 mM EDTA foi utilizado. As células foram incubadas a -3 °C
Tempo de amostragem	- A 0, 1, 2, 4 e 6 dias
Compostos AAGP	- AAGP-11
Concentração AAGP	- 8.6 mM.

Da mesma forma, quando dessa experiência, observa-se uma atividade muito forte de preservação de AAGP - 11 sobre os fibroblastos a baixas temperaturas.

Resultados experimentais		
Temperatura	Resultados preliminares	Comentários
-3 °C	Após 6 dias, as células do controle estavam todas mortas, enquanto que aquelas tratadas por AAGP-11 apresentam aproximadamente 100% de sobrevida (figura 36)	AAGP-11 mostra nesses resultados uma atividade muito acentuada de preservação das células.

### 5 Experiência 3

Estudos foram feitos sobre células HELA, submetidas a UVC, em presença dos diferentes compostos sintetizados, com baixa concentração.

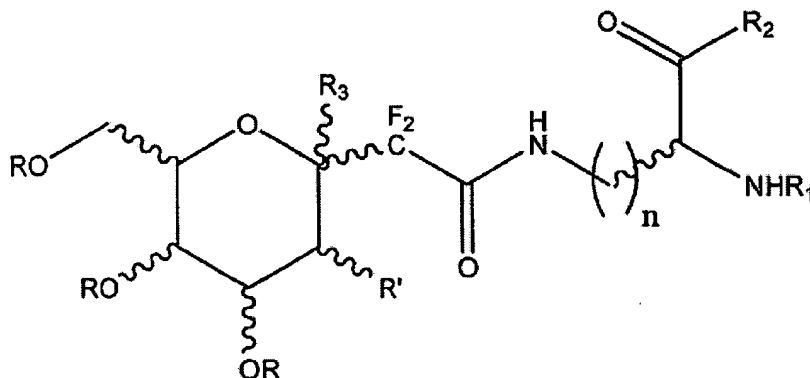
São obtidos muito bons resultados para o composto 11,  
10 mas com relação às figuras 37, 38 e 39, outros derivados

dão uma melhoria na sobrevivência dessas células em relação ao controle. É o caso dos compostos: 39, 22, 30 e 34.

Ao contrário, os compostos 26, 12 e 44 dão, quanto a eles, piores resultados que o controle.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I):



10 na qual

n é um número inteiro igual a 3 ou 4;

R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila linear ou ramificado, benzila, acetila, trimetilsilila, terc-butil dimetilsilila, terc-butil difenilsilila;

15 R' representa OR, NR''R''', N<sub>3</sub> ou um ftalimida;

R'' e R''', idênticos ou diferentes, representam um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila linear ou ramificado, arila, benzila, benzoíla, acetila, alquiloxi carbonila, aliloxicarbonila, benziloxicarbonila;

20 R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila linear ou ramificado, benzila, alquil carbamato, alil carbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>1</sub> pode também representar um aminoácido constituído por uma alanina ou uma glicina ou uma prolina, mas, nesse caso, R<sub>2</sub> representa  
25 unicamente OR;

R<sub>2</sub> compreende um aminoácido constituído por uma alanina ou uma glicina, ou uma prolina, mas, nesse caso, R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila, linear ou ramificado, benzila, alquilcarbamato, alil carbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>2</sub> representa OR,  
30

quando R<sub>1</sub> representa um aminoácido;

R<sub>3</sub> representa um átomo de hidrogênio ou uma função álcool livre ou protegido,

assim como seus derivados no estado de base, de sal de  
5 adição a um ácido mineral ou orgânico, de hidrato ou de solvato fisiologicamente ou farmaceuticamente aceitável.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de os grupos alquilas, lineares ou ramificados, são grupos que possuem de 1 a 10 átomos de  
10 carbonos.

3. Medicamento caracterizado pelo fato de compreender como princípio ativo pelo menos um composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula 1 da reivindicação 1.

15 4. Composição caracterizada pelo fato de compreender pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula 1 da reivindicação 1.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de compreender um composto C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula (I) sozinho ou em  
20 mistura e em quaisquer proporções.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de se apresentar sob uma forma galênica, a produzindo de acordo com um uso cosmético ou  
25 farmacêutico particularmente dermatológico.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de apresentar-se sob uma forma galênica, a produzindo de acordo para que seja ingerida, injetada ou aplicada sobre a pele, os lábios, o couro  
30 cabeludo e/ou os cabelos.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de compreender um meio e/ou um suporte fisiologicamente ou farmacologicamente aceitável.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de compreender outros princípios ativos.

10. Composição, adaptada a uma aplicação tópica sobre a pele, os lábios, o couro cabeludo e/ou os cabelos, compreendendo um meio e/ou um suporte fisiologicamente aceitável, caracterizada pelo fato de compreender pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 1.

11. Processo de tratamento cosmético para proteger a pele, os lábios e/ou os cabelos, o couro cabeludo contra o estresse oxidante e/ou os UV, caracterizado pelo fato de consistir em aplicar sobre a pele, os lábios e/ou os cabelos, o couro cabeludo, uma composição que comporta pelo menos um meio e/ou um suporte fisiologicamente aceitável e pelo menos um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 1, ou um de seus derivados no estado de base, de sal de adição a um ácido mineral ou orgânico, de hidrato ou de solvato fisiologicamente aceitável.

12. Utilização de um Composto de C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser para o preparo de compostos utilizáveis para a preservação ou a criopreservação de materiais biológicos.

13. Utilização de um composto C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 1 caracterizado

pelo fato de ser para o preparo de compostos ou composições utilizáveis para a preservação de fibroblastos.

14. Utilização de pelo menos um composto C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 5 1 caracterizado pelo fato de ser para o preparo de medicamentos destinados a tratar a inflamação.

15. Utilização de pelo menos um composto C-glicopeptídeo gem-difluorado de fórmula I da reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser para o preparo de 10 compostos ou composições utilizáveis em cosmetologia e/ou em farmácia particularmente em dermatologia.

FIG. 1

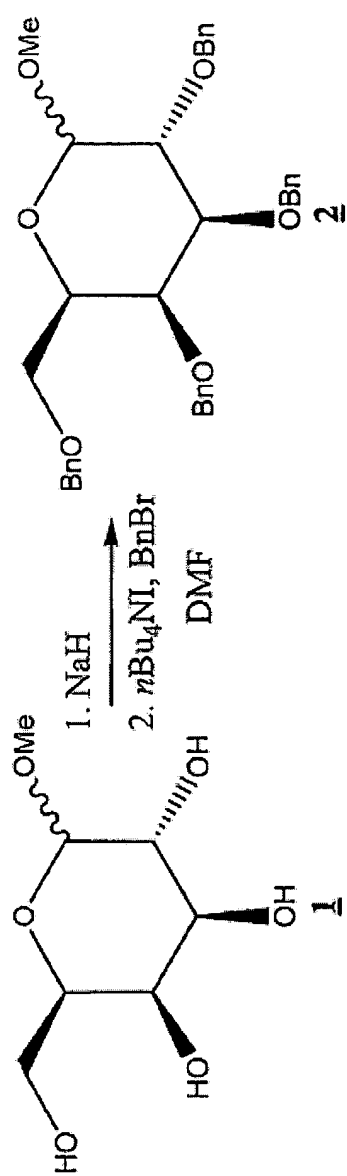


FIG. 2

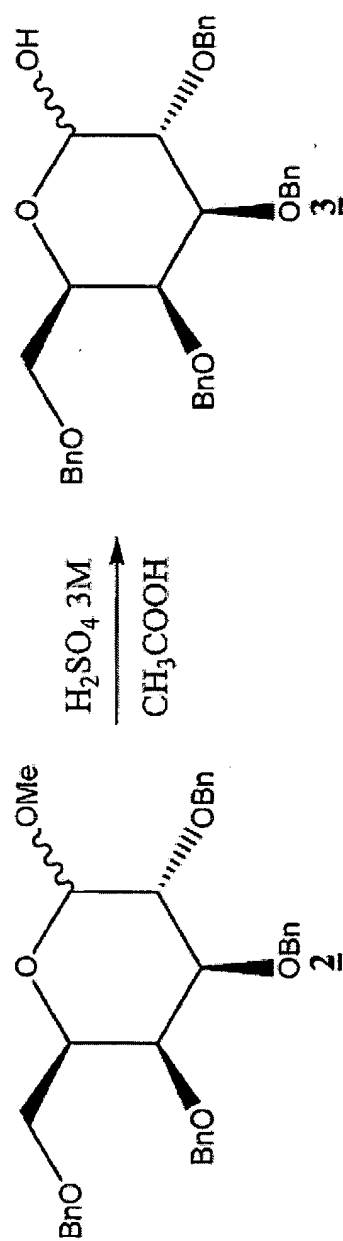


FIG. 3

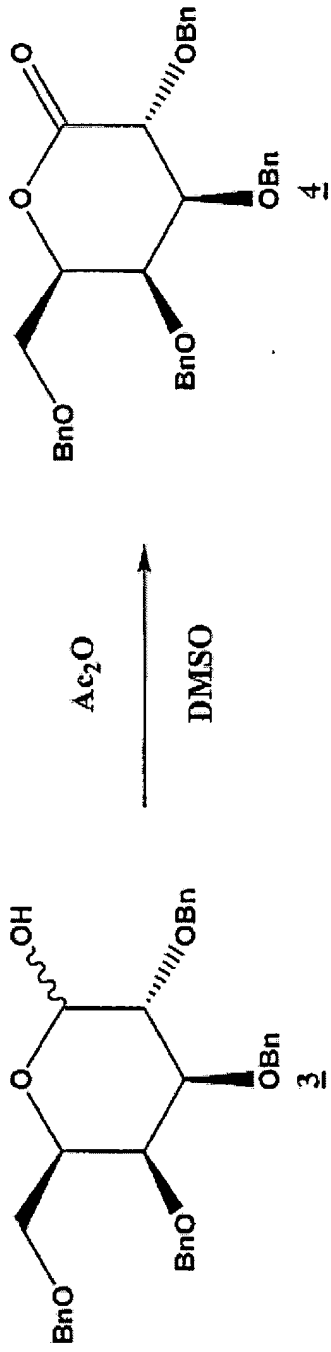


FIG. 4

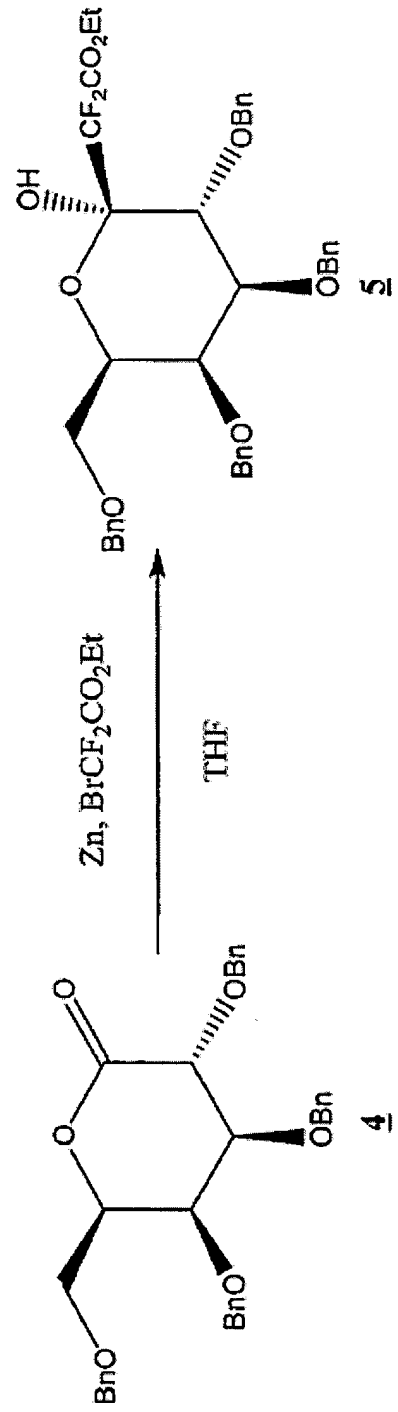


FIG. 5

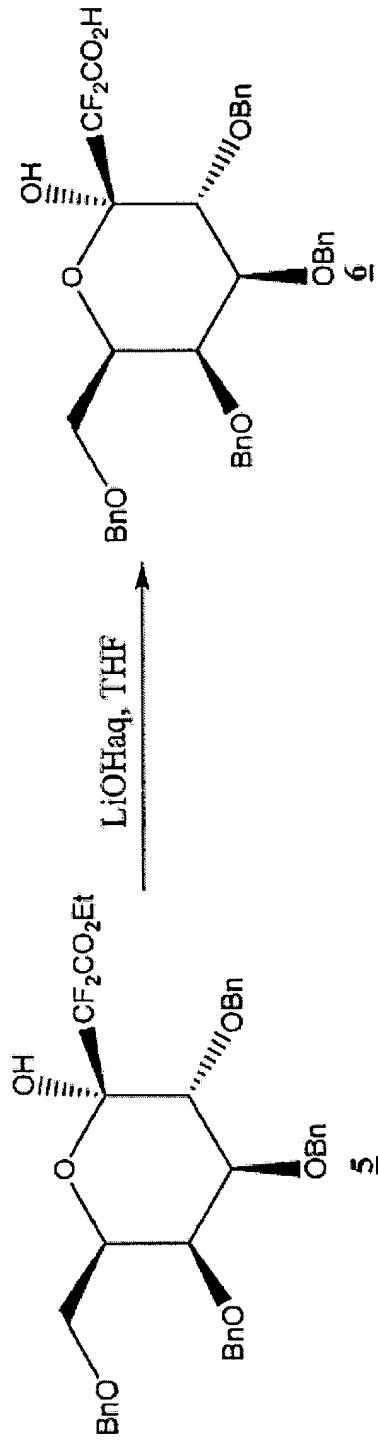


FIG. 6

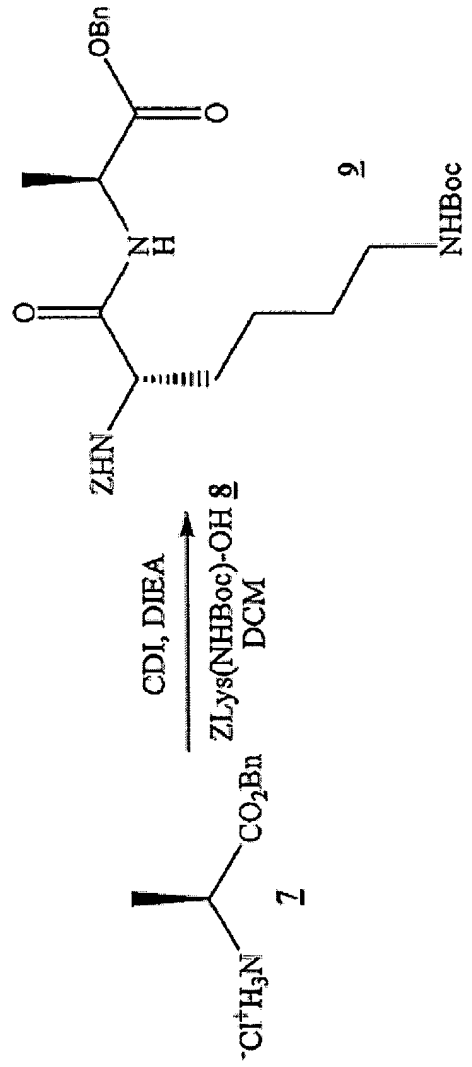


FIG. 7

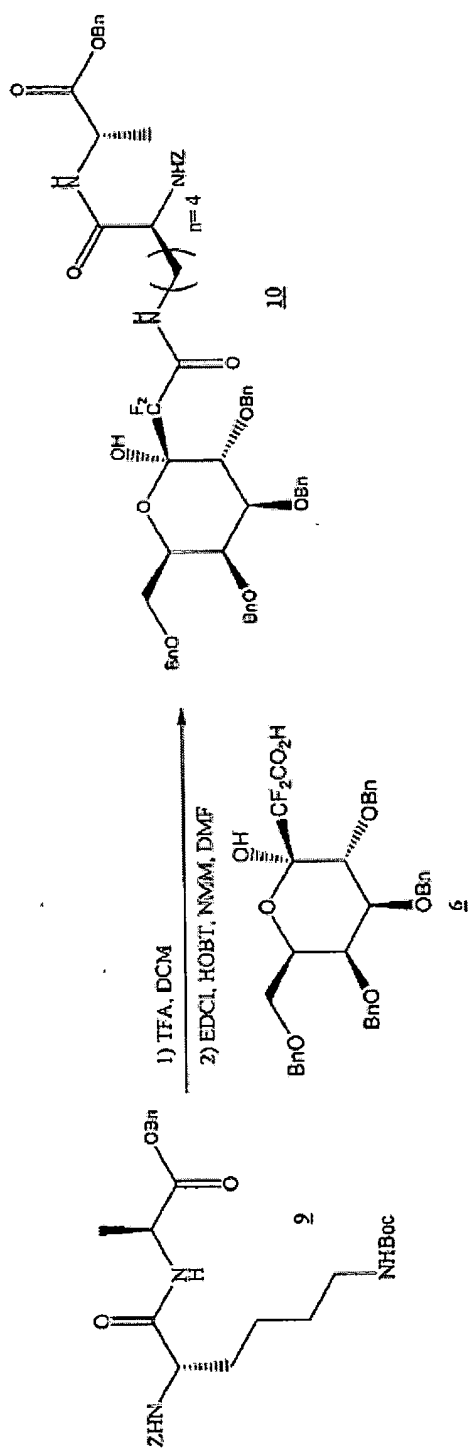


FIG. 8

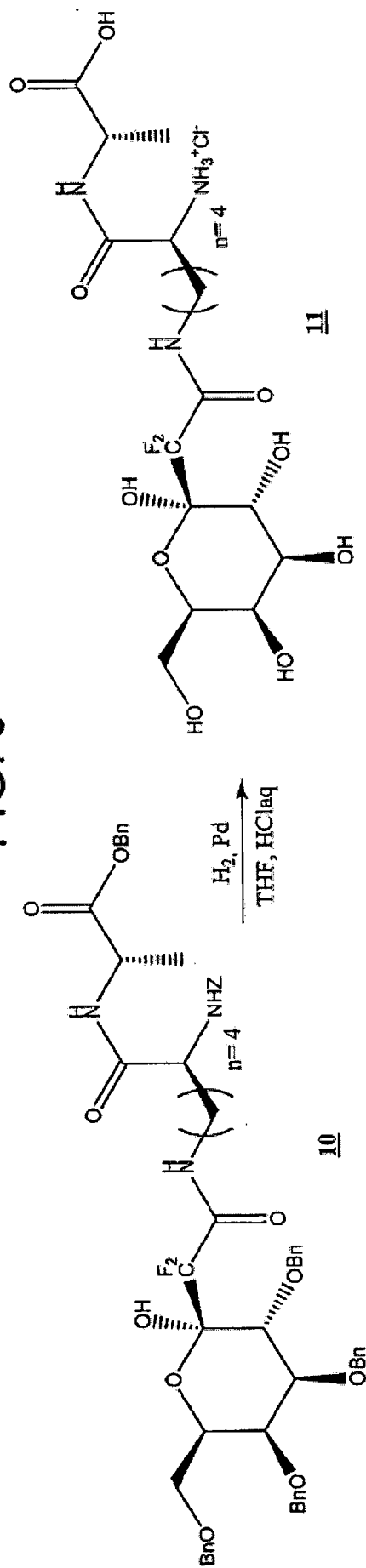


FIG. 9

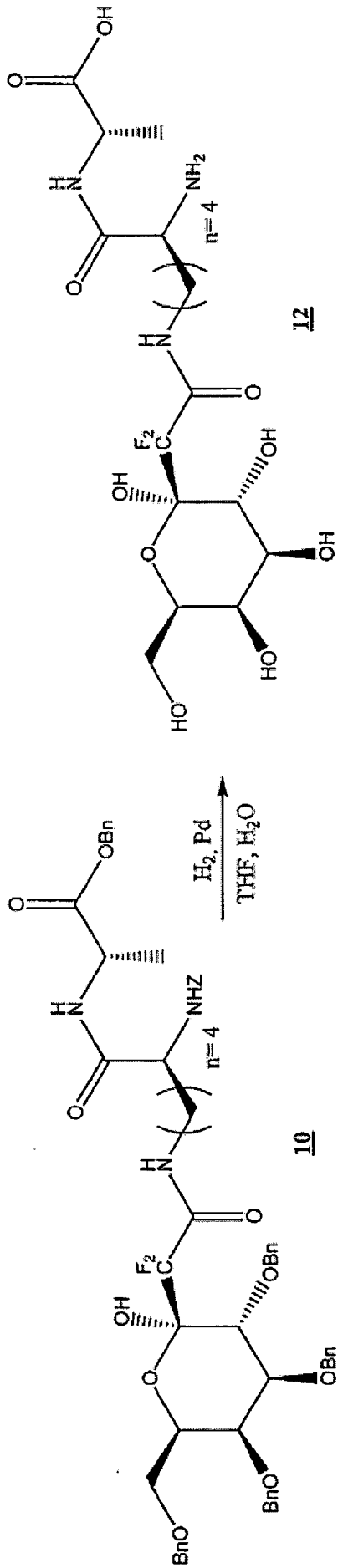


FIG. 10

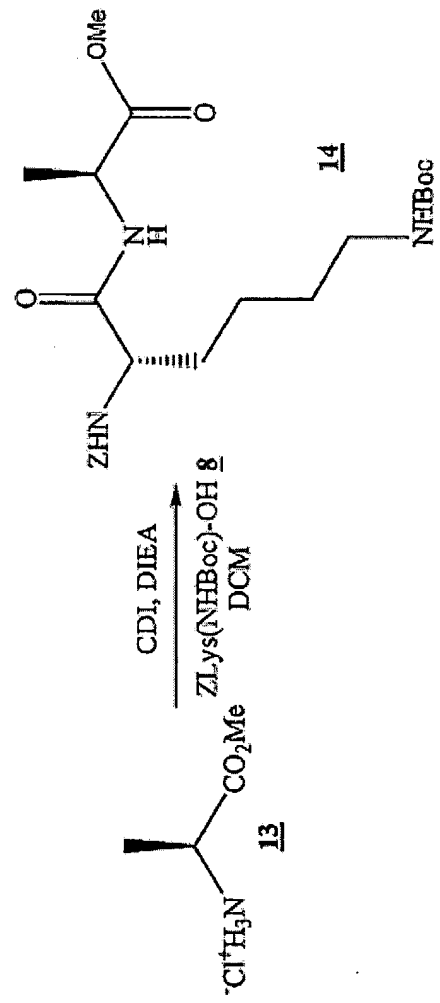


FIG. 11

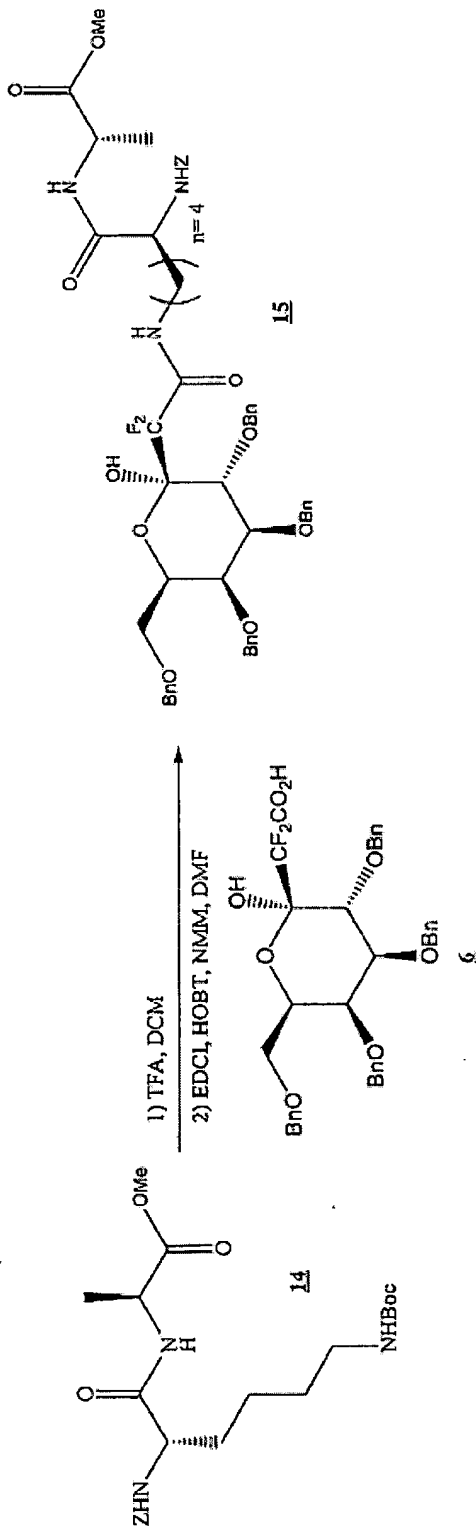


FIG. 12

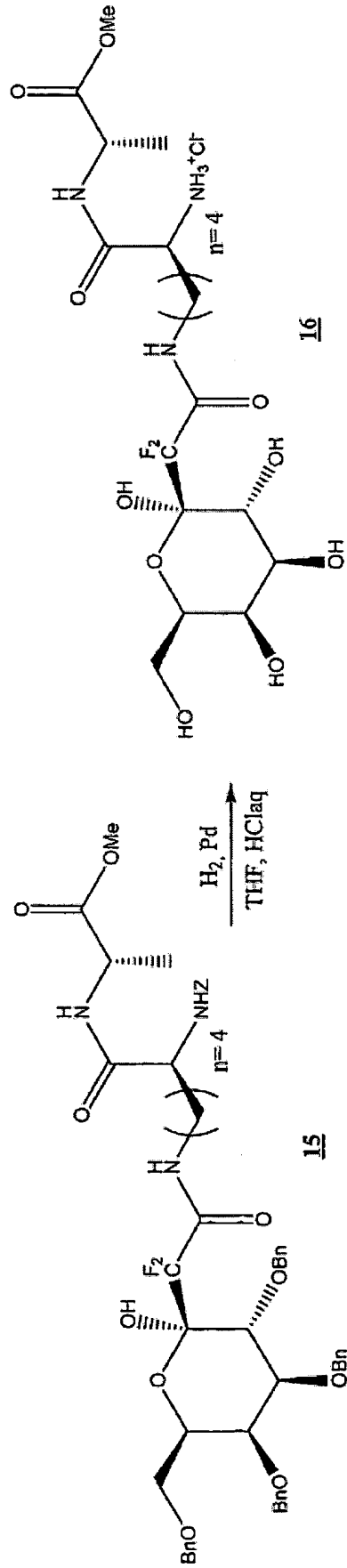


FIG. 13

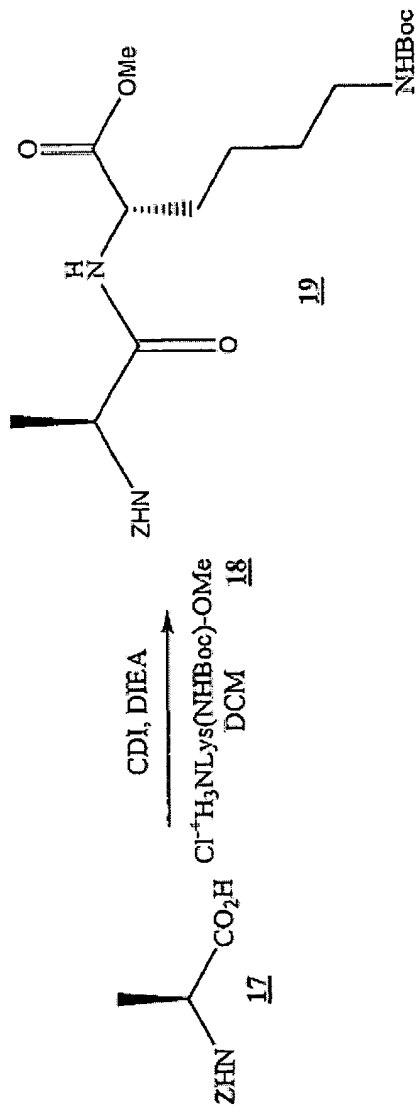


FIG. 14

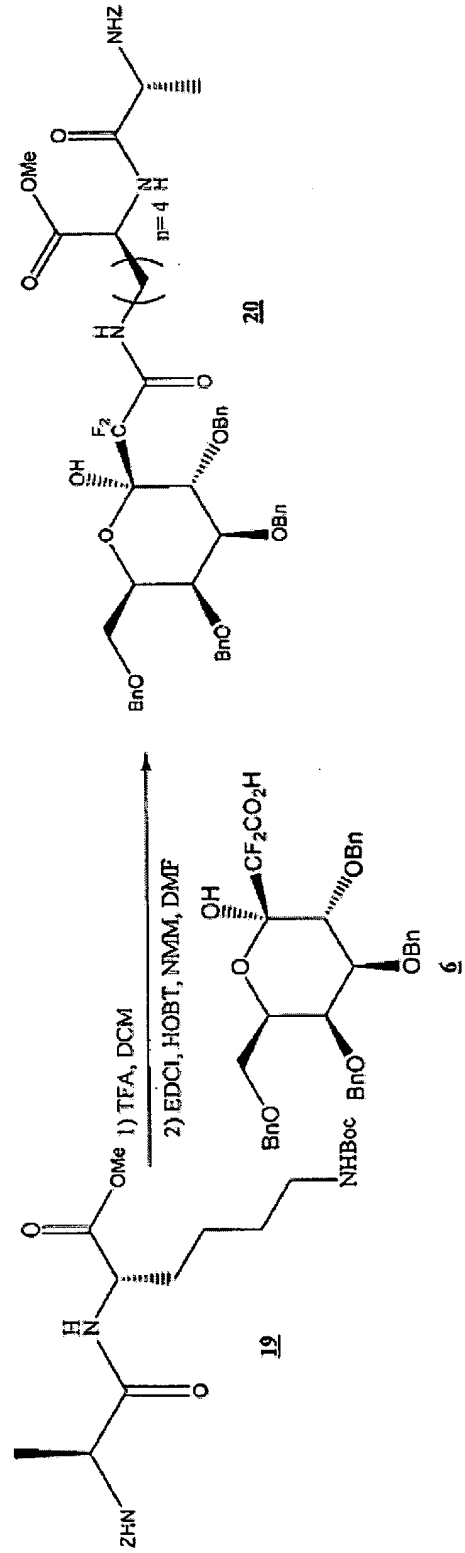


FIG. 15

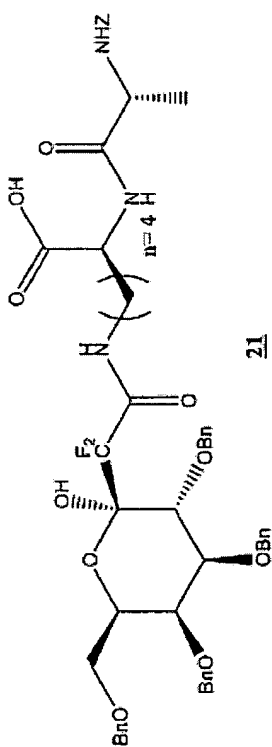


FIG. 16

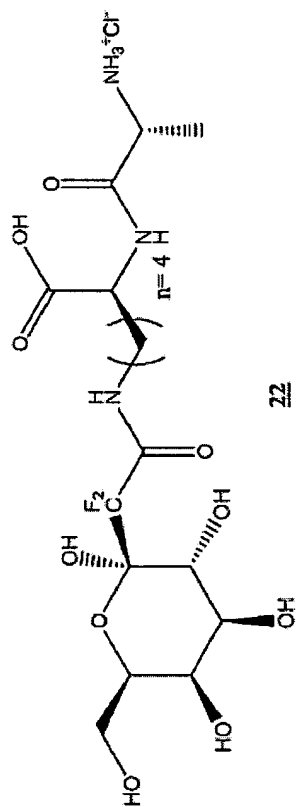


FIG. 17

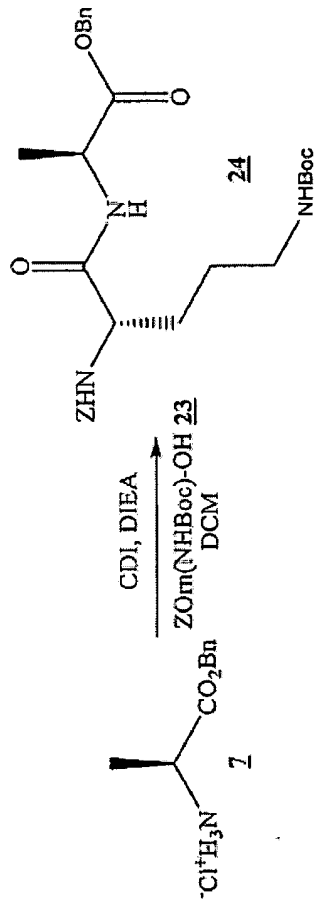


FIG. 18

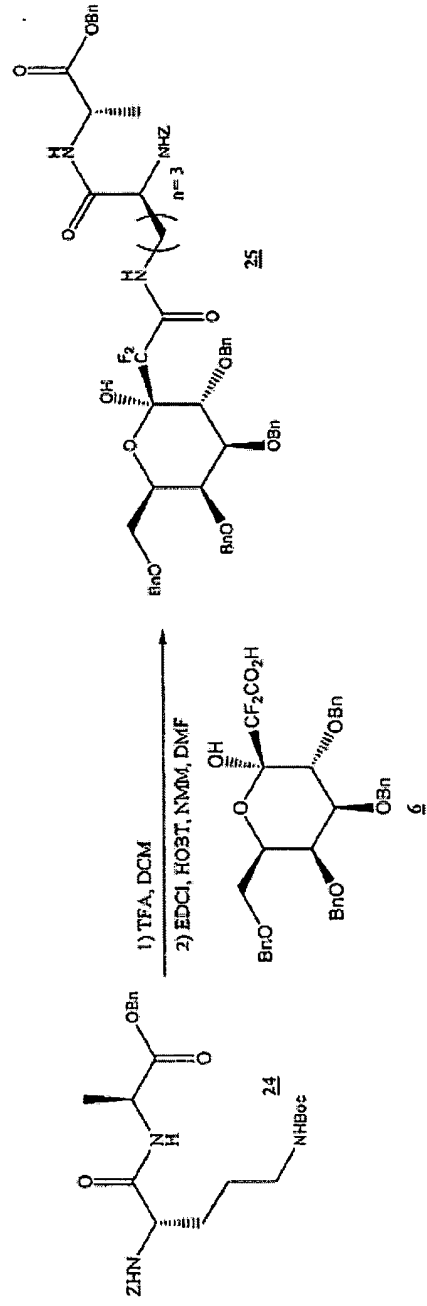


FIG. 19

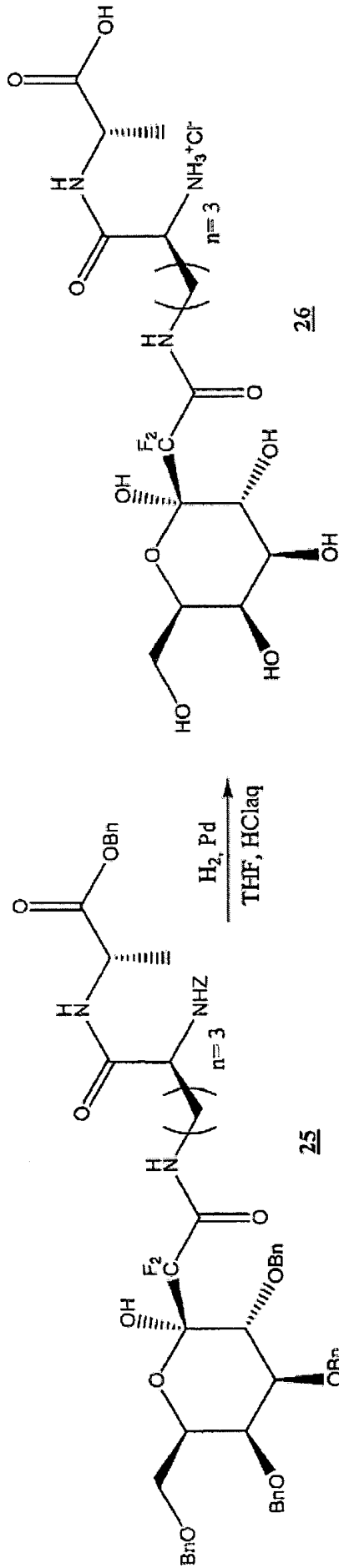


FIG. 20

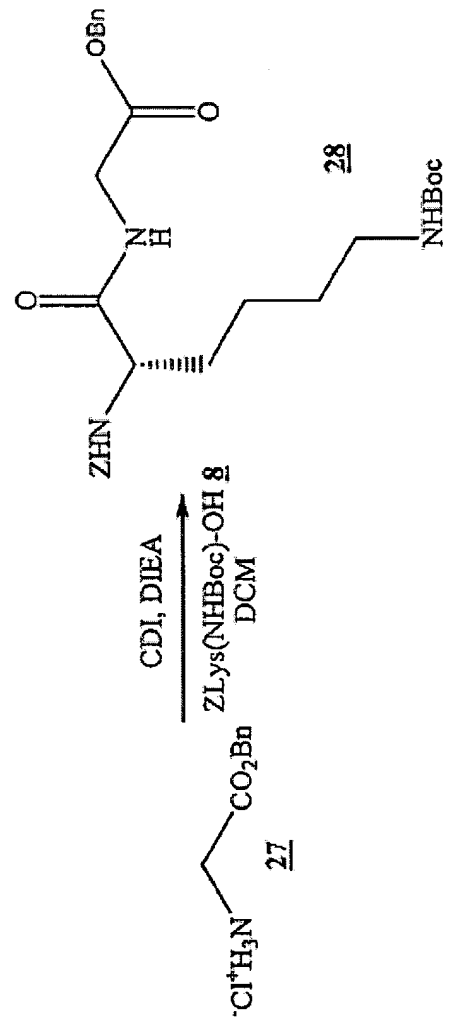


FIG. 21

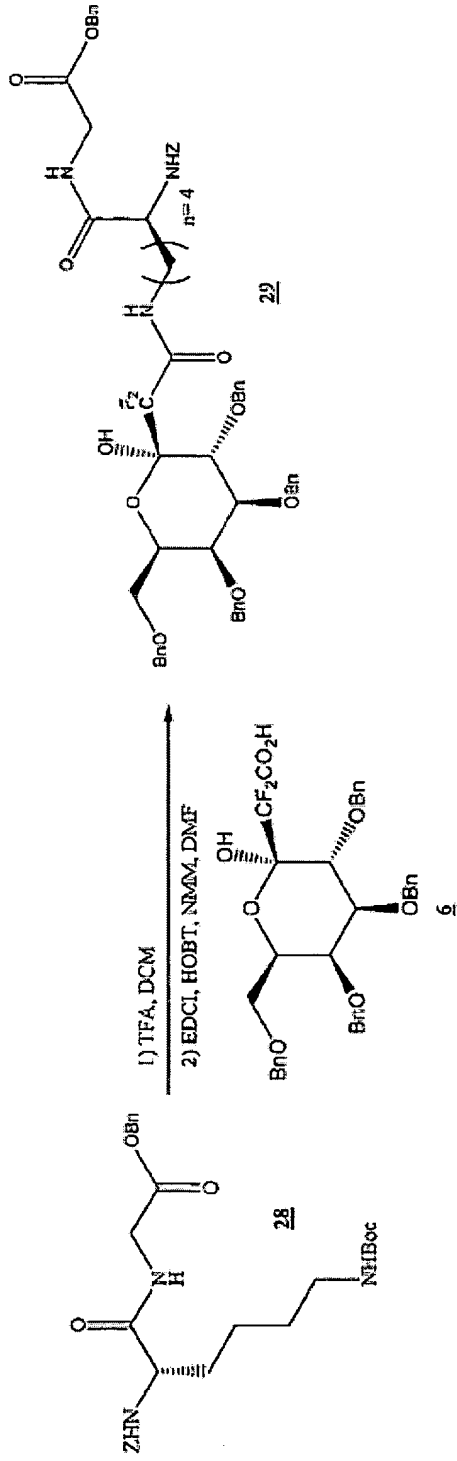


FIG. 22

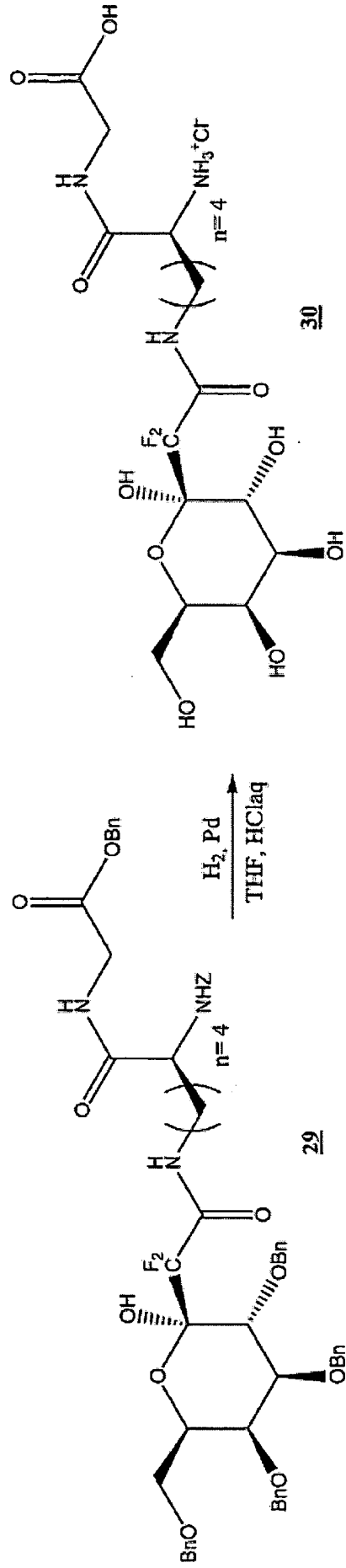


FIG. 23

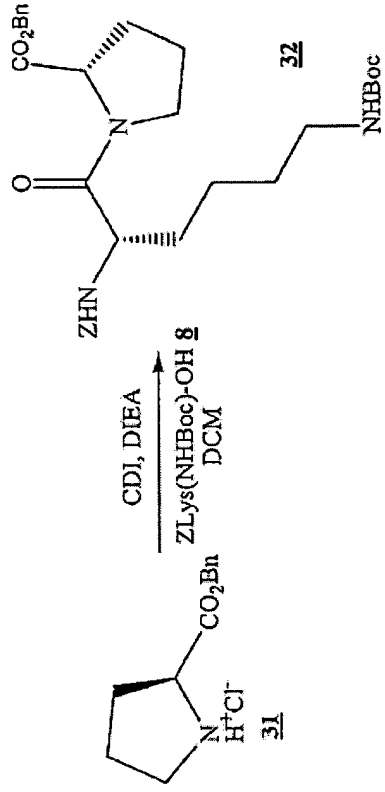


FIG. 24

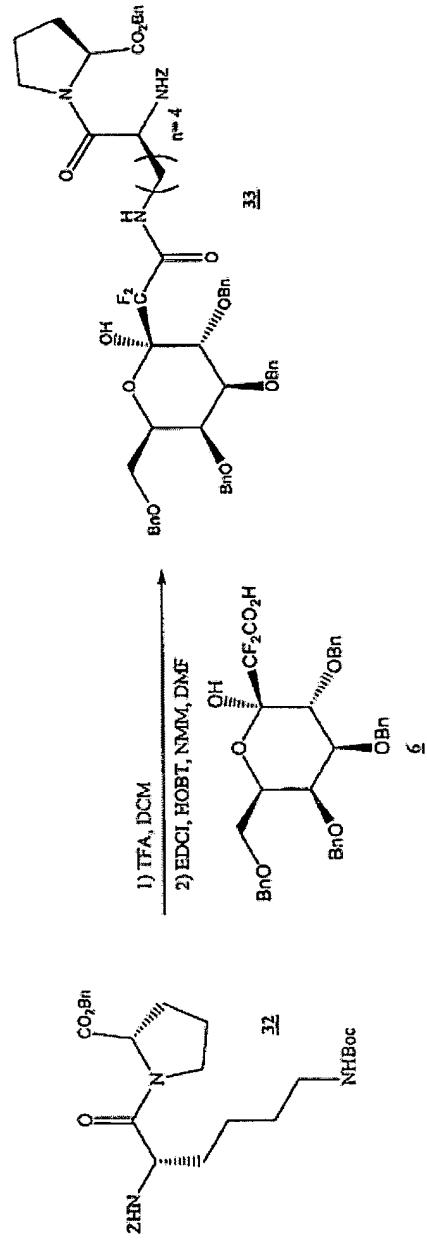


FIG. 25

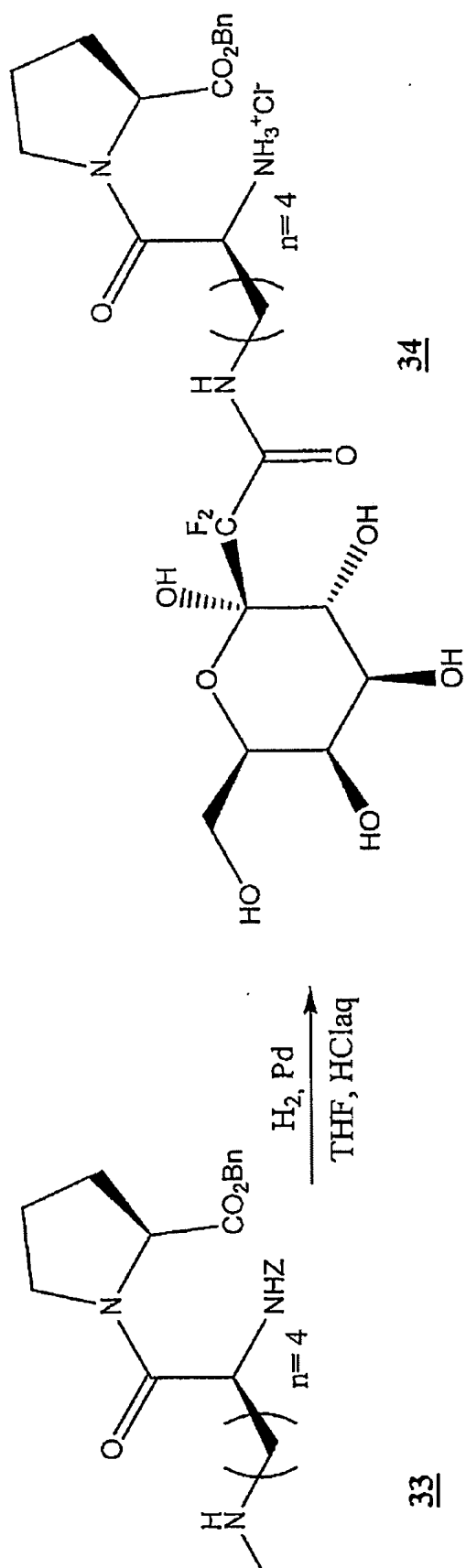


FIG. 26

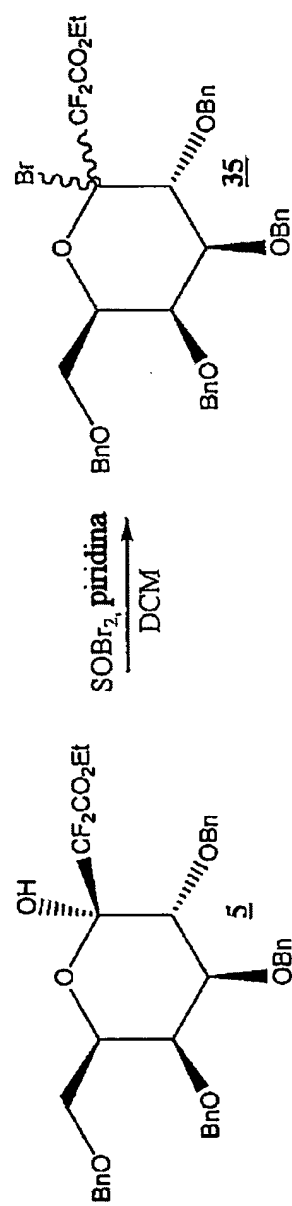


FIG. 27

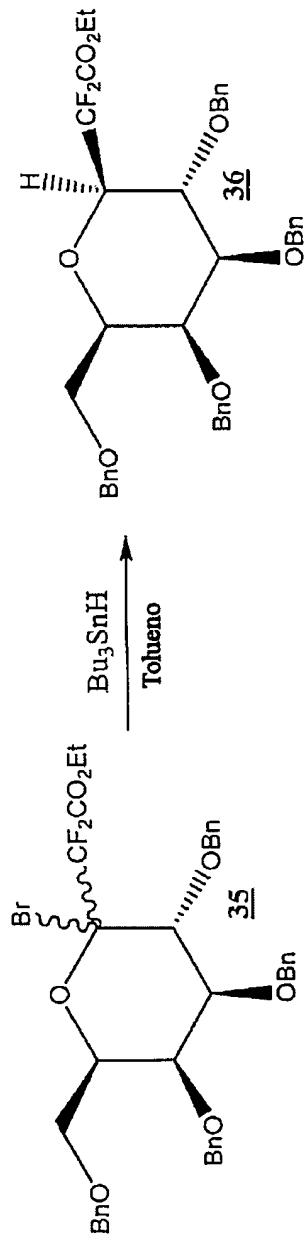


FIG. 28

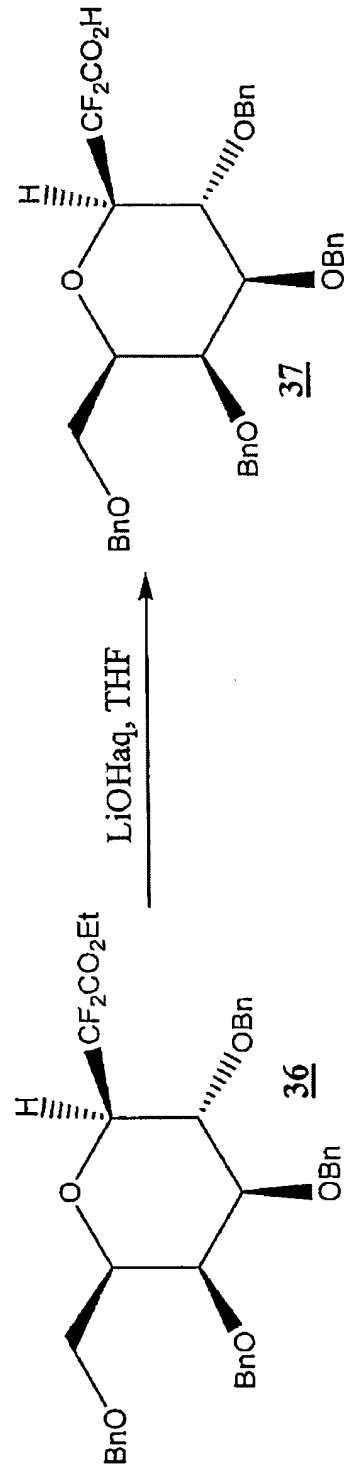


FIG. 29

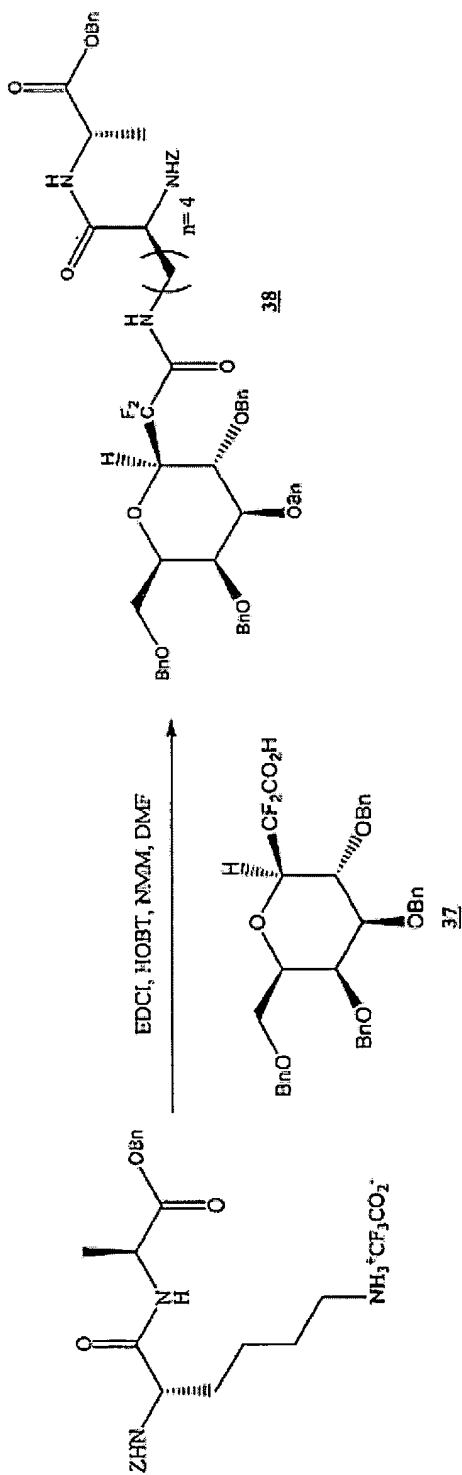


FIG. 30

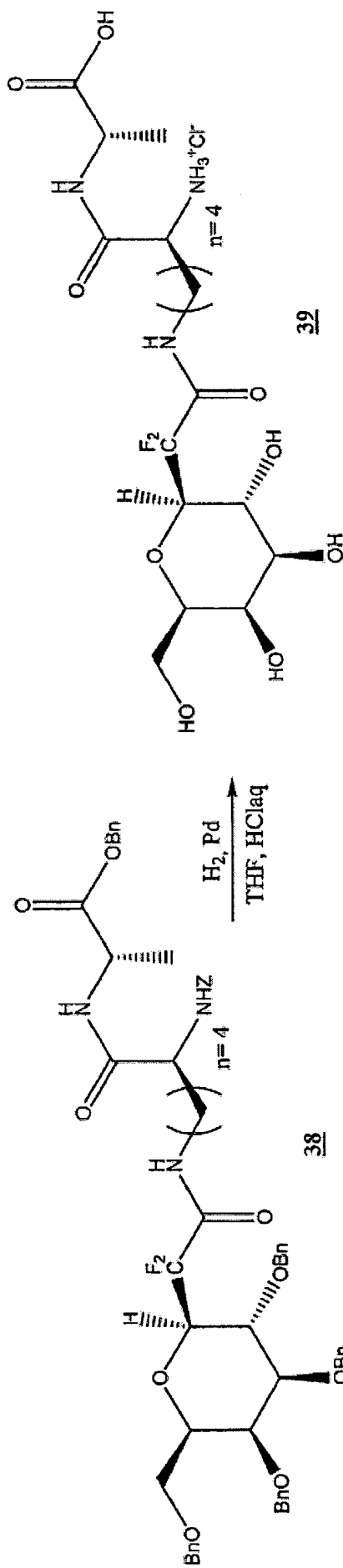


FIG. 31

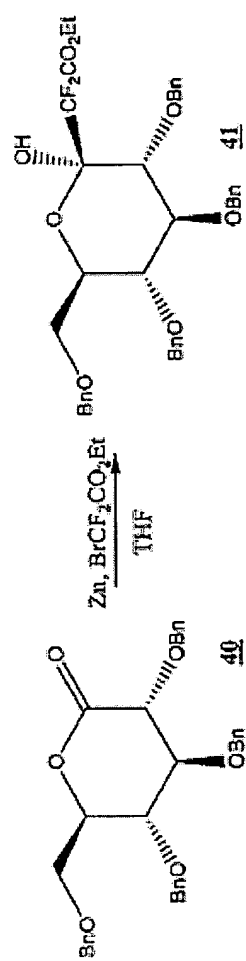


FIG. 32

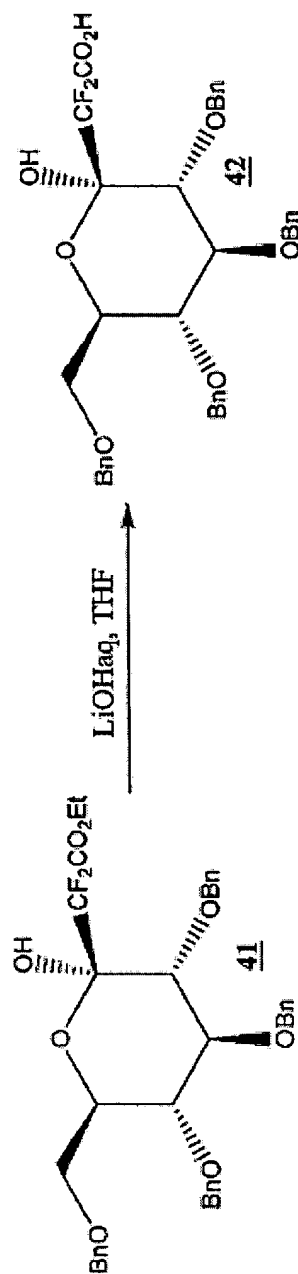


FIG. 33

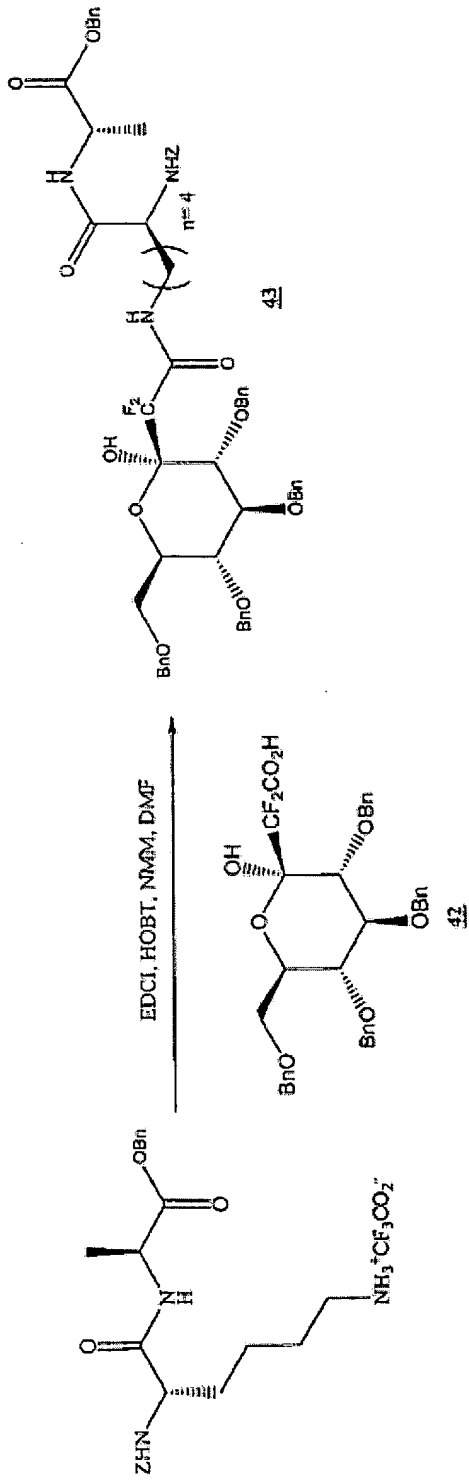


FIG. 34

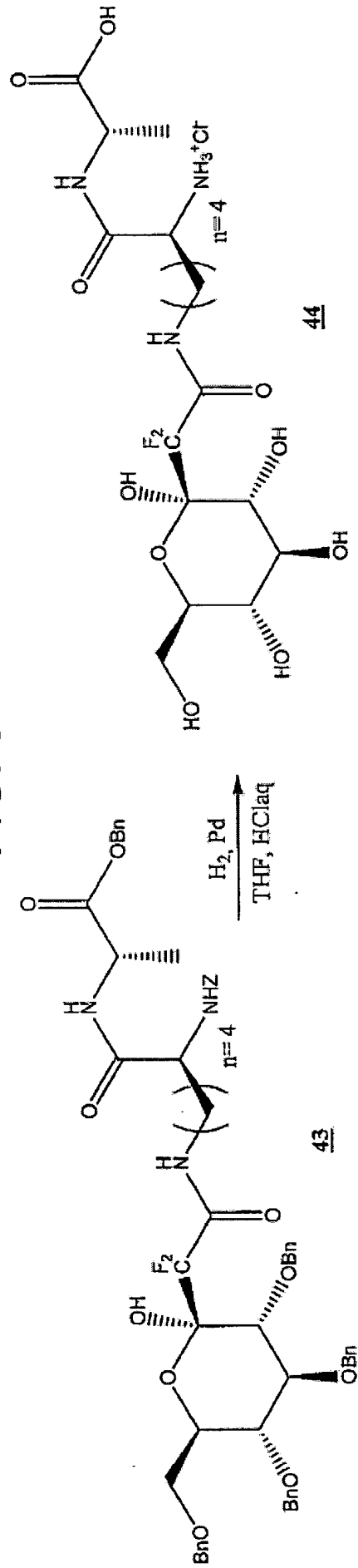


FIG. 35

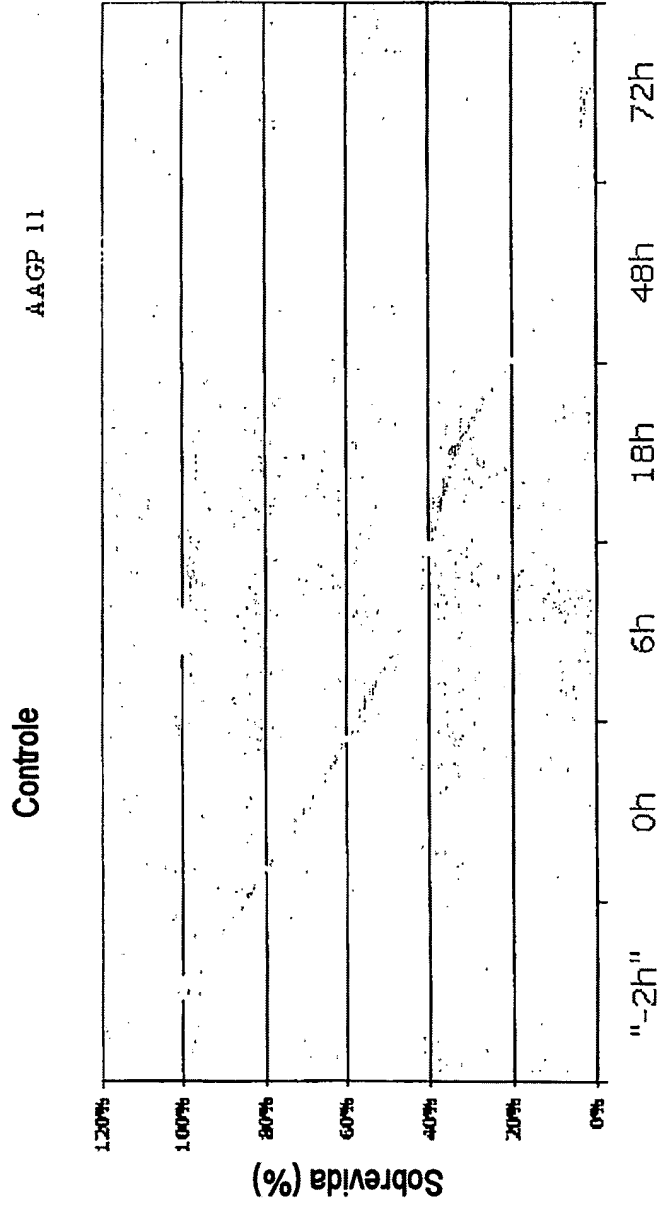


FIG. 36

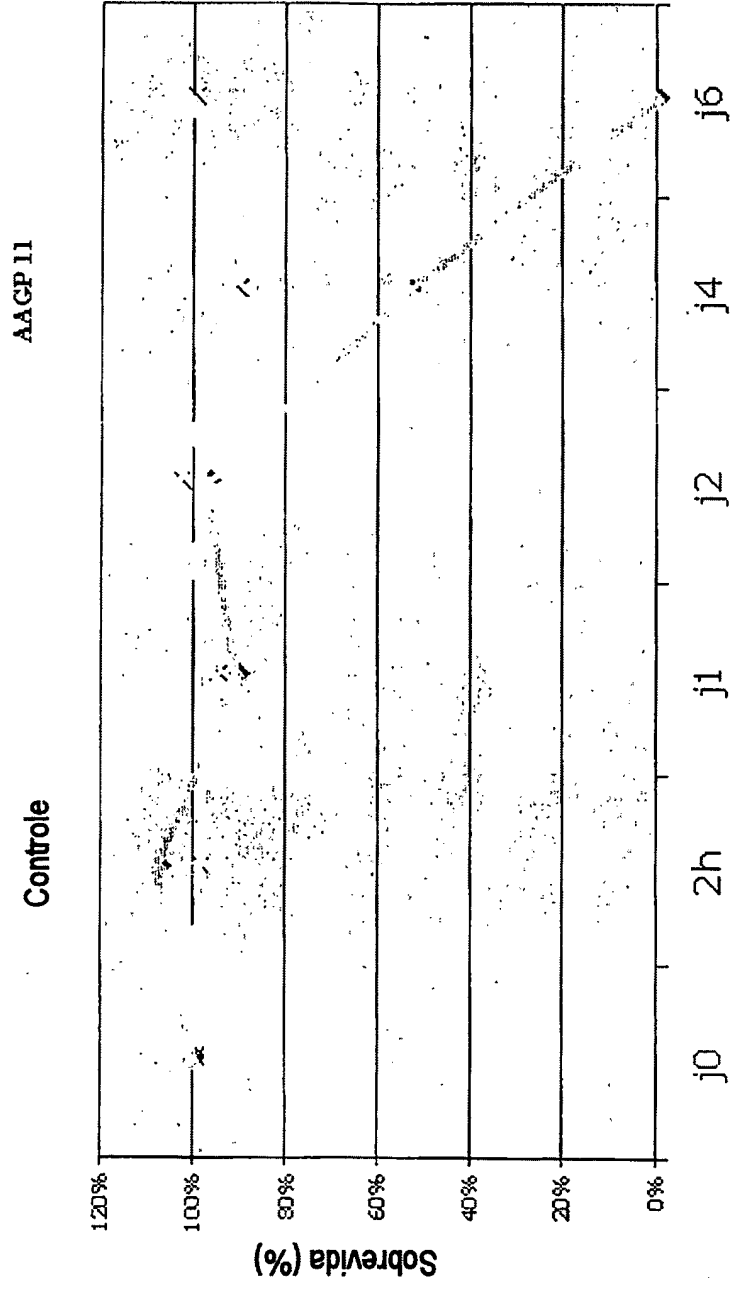
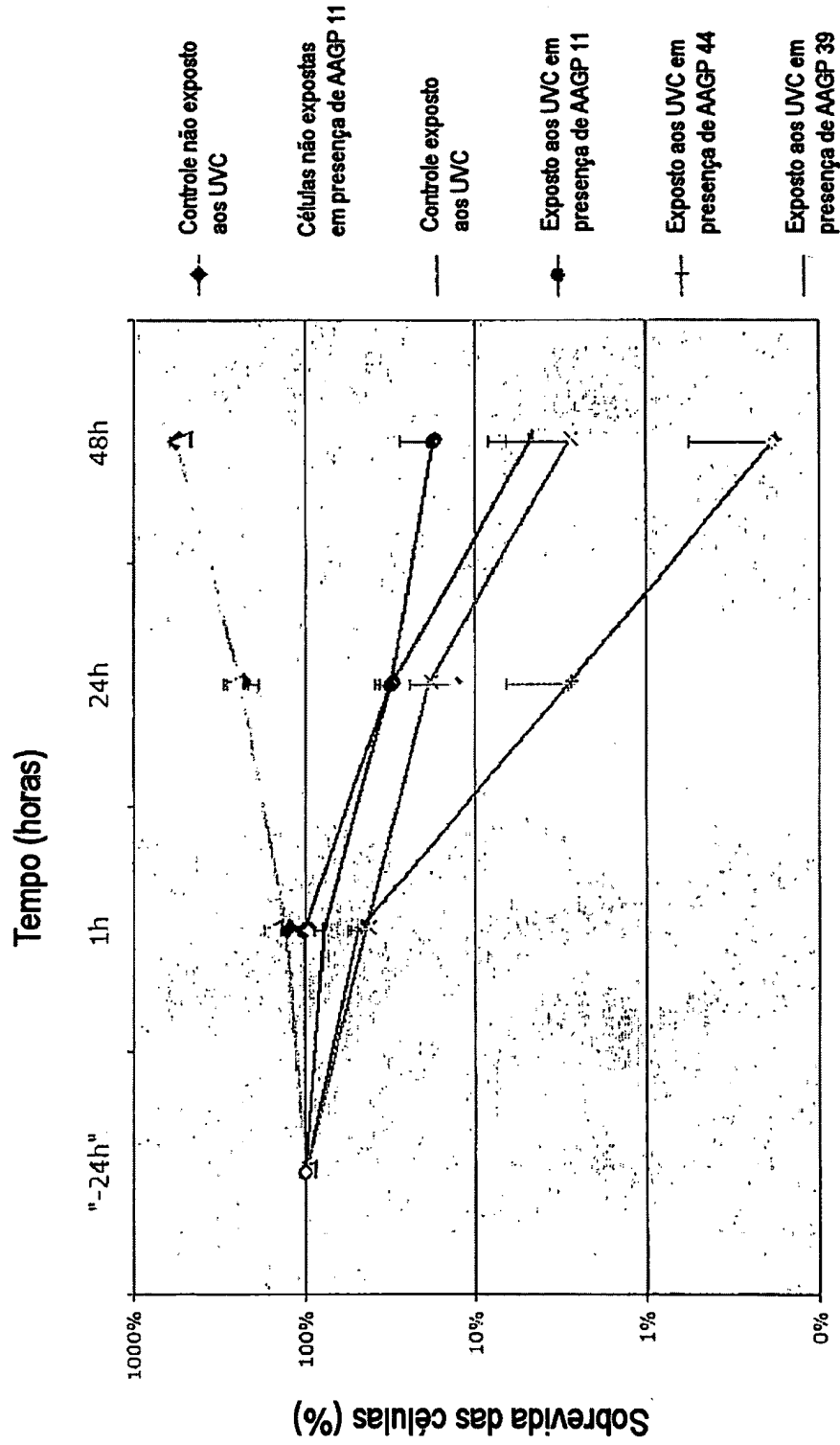
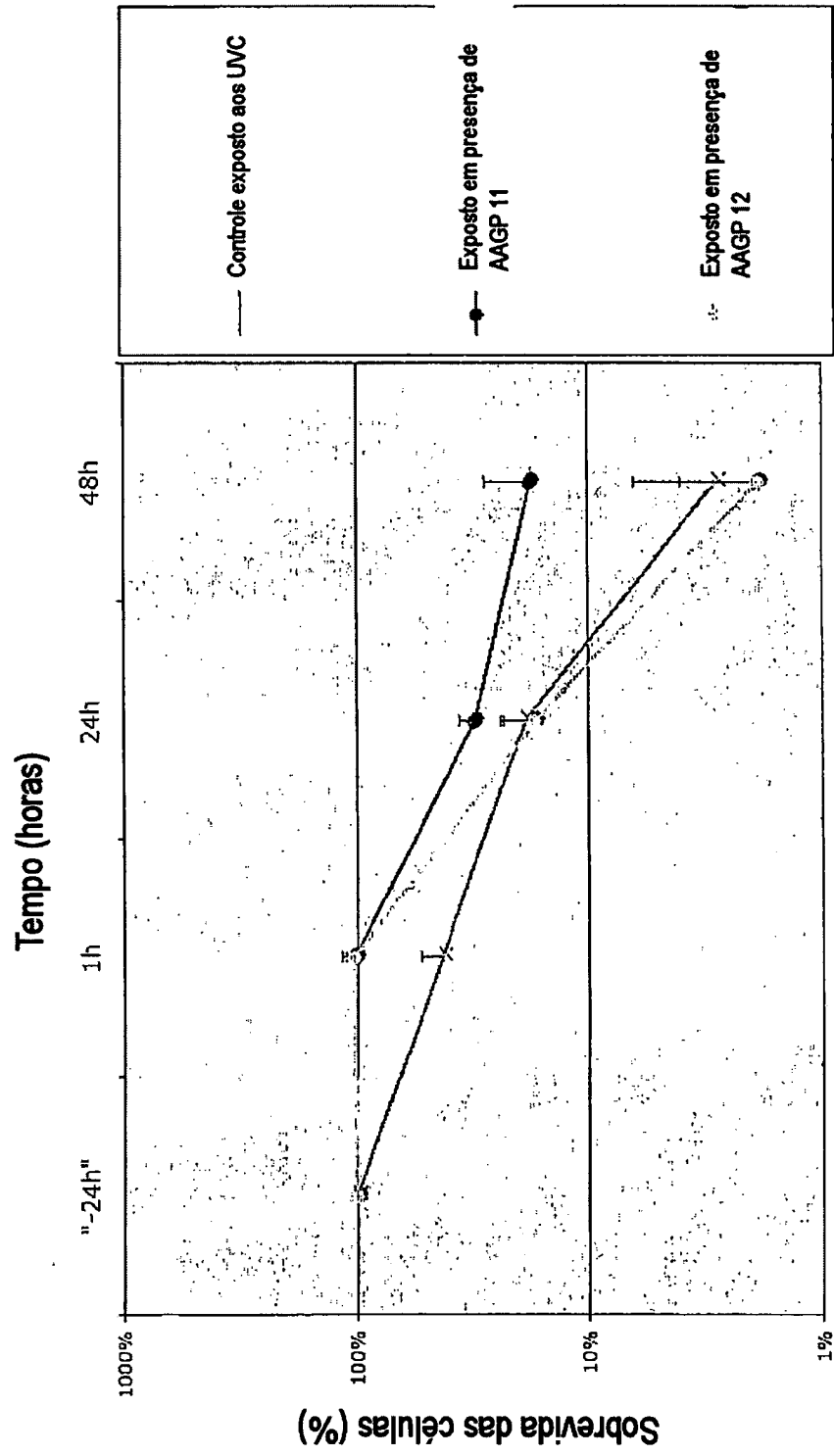


FIG. 37



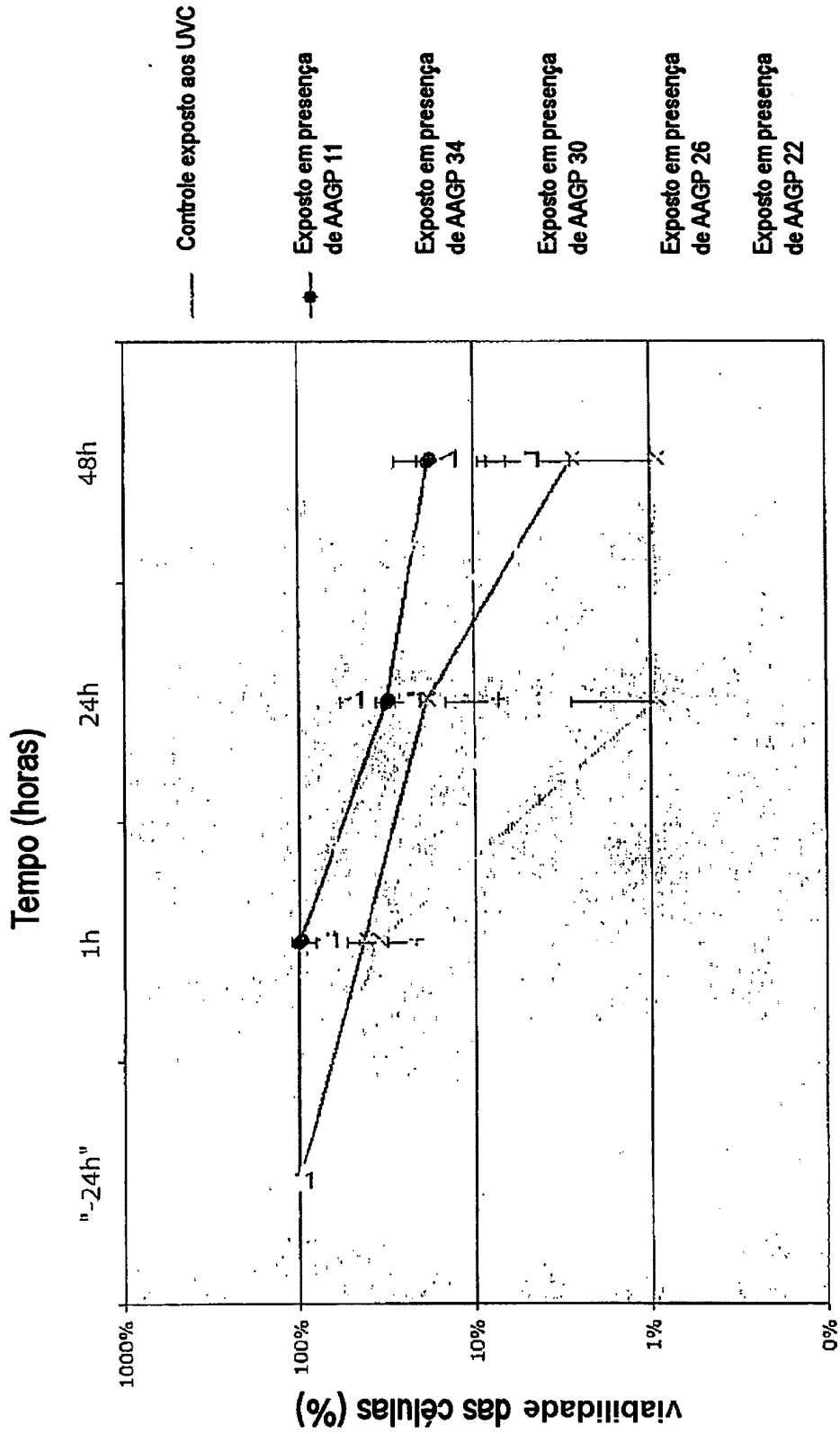
Estudo sobre células -Hela expostas a UVC ou não expostas  
 Derivados portando modificações sobre a parte açúcar

FIG. 38



Comparação da eficácia da forma cloridrato versus amina livre

FIG. 39



Variações sobre os aminoácidos

COMPOSTOS DE C-GLICOPEPTÍDEOS GEM-DIFLUORADOS, SEU PREPARO  
E SUA UTILIZAÇÃO PARTICULARMENTE PARA A PRESERVAÇÃO DE  
MATERIAIS BIOLÓGICOS

A invenção se refere a um Composto de C-glicopeptídeo  
5 gem-difluorado de fórmula (I) na qual n é um número inteiro  
igual a 3 ou 4, R representa um átomo de hidrogênio, um  
grupo alquila, benzila, acetila, trimetilsilila, terc-butil  
dimetilsilila, terc-butil difenilsilila, R' representa OR,  
NR''', N<sub>3</sub> ou um ftalimida, R'' e R''' representam um átomo  
10 de hidrogênio ou um grupo alquila, arila, benzila,  
benzoíla, acetila, alquilocarbonila, aliloxicarbonila,  
benziloxicarbonila, R<sub>1</sub> representa um átomo de hidrogênio ou  
um grupo alquila, benzila, alquil carbamato, alil  
carbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>1</sub> pode consistir em  
15 um aminoácido no caso de R<sub>2</sub> representar unicamente OR, R<sub>2</sub>  
compreende um aminoácido no caso de R<sub>1</sub> representar um átomo  
de hidrogênio ou um grupo alquila, benzila, alquil  
carbamato, alilcarbamato, benzilcarbamato, acetila, R<sub>2</sub>  
representa OR quando R<sub>1</sub> representa um aminoácido, R<sub>3</sub>  
20 representa um átomo de hidrogênio ou uma função álcool  
livre ou protegido. Ela se aplica ao preparo de compostos  
ou composições utilizáveis para a preservação de materiais  
biológicos, tais como células, tecidos e elementos em  
diferentes temperaturas.