



IPI
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Assinado Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0809366-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0809366-0

(22) Data do Depósito: 28/03/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 16/09/2014

(51) Classificação Internacional: C07K 1/107; C07K 1/113; C07K 7/56.

(30) Prioridade Unionista: US 60/908.566 de 28/03/2007.

(54) Título: POLIPEPTÍDEO SUBSTANCIALMENTE ALFA-HELICOIDAL, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DO MESMO, AMINOÁCIDO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(73) Titular: PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE. Endereço: 17 Quincy Street, Cambridge, MA 02138, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: GREGORY L. VERDINE; YOUNG-WOO KIM.

(87) Publicação PCT: WO 2008/121767 de 09/10/2008

Código de Controle: 2EB209A3AC8063AF CE9B22C4CE38E49A

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 23/02/2021, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“POLIPEPTÍDEO SUBSTANCIALMENTE ALFA-HELICOIDAL, MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DO MESMO, AMINOÁCIDO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Informação de Prioridade

[001] O presente pedido reivindica prioridade sob 35 USC § 119 (e) ao pedido provisório de patente US., USSN 60/908.566, emitida em 28 de março de 2007, todo o conteúdo da qual é aqui incorporado por referência.

Antecedentes da Invenção

[002] O importante papel biológico que os peptídeos e polipeptídeos desempenham como hormônios, os inibidores da enzima, substratos, neurotransmissores e neuromediadores tem levado ao uso generalizado de peptídeos ou de peptídeo miméticos em química medicinal como agentes terapêuticos. A conformação bioativa do peptídeo, combinando elementos estruturais, tais como alfa-helicóides, folhas beta, giro, e/ou laços, é importante, pois permite o reconhecimento biológico seletivo de receptores ou enzimas, influenciando na comunicação célula-célula e/ou controle das funções celulares vitais, como o metabolismo, defesa imunológica e reprodução (Babine et al, Chem. Rev. (1997) 97:1359). O alfa-helicóide é um dos principais componentes estruturais dos peptídeos. No entanto, peptídeos alfa-helicóides têm uma propensão para desvendar e formar novelos aleatórios, que são, na maioria dos casos, biologicamente menos ativos ou mesmo inativos, e são altamente suscetíveis à degradação proteolítica.

[003] Grupos de pesquisa têm desenvolvido estratégias para a concepção e síntese de peptídeos mais robustos como terapêutica. Por exemplo, uma estratégia tem sido a incorporar funcionalidades mais robustas na cadeia peptídeo mantendo ainda a conformação original do peptídeo e estrutura secundária (ver, por exemplo, Gante, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:1699-1720; RMJ Liskamp, Reel. Trav. Chim. Pays-Bas 1994, 113, 1; Giannis, T. Kolter, Angew. Chem. Int. Ed.

Engl. 1993, 32, 1244; PD Bailey, Peptide Chemistry, Wiley, Nova Iorque, 1990, p. 182, e referências mencionadas). Outra abordagem foi a de estabilizar o peptídeo através de reticulações covalentes (ver, por exemplo, Phelan et al. 1997 J. Am. Chem. Soc. 119:455; Leuc et al. 2003 Proc. Nat'l. Acad. Sci . E.U.A. 100:11273; Bracken et al. 1994 J. Am. Chem. Soc. 116:6432; Yan et al. 2004 Bioorg. Med. Chem. 14:1403). No entanto, a maioria das metodologias relatadas envolvem uso de grupos polares e/ou lábeis de reticulação.

Sumário da Invenção

[004] “Grampeamento Peptídeo” é um termo cunhado a partir de uma metodologia sintética em que duas cadeias laterais contendo olefina presentes em uma cadeia polipeptídica são unidas de forma covalente (por exemplo, “grampeadas juntas”) usando uma reação de metátese por fecho de anel (RCM) para formar um anel reticulado (ver, a arte da capa de J. Org. Chem. (2001) vol. 66, Emissão 16 que descreve metátese baseado na reticulação de peptídeos alfa-helicóides; Blackwell et al.; Angew Chem. Int. Ed. (1994) 37:3281). No entanto, o termo de “grampeamento peptídeo”, como utilizado aqui, engloba a junção de duas cadeias laterais com ligação dupla, duas cadeias laterais contendo ligação tripla, ou uma cadeia lateral contendo ligação dupla e uma cadeia lateral contendo ligação tripla que podem estar presentes em uma cadeia de polipeptídeos, com qualquer número de condições de reação e/ou catalisadores para facilitar tal reação, para fornecer um polipeptídeo com um único “grampeamento”. Além disso, o termo “grampeamento peptídeo”, como utilizado aqui, refere-se a eventos múltiplos e em conjunto de “grampeamento” em uma cadeia polipeptídica única para garantir um polipeptídeo “interligado” (com multiplicidade de grampeamentos).

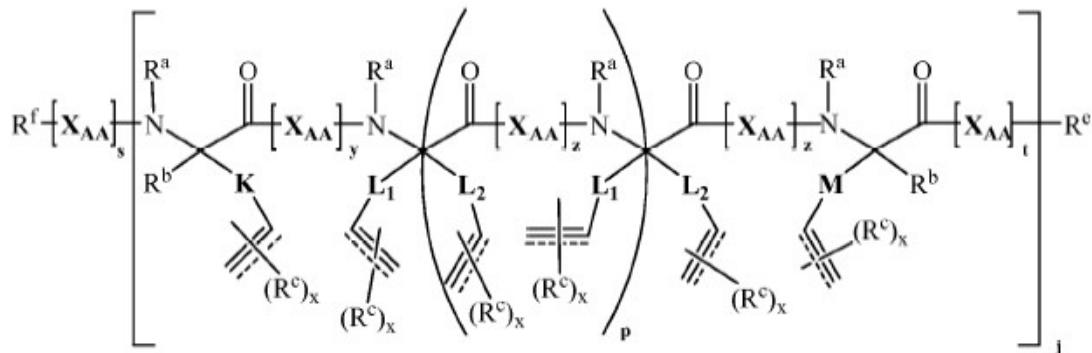
[005] O grampeamento de um peptídeo utilizando todos os hidrocarbonetos articuladores de ligação cruzada foi mostrado ajudar a manter a sua conformação nativa e/ou estrutura secundária, particularmente em condições fisiologicamente

relevantes (ver Schafmeister, et al., J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892; Walensky et al. Ciência (2004) 305:1466-1470). Por exemplo, grampear um polipeptídeo por meio de uma reticulação todo hidrocarboneto predisposta a ter uma estrutura secundária alfa-helicoidal pode restringir o polipeptídeo a sua conformação alfa-helicoidal nativa. A estrutura secundária restringida pode, por exemplo, aumentar a resistência de clivagem proteolítica do peptídeo, pode aumentar a hidrofobicidade do peptídeo, pode permitir uma melhor penetração do peptídeo na membrana da célula-alvo (por exemplo, através de um mecanismo de transporte energia-depende, como pinocitose) e/ou pode conduzir a uma melhoria na atividade biológica do peptídeo em relação ao correspondente peptídeo (por exemplo, “não interligados” ou “não grampeados”) não reticulado. Tais restrições foram aplicadas ao apoptose-indutor alfa-helicóide BID-BH3, resultando em uma maior supressão do crescimento maligno de leucemia em um modelo animal em relação ao polipeptídeo não interligados; ver Walensky et al. Science (2004) 305:1466 -1470; Publicação de Pedido de Patente US. No. 2005/02506890 e Publicação de Pedido de Patente US. No. 2006/0008848, cada um dos quais é aqui incorporado por referência.

[006] Os novos polipeptídeos interligados e seus precursores “não interligados” são o foco da presente invenção. A presente invenção fornece novos peptídeos interligados e “não interligados” e métodos para a sua preparação e utilização. A presente invenção também fornece composições farmacêuticas, incluindo composições farmacêuticas para administração oral, compreendendo um polipeptídeo inventivo interligado e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Em certas modalidades, a presente invenção fornece novos polipeptídeos alfa-helicoidais interligados. Em certas modalidades, os polipeptídeos alfa-helicoidais inventivos mantêm suas estruturas alfa-helicoidais em condições fisiológicas, tal como no corpo de um indivíduo (por exemplo, no trato gastrintestinal; na corrente sanguínea).

[007] Assim, em certas modalidades, a presente invenção proporciona um

polipeptídeo substancialmente alfa-helicóide “não interligados” da fórmula:



(I)

onde:

cada ocorrência de K, L₁, L₂ e M é, independentemente, uma ligação, alquieno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquieno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído, heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

cada ocorrência de R^b é, independentemente, uma cadeia lateral de aminoácido apropriada; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramifica-

do, substituído ou não substituído; cíclico ou cílico, ramificado ou não ramificado, heteroalifático substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio; alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, onde cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila apropriada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituídos ou não substituídos;

cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um marcador opcionalmente unido com um ligante, onde o ligante é selecionado de alquileno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substi-

tuído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituídos ou não substituídos;

cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

y e z são, independentemente, um número inteiro entre 2 e 6;

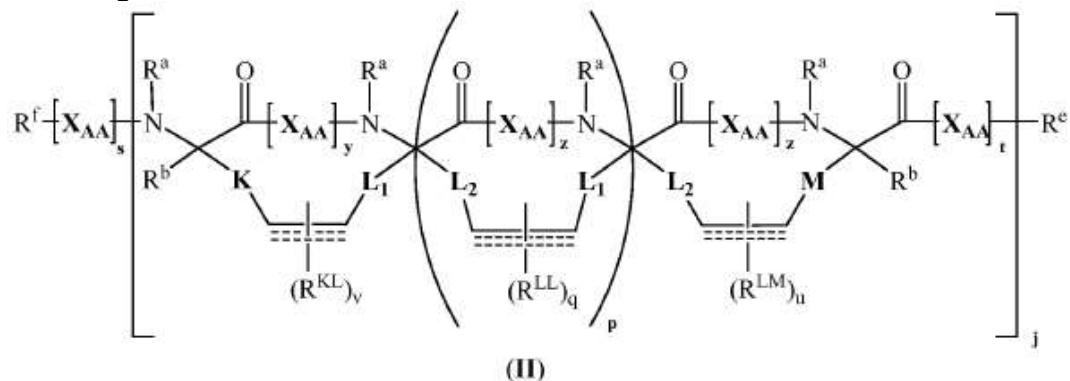
j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;

p é um número inteiro entre 0 e 10;

cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100; e onde corresponde a uma ligação dupla ou tripla.

[008] A seqüência de aminoácidos do peptídeo pode ser substancialmente semelhante ou equivalente a um conhecido peptídeo bioativo.

[009] Em certas modalidades, a presente invenção proporciona um polipeptídeo “interligado” substancialmente alfa-helicoidal da fórmula:



em que

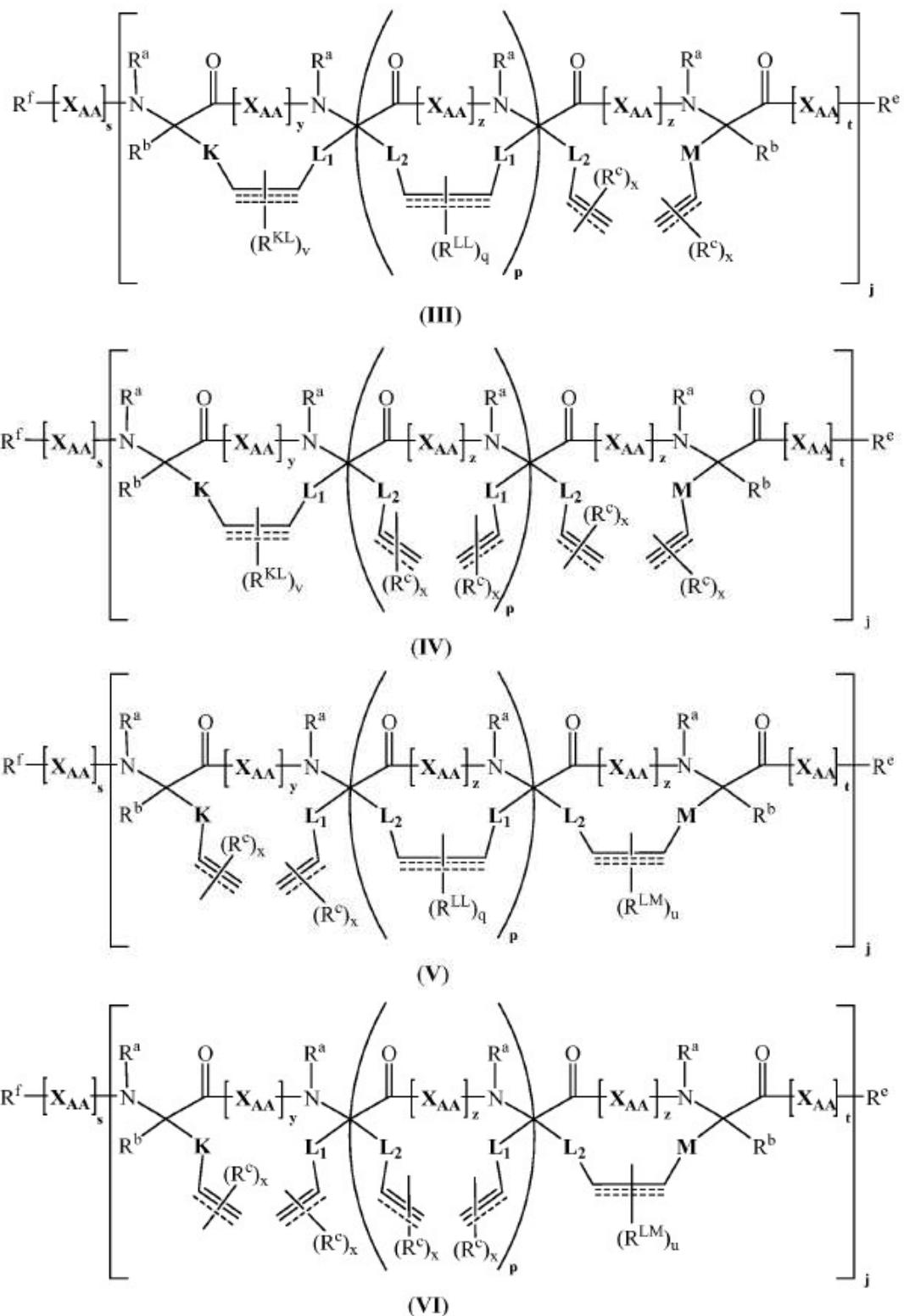
K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^e, R^f, s, t, y, z, j, p e X_{AA} são como aqui definidos; cada ocorrência de R^{KL}, R^{LL}, e R^{LM}, é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; azido; ciano; isociano; halo; nitro;

ou dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel arila substituídos ou não substituídos; ou anel heteroarila substituídos ou não substituídos; dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel arila substituídos ou não substituídos; ou anel heteroarila substituídos ou não substituídos; ou dois grupos adjacentes R^{LM} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituídos ou não substituídos; anel arila substituídos ou não substituídos; ou anel heteroarila substituídos ou não substituídos;

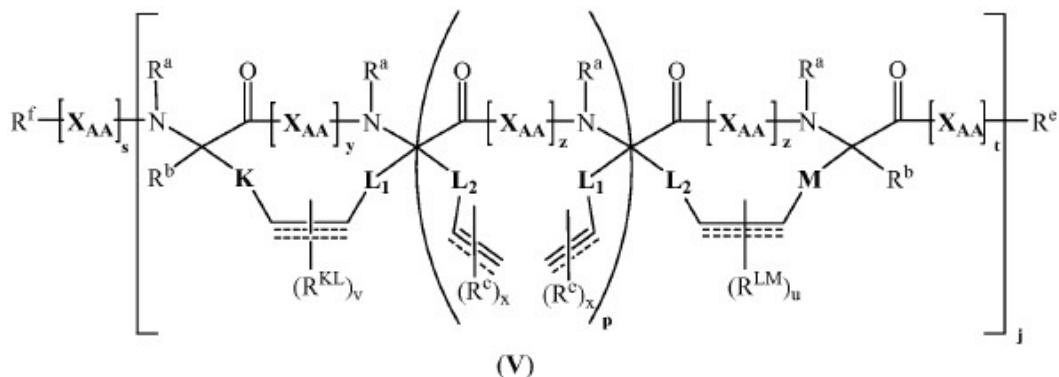
cada ocorrência de u, v, e q, é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 4; e

----- corresponde a uma ligação simples, dupla ou tripla.

[0010] Em certas modalidades, a presente invenção também fornece polipeptídeos substancialmente alfa-helicoidais das fórmulas:



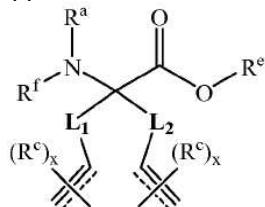
ou



onde K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^e, R^f, s, t, y, z, j, p, v, u, q, X_{AA}, e são como definidos aqui.

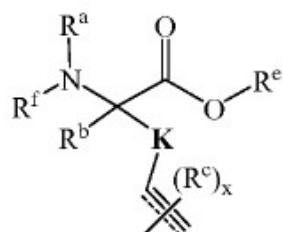
[0011] A presente invenção é também direcionada a um método de produzir um alfa-polipeptídeo substancialmente helicoidal, o referido método compreendendo as etapas de:

(i) fornecer um bis-aminoácido da fórmula (A):



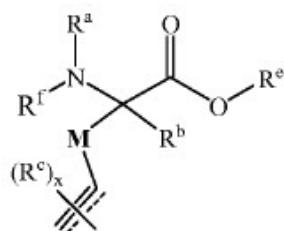
onde L₁, L₂, R^a, R^e, R^f, RC, x, e são definidos neste documento;

(ii) fornecer um aminoácido da fórmula (B):



onde K, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, x, e são definidos neste documento;

(iii) um aminoácido da fórmula (C):



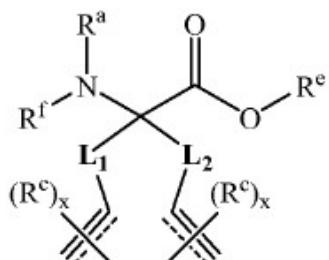
onde M, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, x, e  são definidos neste documento;

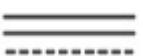
(iv) fornecer pelo menos um amino ácido adicional e

(v) reagir os referidos aminoácidos de fórmulas (A), (B) e (C) com pelo menos um aminoácido da etapa (iv) para fornecer um polipeptídeo de fórmula (I).

[0012] Em certas modalidades, o método acima inclui ainda fazer uma alfa-polipeptídeo substancialmente helicoidal das fórmulas (II) (VII) mediante (vi) tratar o polipeptídeo da etapa (v) com um catalisador. Em certas modalidades, o catalisador é um catalisador de metátese de fechamento do anel.

[0013] A presente invenção também fornece um bis-aminoácido tendo a fórmula:



onde L₁, L₂, R^a, R^e, R^f, RC, x, e  são definidos aqui.

[0014] Além disso, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo uma alfa-polipeptídeo substancialmente inventivo helicoidal e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[0015] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração oral. Em certas modalidades, a composição farmacêutica é adequada para administração IV.

[0016] A presente invenção também é direcionada a um método de tratar uma doença, distúrbio ou condição em um indivíduo mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma fórmula polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal (II) (VII) a um indivíduo com necessidade disso.

[0017] Este pedido se refere a diversas patentes emitidas, pedidos de patente publicada, artigos de jornais, e outras publicações, as quais são aqui incorporadas

por referência.

[0018] Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são aqui enunciados. Outras características, objetos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição, das figuras, dos exemplos e das reivindicações.

Definições

[0019] Definições de grupos funcionais específicos e as condições químicas são descritas em mais detalhes abaixo. Para os fins desta invenção, os elementos químicos são identificados de acordo com a Tabela Periódica dos Elementos, versão CAS, Handbook of Chemistry and Physics, Ed. 75., Contracapa, e determinados grupos funcionais são geralmente definida como aqui descritos. Além disso, os princípios gerais de química orgânica, bem como moléculas específicas funcionais e reatividade, são descritos em Química Orgânica, Sorrell Thomas, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith e March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nova Iorque, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3^a edição, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. Ácidos

[0020] Os compostos da presente invenção (aminados, por exemplo, e sem grampear, parcialmente interligados, e peptídeos e polipeptídeos interligados) podem existir, ou seja, formas geométricas ou estereoisoméricas. A presente invenção contempla todos esses compostos, incluindo cis e trans, R e S-enantiômeros, diastereômeros, (D)-isômeros, (L)-isômeros, misturas racêmicas e outras misturas destas, que se insiram no escopo da invenção.

[0021] Quando um isômero / enantiômero é preferido, ele pode, em algumas modalidades, ser provido substancialmente livre do enantiômero correspondente, e pode também ser referido como “oticamente enriquecido”. “Opticamente enriquecido”, como utilizado aqui, significa que o composto é constituído de uma propor-

ção significativamente maior de um enantiômero. Em certas modalidades o composto da presente invenção é constituído de pelo menos cerca de 90% em peso de um enantiômero preferido. Em outras modalidades do complexo é composto de pelo menos cerca de 95%, 98%, ou 99% em peso de um enantiômero preferido. Enantiômeros preferidos podem ser misturas racêmica separadas por qualquer método conhecido para aqueles qualificados na arte, incluindo cromatografia líquida de alta pressão quiral (CLAE) e a formação e cristalização de sais ou quirais preparados por síntese assimétrica. Veja, por exemplo, Jacques, et al Enantiomers, Racemates and (Wiley Interscience, Nova Iorque, 1981), Wilen, SH, et al. Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, EX. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962), Wilen, SH Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, em 1972).

[0022] É de assinalar que os compostos da presente invenção, tal como descrito aqui, pode estar substituídos com qualquer número de substituintes ou frações funcionais. Em geral, o termo “substituídas” se precedido pelo “opcionalmente” ou não, e substituintes contidos em fórmulas desta invenção, referem-se à substituição de radicais de hidrogênio em uma dada estrutura com o radical de um substituinte especificado. Quando mais de uma posição em qualquer dada estrutura pode estar substituída com mais de um substituinte selecionado de um grupo específico, o substituinte pode ser o mesmo ou diferente em cada posição. Conforme utilizado aqui, o termo “substituído” é contemplado incluir a substituição de todos os substituintes admissível de compostos orgânicos, um dos substituintes aqui descritos (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, etc), e uma combinação destes produtos (por exemplo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloglixi, heteroalquiloxi,

arilóxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxo, heteroariltioxo, acilóxi e similares) que resulta na formação de uma molécula estável. A presente invenção contempla qualquer e todas as combinações, a fim de chegar a um substituinte/fração estável. Outros exemplos de substituentes aplicáveis geralmente são ilustrados modalidades específicas mostradas nos exemplos, que são descritas neste documento. Para efeitos da presente invenção, heteroátomos tais como o nitrogênio pode ter substituintes hidrogênio e/ou qualquer substituinte adequado, conforme descrito neste que satisfaçam as valências dos heteroátomos e resulte na formação de uma molécula estável.

[0023] Conforme utilizado aqui, nomes de substituintes que terminam com o sufixo “-eno” se referem a um biradical derivado da remoção de dois átomos de hidrogênio do substituinte. Assim, por exemplo, acila é acileno, alquila é alquileno; alquenila é alquenileno; alquinila é alquinileno; heteroalquil é heteroalquileno, heteroalquenila é heteroalquenileno, heteroalquiila é heteroalquinileno, arila é arileno e heteroarila é heteroarileno.

[0024] O termo “acila”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo que tem a fórmula geral $-C(=O)RA$, $-C(=O)ORA$, $-C(=O)-OC(=O)RA$, $-C(=O)SRA$, $-C(=O)N(RA)2$, $-C(=S)RA$, $-C(=S)N(RA)2$, e $-C(=S)S(RA)$, $-C(=NRA)RA$, $-C(=NRA)ORA$, $-C(=NRA)SRA$, e $-C(=NRA)N(RA)2$, onde RA é hidrogênio, halogênio, hidroxila substituídos ou não substituídos; tiol substituídos ou não substituídos; aminoácidos substituídos ou não substituídos; acilas substituídas ou não substituídas, cílico ou acíclico, substituído ou substituído, ramificadas ou não ramificados alifáticos, cílicos ou acíclicos, substituídos ou não, ramificado ou não ramificado heteroalifático; cílico ou acíclico, substituídos ou não, ramificado ou não ramificado alquila; cílico ou acíclico, substituídos ou não, ramificado ou não ramificado alquenila; substituídos ou não substituídos alquinila; substituída ou arila substituído, substituído ou heteroarila substituído, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroal-

quilóxi, arilóxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, mono-ou di-alifaticamino, mono-ou di-heteroalifaticamino, mono-ou di-alquilamino, mono-ou di-heteroalquilamino, mono-ou di-arilamino, ou mono-ou di heteroarilamino; ou dois grupos RA tomadas em conjunto, formam um anel heterocíclico de 5- ou 6-membros. Grupos acila representativos incluem (-CHO), ácidos carboxílicos (-CO₂H), cetonas, haletos de acila, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos e uréias. Substituintes acila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquilóxi, arilóxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0025] O termo “acilóxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-OR_i), onde R_i é um grupo acila opcionalmente substituído, como aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula principal.

[0026] O termo “acileno”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo acila tendo a fórmula geral: R₀-(C=X₁)-R₀, -R₀-X₂(C=X₁)-R₀, ou -R₀-X₂(C=X₁)X₃-R₀, em que X₁, X₂ e X₃ é, independentemente, oxigênio, enxofre ou NRR, onde RR é hidrogênio ou alifático, e R₀ é um alquíleno opcionalmente substituído, alqueníleno, alquiníleno, heteroalquíleno, heteroalqueníleno, ou grupo heteroalquiníleno, tal como definido neste documento. Grupos acileno representativos onde R₀ é alquíleno incluem -(CH₂)T-O(C=O)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-NR_r(C=O)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-O(C=NR_r)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-NR_r(C=NR_r)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-(C=O)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-(C=NR_r)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-S(C=S)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-NR_r(C=S)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-S(C=NR_r)-(CH₂)T-

(CH₂)T-; -(CH₂)T-O(C=S)-(CH₂)T-; -(CH₂)T-(C=S)-(CH₂)T-; or-(CH₂)T-S(C=O)-(CH₂)T-, and semelhantes, que podem conter um ou mais substituintes, e onde cada ocorrência de xx é, de forma independente, um número inteiro entre 0 a 20. Grupos acileno podem ser cílicos, acíclicos, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos. Substituintes acileno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltoxi, heteroariltoxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0027] O termo “alifático”, como utilizado aqui, inclui tanto saturados e insaturados, não aromáticos, de cadeia linear (isto é, não ramificados), ramificada, acílica e cíclica (ou seja, carbocíclico) hidrocarbonetos, que estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais. Como será apreciado por aqueles usualmente versados na técnica, o termo “alifático” é pretendido aqui incluir, mas não limitado a, frações alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila. Assim, tal como utilizado aqui, o termo “alquila” inclui grupos alquila lineares, ramificados e cíclicos. Uma convenção análoga se aplica aos demais termos genéricos tais como “alquenila”, “alquinila”, e semelhantes. Além disso, como utilizado aqui, os termos “alquila”, “alquenila”, “alquinila”, e semelhantes, abrangem ambos os grupos substituídos e não substituído. Em certas modalidades, como usado aqui “alifáticos” é usado para indicar os grupos alifáticos (cíclicos, acíclicos, substituídos, não substituídos, ramificado ou não ramificado), com 1-20 átomos de carbono. Substituintes dos grupos alifáticos incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes

aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0028] O termo “alquila”, como utilizado aqui, refere-se saturado, reta ou ramificada cadeia de radicais de hidrocarbonetos provenientes de uma molécula de hidrocarboneto contendo entre um e vinte átomos de carbono por remoção de um único átomo de hidrogênio. Em algumas modalidades, o grupo alquila empregado na invenção contém 1 a 20 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquila empregado contém 1 a 15 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquila empregado contém 1 a 10 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquila empregado contém 1-8 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquila empregado contém 1-5 átomos de carbono. Exemplos de radicais alquila incluem, mas não estão limitados a, metil, etil, n-propil, isopropil, N-butil, iso-butila, sec-butila, sec-pentil, iso-pentil e ter-butila, n-pentil, neopentil n, -hexil, sec-hexil, N-heptil, n-octil, n-decil, n-undecil, dodecil e similares, que podem suportar um ou mais substituintes. Substituintes de grupo alquila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, al-

quiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0029] O termo “alquíleno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo alquila, tal como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos alquíleno podem ser cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos. Substituintes de grupo alquíleno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogxi, heteroalquilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0030] O termo “alquenila”, como utilizado aqui, denota um grupo monovalente derivado de uma reta ou ramificada fração de hidrocarbonetos de cadeia tendo pelo menos uma ligação carbono-carbono dupla pela remoção de um único átomo de hidrogênio. Em certas modalidades, o grupo alquenila empregado na invenção contém 2-20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquenila empregado na invenção contém 2-15 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquenila empregado contém 2-10 átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, o grupo alquenila contém 2-8 átomos de carbono. Em outras modalidades, o grupo alquenila contém 2-5 carbonos. Grupos acila incluem, por exemplo, etenil, propenil, butenil-1-il, metil-2-buteno-1-il, e semelhantes, que pode suportar um ou mais substituintes. Substituintes de grupo alquenila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma

molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0031] O termo “alquenileno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo alquenila, tal como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos alquenileno podem ser cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos. Substituintes de grupo alquenileno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0032] O termo “alquinila”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo monovalente derivado de uma reta ou ramificada cadeia de hidrocarboneto tendo pelo menos uma ligação carbono-carbono tripla pela remoção de um único átomo de hidrogênio. Em certas modalidades, o grupo alquinila empregado na invenção contém 2-20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquinila empregado na invenção contém 2-15 átomos de carbono. Em outra modalidade, o grupo alquinila empregado contém 2-10 átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, o grupo

alquinila contém 2-8 átomos de carbono. Em ainda outras modalidades, o grupo alquinila contém 2-5 átomos de carbono. Grupos representativos alquinila incluem, mas não estão limitados a, etinil, 2-propinilo (propargil), 1-propinil, e semelhantes, que pode suportar um ou mais substituintes. Substituintes de grupo alquinila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes descritos aqui, que resultem na formação de uma fração estável (por exemplo, alifático, alquil, alquenil, alquinil, heteroalifático, heterocíclico, aril, heteroaril, acil, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxil, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquiamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilaril, arilalquil, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilóxi, heteroalquilóxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0033] O termo “alquinileno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo alquinileno, como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos alquinileno podem ser cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos. Substituintes de grupo alquinileno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0034] O termo “amino”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-NH₂). Um “amino substituído” refere-se tanto a uma amina mono-substituída

(-NHRh) de uma amina di-substituída (-NRh₂), onde o substituinte Rh é qualquer substituinte, como descrito neste documento que resulta na formação de uma molécula estável (por exemplo, um adequado grupo amino-protetor; alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acil, amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi e similares, cada qual pode ou não estar adicionalmente substituído). Em certas modalidades, os substituintes Rh do di-substituído grupo amino (-NRh₂) formam um anel heterocíclico de 5- a 6-membros.

[0035] O termo “alifaticamino”, refere-se a um “amino substituído” da fórmula (-NHRh₂), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um opcionalmente substituído grupo alifático, como aqui definido, e a fração amino está diretamente ligada à molécula de origem.

[0036] O termo “alifaticoxi”, refere-se a uma “hidroxil substituída” da fórmula (-ORi), onde Ri é um opcionalmente substituído grupo alifático, como aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0037] O termo “alquilogoxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-ORi), onde Ri é um opcionalmente substituído grupo alquila, conforme aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0038] O termo “alquiltioxo” se refere a uma “substituição tiol” da fórmula (-SRr), onde Rr é um grupo alquila opcionalmente substituído, conforme aqui definido, e a fração enxofre está diretamente ligada à molécula de origem.

[0039] O termo “alquilamino” se refere a um “amino substituído” da fórmula (-NHRh₂), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila opcionalmente substituído, como aqui definido, e a fração nitrogênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0040] O termo “arila”, como utilizado aqui, refere-se a um sistema aromático de anel mono ou policíclico estável possuindo de 3 a 30 átomos no anel, dos quais todos os átomos do anel são átomos de carbono, e que podem estar substituídos ou não substituídos. Em certas modalidades da presente invenção, “arila” se refere a um sistema anéis aromáticos mono, bi, ou tricíclico C4-C20 que possuem um, dois ou três anéis aromáticos que incluem, mas não estão limitados a, fenila, bifenil, naftil e semelhantes, que podem conter um ou mais substituintes. Substituintes arila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictoxi, heteroalifatictoxi, alquiltoxi, heteroalquiltoxi, ariltoxi, heteroariltoxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0041] O termo “arileno”, como utilizado aqui se refere a um derivado biradical arila proveniente de um grupo arila, conforme aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos arilenos podem estar substituídos ou não substituídos. Substituintes de grupo arileno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido, amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictoxi, heteroalifatictoxi, alquiltoxi, heteroalquiltoxi, ariltoxi, heteroariltoxi, aciloxi, e similares, cada um dos

quais pode ou não estar adicionalmente substituído). Além disso, grupos arileno podem estar incorporados como um grupo articulador em um alquileno, alquenileno, alquinileno, heteroalquileno, heteroalquenileno, ou grupo heteroalquinileno, tal como definido neste documento.

[0042] O termo “arilalquila”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo alquil aril substituídos, em que os termos “arila” e “alquila” são aqui definidos, e onde o grupo arila é ligado ao grupo alquila, que por sua vez está ligado à molécula de origem. Um grupo representativo arilalquila inclui benzila.

[0043] O termo “arilóxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-OR_i), onde R_i é um grupo arila opcionalmente substituído, conforme aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0044] Arilamino [0044] O termo “,” refere-se a uma “amino substituído” da fórmula (-NRh₂), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo arila opcionalmente substituído, tal como aqui definido, e a fração nitrogênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0045] O termo “ariltioxi” se refere a uma “substituição tiol” da fórmula (-SR_r), onde R_r é um grupo arila opcionalmente substituído, conforme aqui definido, e a fração enxofre está diretamente ligada à molécula de origem.

[0046] O termo “azido”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-N₃). Um “azido opcionalmente substituído” refere-se a um grupo da fórmula (-N₃R_t), onde R_t pode ser qualquer substituinte (exceto o hidrogênio). Substituintes incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, um adequado grupo amino-protetor; por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, nitro heteroarila, acil, ciano, amino, hidroxila, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogxi, heteroalquilogxi,

arilóxi, heteroarilóxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltíoxi, heteroariltíoxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionamente substituído).

[0047] O termo “ciano”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-CN).

[0048] Os termos “Halo” e “halogênio”, como aqui utilizados referem-se a um átomo selecionado de flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) e iodo (iodo, -I).

[0049] O termo “heteroalifático”, como utilizado aqui, refere-se a uma fração hidrocarboneto alifático, como aqui definido, que inclui tanto saturados e insaturados, não aromáticos, de cadeia linear (isto é, não ramificados), ramificada, acíclica, cíclica (ou seja, heterocíclicos) ou hidrocarbonetos policíclicos, que estão opcionalmente substituídos com um ou mais grupos funcionais, e que contêm uma ou mais oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, ou átomos de silício, por exemplo, no lugar de átomos de carbono. Em certas modalidades, frações heteroalifático são substituídos por reposição independente de um ou mais dos mesmos átomos de hidrogênio com uma ou mais substituintes. Como será notado por aqueles usualmente versados na técnica, “heteroalifático” é pretendido incluir aqui, mas não limitado a, heteroalquil, heteroalquenil, heteroalquinil, heterocicloalquila, heterocicloalquenil e heterocicloalquinil. Assim, o termo “heteroalifático” inclui os termos “heteroalquil”, “heteroalquenil”, “heteroalquinil”, e assim por diante. Além disso, como utilizado aqui, os termos “heteroalquil”, “heteroalquenil”, “heteroalquinil”, e assim por diante abranger tanto substituídos e não substituído grupos. Em certas modalidades, como usado aqui, “heteroalifático” é usado para indicar os grupos heteroalifáticos (cíclicos, acíclicos, substituídos substituído, ramificado ou não ramificado), com 1-20 átomos de carbono. Grupos substituintes heteroalifáticos incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por

exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, sulfinil, sulfonil, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0050] O termo “heteroalifaticamino” se refere a um “amino substituído” da fórmula (-NRh2), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído heteroalifático, como aqui definido, e a fração nitrogênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0051] O termo “heteroalifaticoxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-ORi), onde Ri é um grupo opcionalmente substituído heteroalifático, como aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0052] O termo “heteroalifatictioxi” se refere a uma “substituição tiol” da fórmula (-SRr), onde Rr é um grupo opcionalmente substituído heteroalifático, como aqui definido, e a fração enxofre está diretamente ligada à molécula de origem.

[0053] O termo “heteroalquila”, como utilizado aqui, refere-se a uma molécula de alquila, tal como definido neste documento, que contém um ou mais oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, ou átomos de silício, por exemplo, no lugar de átomos de carbono.

[0054] O termo “heteroalquíleno”, como utilizado aqui, refere-se a um bira-dical derivado de um grupo heteroalquil, como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos Heteroalquíleno podem ser cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos.

[0055] Substituintes de grupo heteroalquíleno incluem, mas não estão limi-

tados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0056] O termo “heteroalquenila”, como utilizado aqui, refere-se a uma molécula de alquenila, tal como definido neste documento, que contém um ou mais oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, ou átomos de silício, por exemplo, em lugar de átomos de carbono.

[0057] O termo “heteroalquenileno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo heteroalquenil, como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio.

[0058] Grupos Heteroalquenileno podem ser cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos.

[0059] O termo “heteroalquinila”, como utilizado aqui, refere-se a uma molécula de alquinila, conforme aqui definidos, que contêm um ou mais átomos de oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo, ou de silício, por exemplo, no lugar de átomos de carbono.

[0060] O termo “heteroalquinileno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo heteroalquinil, como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos heteroalquinileno podem ser cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos.

[0061] O termo “heteroalquilamino” se refere a uma “amino substituído” da fórmula (-NRh₂), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um

grupo opcionalmente substituído heteroalquil, como aqui definido, e a fração nitrogênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0062] O termo “heteroalquilogoxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-OR_i), onde R_i é um grupo opcionalmente substituído heteroalquil, como aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0063] O termo “heteroalquiltioxi” se refere a uma “substituição tiol” da fórmula (-SR_r), onde R_r é um grupo opcionalmente substituído heteroalquil, como aqui definido, e a fração enxofre está diretamente ligada à molécula de origem.

[0064] O termo “heterocíclico”, “heterociclo”, ou “heterociclila”, como utilizados aqui, se refere a um grupo cílico heteroalifático. Um grupo heterocíclico refere-se sistema de anéis não aromáticos, parcialmente insaturados ou totalmente saturados, de 3 a 10 membros, que inclui anéis únicos de 3 a 8 átomos de tamanho, e sistemas de anéis aromáticos bi e tricíclicos, que podem incluir grupos aromáticos de cinco ou de seis membros arila ou heteroarila fundidos a um anel não aromático. Estes anéis heterocíclicos incluem aqueles que têm de um a três heteroátomos selecionados independentemente do oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátnomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado. Em certas modalidades, o termo heterocíclico se refere a um anel não aromático de 5, 6 ou 7 membros em que pelo menos um átomo do anel é um heteroátnomo selecionado de O, S e N (onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem estar opcionalmente oxidados), e os átomos restantes do anel são de carbono, os radicais se juntam ao resto da molécula através de qualquer dos átomos do anel. Grupos heterociclila incluem, mas não estão limitados a, um grupo bi-ou tricíclicos, compreendendo anéis fundidos de cinco, seis ou sete membros possuindo entre um e três heteroátomos independentemente selecionados a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que (i) cada um anel de 5 membros possui de 0 a 2 duplas ligações, cada anel de 6 membros tem de 0 a 2

duplas ligações e cada anel de 7 membros tem de 0 a 3 duplas ligações, (ii) os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem estar opcionalmente oxidados, (iii) o heteroátomo de nitrogênio pode estar opcionalmente quaternizado, e (iv) qualquer dos anéis heterocíclicos acima pode ser fundido a um anel aromático ou heteroarila. Heterociclos representativos incluem azaciclopropanil, azaciclobutanol, 1,3-diazatidinil, piperidinil, piperazinil, azocanil, tiaranil, thietanil, tetrahidrotiofenil, ditiolanil, tiaciclohexanil, oxiranil, oxetanil, tetrahidrofuranil, tetrahidropuranyl, dioxanil, oxatiolanil, morfolinil, tioxanil, tetrahidronaftila e similares, que pode suportar um ou mais substituintes. Substituintes incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descrito, que resultam na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, sulfônico, sulfonil, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, aminoácidos, azido, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogoxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi e assim por diante, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0065] O termo “heteroarila”, como utilizado aqui, refere-se a um sistema anel aromático mono ou policíclico estável possuindo de 3 a 20 átomos no anel, dos quais um átomo de anel é selecionado a partir de S, O e N; zero, um ou dois átomos de anel são heteroátomos adicionais independentemente selecionados a partir de S, O e N, e os átomos do anel restantes são de carbono, os radicais se juntam ao resto da molécula através de qualquer dos átomos do anel. Heteroarilas representativas incluem, mas não estão limitados a pirrolil, pirazolil, imidazólicos, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, triazinil, tetrazinil, pirolizinil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, benzoimidazolil, indazolil, quinolinil, isoquinolinil, quinolizinil, cinnolinil, quinazolinil, phthalazinil, naftridinil, quinoxalinil, tiofenil, tianafthenil, furanil, benzofuranil,

benzotiazolil, tiazolinil, isotiazolil, tiadiazolinil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazoliol, oxadiazolil, e semelhantes, que pode suportar um ou mais substituintes. Substituintes heteroarila incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, sulfinil, sulfonil, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, arilóxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0066] O termo “heteroarileno”, como utilizado aqui, refere-se a um biradical derivado de um grupo heteroarila, como aqui definido, pela remoção de dois átomos de hidrogênio. Grupos heteroarileno podem estar substituídos ou não substituídos. Além disso, grupos heteroarileno pode ser incorporada como um grupo articulador em um grupo alquíleno, alqueníleno, alquiníleno, heteroalquíleno, heteroalqueníleno, ou grupo heteroalquiníleno, tal como definido neste documento. Substituintes de grupo heteroarileno incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos substituintes aqui descritos, que resultem na formação de uma molécula estável (por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, azido amino, nitro, hidroxila, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarila, arilalquila, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquilogi, heteroalquiloxi, arilóxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilóxi, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0067] O termo “heteroarilamino” se refere a um “amino substituído” da (-

NRh₂), onde Rh é, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo opcionalmente substituído heteroarila, como aqui definido, e a fração nitrogênio está diretamente ligado ao molécula de origem.

[0068] O termo “heteroariloxi” se refere a uma “substituição de hidroxila” da fórmula (-OR_i), onde R_i é um grupo opcionalmente substituído heteroarila, como aqui definido, e a fração oxigênio está diretamente ligada à molécula de origem.

[0069] O termo “heteroariltioxi” se refere a uma “substituição tiol” da fórmula (-SR_r), onde R_r é um grupo opcionalmente substituído heteroarila, como aqui definido, e a fração enxofre está diretamente ligada à molécula de origem.

[0070] O termo “hidroxi”, ou “hidroxila”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-OH). Uma “hidroxila substituída” refere-se a um grupo da fórmula (-OR_i), onde R_i pode ser qualquer substituinte que resulta em uma molécula estável (por exemplo, um adequado grupo protetor hidroxila; alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, nitro arila, heteroarila, acil, alquilarila, arilalquila, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0071] O termo “imino”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (= NRR), onde Rr corresponde a hidrogênio ou qualquer substituinte como aqui descrito, que resulta na formação de uma molécula estável (por exemplo, um adequado grupo amino-protetor; alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, amino, hidroxila, alquilarila, arilalquila, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0072] O termo “isociano”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-NC).

[0073] Termo “nitro”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-NO₂).

[0074] O termo “oxo”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula

(=O).

[0075] Como usado aqui, o termo de “resina” refere-se a uma resina útil para síntese de fase sólida. Síntese em fase sólida é uma técnica bem conhecida de sintéticos; ver geralmente, Atherton, E., Sheppard, RC Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford, Inglaterra, 1989, Stewart JM, Young, JD Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984, todo o conteúdo de cada um dos quais é aqui incorporado por referência. Resinas representativas que podem ser utilizadas pela presente invenção incluem, mas não estão limitadas a:

- (1) resinas alquenila (por exemplo, resina REM, polímero vinil-sulfonilados de resina, vinil, resina de poliestireno);
- (2) amina resinas funcionalizadas (por exemplo, resina amidina, N-(4-Benziloxibenzil)hidroxilamina polímero-ligada, (aminometil) poliestireno, polímero ligado (R)-(+)-a- metilbenzilamina, resina 2-clorotritil Knorr, 2-N-Fmoc-amino-dibenzocicloocta-1,4-dieno, resina polímero-ligada, resina 4-dieno, polímero ligado resina, 4-[4 -1-(-Fmoc-aminoetil)-2-metoxi-5-nitrofenoxi] butiramidometil resina de poliestireno, 4-Benziloxibenzilamina, polímero-ligada, 4-Carboxibenzenesulfonamide, polímero-ligada, Bis (ter-tiopseudourea butoxicarbonil), polímero-ligada, dimetilaminometil-poliestireno, Fmoc-3-amino-3-(2-ácido nitrofenil) propiônico, polímero-ligada, N-Metil aminometilada poliestireno, resina PAL, Sieber resinas amida, ter-Butil-N-(2-mercaptopoetil carbamato), polímero-ligada, Trifenilclorometano-4-carboxamida ligado polímero);
- (3) benzidrilamino (BHA) (por exemplo, cloreto de 2-Clorobenzhidril, polímero-ligada HMPB-benzidrilamino polímero ligada, 4-Metilbenzhidrol, polímero-ligada, cloreto de Benzidrila, polímero-ligada, benzidrilamina polímero-ligada);
- (4) resinas Br-funcinalizadas (por exemplo, brometo de 4-(benziloxi) polímero ligado, 4-Bromopolystyreno, resina PPOA bromados, resina Wang

bromados, Bromoacetal, polímero-ligada, Bromopolystyreno, HypoGel ® Br 200, poliestireno A-Br para síntese de peptídeos de metila, brometo de selênio brometo , polímero-ligada, TentaGel HL-Br, TentaGel MB-Br, TentaGel S-Br, TentaGel S-Br);

(5) resinas clorometila (por exemplo, 5-[4-(clorometil) fenil] pentil] estireno, polímeros ligado, 4-(benziloxi) benzil ligado, cloreto de 4-Metoxibenzhidril, polímero-ligada);

(6) resinas CHO-funcionalizadas (por exemplo, (4-Formil-3-metoxifenoximetil poliestireno), (4-Formil-3-poliestireno metoxifenoximetil), 3-Benziloxibenzaldehyde, polímero-ligada, 4-benziloxi-2,6-dimetoxibenzaldehyde, polímero-ligada, Formylpolystyreno, HypoGel ® 200 CHO, resina Indol, Poliestireno A-CH (OEt)₂, TentaGel HL-CH (OEt)₂);

(7) resinas Cl-funcionalizadas (por exemplo, de polímeros de cloreto de benzoílo ligado, (clorometílico poliestireno), resina Merrifield);

(8) Resinas CO₂H funcionalizadas (por exemplo, Carboxietilpolystryreno, HypoGel ® 200 COOH, Poliestireno AM-COOH, TentaGel HL-COOH, TentaGel MB-COOH, TentaGel S-COOH);

(9) resinas hipo-gel (por exemplo, HypoGel ® 200 FMP, HypoGel ® 200 PHB, HypoGel ® 200 TRT-OH, HypoGel ® 200 HMB);

(10) resinas-I funcionalizadas (por exemplo, 4-iodofenol, polímero-ligada, Iodopolystyrene); Janda-Jels ™ (JandaJela Rink-amida, JaMaJel-NH₂, JandaJel-Cl, JandaJel-4-Mercaptovenol, JandaJel-OH, JandaJel -1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida, JandaJel-1,3,4, 6,7, 8-hidro-2H-pirimido-[1,2-a] pirimidina, JandaJel-morfolina, JandaJel-polipiridina, JandaJel-trifenilfosfina, JandaJel-Wang);

(11) resinas MBHA (3 [4'-(Hydroximetil) fenoxi] propiónico-4-resina metilbenzhidrilamina, 4-(hidroximetil) polímero de ácido fenoxiacético dever de MBHA resina, HMBA-4-polímero metilbenzhidrilamine ligado, 4-cloridrato Metilbenzhidrilamine polímero ligado Capacity (amina));

(12) resinas NH₂ funcionalizadas ((Aminometil poliestireno), (Aminometil poliestireno), HypoGel ® 200 NH₂, Poliestireno AM-NH₂, microesferas de poliestireno 2-aminoethylated, Polystyrol Microesferas 2-bromoethylated, Polystyrol Microesferas 2-hidroxietilada, TentaGel HL-NH₂, Tentagel M Br, Tentagel M NH₂, Tentagel M OH, TentaGel MB-NH₂, TentaGel S-NH₂, TentaGel S-NH₂);

(13) resinas-OH funcionalizadas (por exemplo, ácido 4-hidroximetilbenzóico, polímero-ligada, Hidroximetil Resinas, OH-funcionalizadas Wang resinas);

(14) resinas oxima (por exemplo, 4-Clorobenzofenone polímero oxima acoplado, polímero Benzofenona oxima acoplado, 4-metoxi polímero oxima ligado);

(15) resinas PEG (ex.: polímeros de etileno glicol ligado);

(16) resinas de síntese Boc-/Bz peptídeo (por exemplo, Boc-Lys (Boc)-Lys [Boc-Lys (Boc)]-Cys (Acm)-b-Ala-O-PAM resina, Boc-Lys (Fmoc) Lys-[Boc-Lys (Fmoc)]-b-Ala-O-resina Pam, Boc-Lys (Boc)-Lys [Boc-Lys (Boc)]-Lys (Boc-Lys (Boc)-Lys [Boc-Lys (Boc)])-b-Ala-O-resina PAM, Boc-Lys (Fmoc)-Lys [Boc-Lys (Fmoc)] (Boc-Lys-Lys (Fmoc)-Lys [Boc-Lys (Fmoc)])-b-Ala-O-resina PAM, Boc-Lys (Boc)-Lys [Boc-Lys (Boc)] (Boc-Lys-Lys (Boc)-Lys [Boc-Lys (Boc)])-Cys (Acm)-b-Ala-OP AM resina, resinas Preloaded PAM);

(17) Fmoc-/t-Bu resinas de síntese de peptídeos (ex.: Fmoc-Lys (Fmoc)-Lys [Fmoc-Lys (Fmoc)]-b-Ala-O-Wang resina, Fmoc-Lys (Fmoc)-Lys [Fmoc-Lys (Fmoc)] (Fmoc-Lys-Lys (Fmoc)-Lys [Fmoc-Lys (Fmoc)])-b-Ala-O-Wang resina, pré-carregados TentaGel ® S Tritila Resinas, Preloaded TentaGel ® Resinas Preloaded Tritila Resinas Preloaded Wang Resinas, Resinas Tritila pré-carregados com Amino Álcoois);

(19) resinas-tiol funcionalizadas (por exemplo, HypoGel ® S-200 TRT, Poliestireno PM-S-tritil, TentaGel HL-S-tritil, TentaGel MB-S-tritil, TentaGel SS-tritil) e

(20) resinas Wang (por exemplo, Fmoc-Ala-Wang resina, Fmoc-Arg (Pbf)-Wang resina, Fmoc-Arg (Pmc)-Wang resina, Fmoc-Asn (Trt)-Wang resina, Fmoc-Asp

(OtBu)-Wang resina, Fmoc-Cys (Acm)-Wang resina, Fmoc-Cys (STBU)-resina Wang, Fmoc-Cys (Trt) Wang resina, Fmoc-Gln (Trt)-Wang resina, Fmoc-Glu (OtBu)-Wang resina, Fmoc-Gly-Wang resina, Fmoc-His (Trt)-Wang resina, Fmoc-Ile-Wang resina, Fmoc-Leu-Wang resina, Fmoc-Lys (Boc)-Wang resina, Fmoc-Met-Wang resina, Fmoc-D-Met-Wang resina, Fmoc-Phe-Wang resina, Fmoc-Pro-resina Wang, Fmoc-Ser (tBu)-Wang resina, Fmoc-Ser (Trt)-Wang resina, Fmoc-Thr (tBu)-resina Wang, Fmoc-Trp (Boc) Wang resina, Fmoc-Trp-Wang resina, Fmoc-Tyr (tBu)-Resina Wang, Fmoc-Val-resina Wang).

[0076] O termo “molécula estável”, como utilizado aqui, de preferência, refere-se a uma molécula que possui estabilidade suficiente para permitir o fabrico, e que mantém a sua integridade, por um período de tempo suficiente para ser útil para os fins aqui detalhados.

[0077] Um “adequado grupo amino-protetor”, como utilizado aqui, é bem conhecido na arte e inclui aqueles descritos em detalhe no Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greeno e Wuts PGM, 3a edição, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade do qual é aqui incorporada por referência. Adequados grupos amino-protetores incluem metil carbamato, carbamato de etila, 9-carbamato fluorenilmetyl (Fmoc), 9-(2-carbamato fluorenilmetyl sulfo), 9-(2,7-dibromo) carbamato fluoroenilmetyl, 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)] carbamato de metila (DBD-Tmoc), 4-carbamato metoxifenacil (Fenoc), 2,2,2-carbamato tricloroetila (Troc), 2-carbamato trimetilsililetil (Teoc), 2-carbamato feniletil (Hz), 1-(1-adamantyl)-I-metil carbamato (Adpoc), 1,1-Dimetil-2-carbamato haloetil, 1,1-dimetilamino 1-2,2-carbamato dibromoetil (BD-J-BOC), I, I-dimetil-2 ,2,2-carbamato tricloroetilo (TCBOC), 1-metil-1-(4-carbamato-1-il bifenil) etila (Bpoc), L-(3,5-di-t-Butilfenil)-1-metil carbamato (J-Bumeoc), 2-(2'-e 4'-carbamato de etila piridil) (Pyoc), 2-(N,N-diciclohexylcarboxamido) carbamato de etila, J-butil carbamato (COB), 1-carbamato adamantil (Adoc), carbamato de vinil (VOC), carbamato de alilo (alocação), 1-

carbamato isopropilallyl (Ipaoc), carbamatos cinamil (COC), 4-carbamato nitrocinnamyl (NOC), 8-carbamato quinolil, N-carbamato hidroxipiperidinil, carbamato alquiliditio, carbamato de benzila (CBZ), N-carbamato metoxibenzil (MOZ), N-carbamato nitobenzyl, N-carbamato bromobenzil, p-carbamato clorobenzil, 2,4-carbamato diclorobenzílico, 4-carbamato metilsulfinilbenzil (MSZ), 9-carbamato anthrilmetil, carbamato difenilmetil, 2 metiltioetil-carbamato de 2-carbamato metilsulfoniletíl, 2-N-carbamato de etila toluenossulfonil), [2-(1,3-ditianil)] carbamato de metila (Dmoc), 4-carbamato metiltiofenil (Mtpc), 2,4-dimetiltiofenil carbamato (MBPC), 2-carbamato phosphonioetil (Peoc), 2-carbamato trifenilphosphonioisopropil (Ppoc), 1,1-dimetil-2-carbamato cianoetil, m-cloro-p-carbamato aciloxibenzyl, N-(dihidroxiboril) carbamato de benzila, 5 carbamato benzisoxazolylmetil -, 2-(trifluorometil)-6-carbamato chromonilmetil (Troc), m-nitrofenil carbamato, 3,5-carbamato dimetoxibenzil, o carbamato-nitrobenzilo, 3,4-dimetoxi-6-carbamato nitrobenzilo, fenil (o -metil carbamato nitrofenil), derivado fenotiazinil-(10)-carbonil, derivado N'-p-toluenosulfonilaminocarbonil, derivado N'-fenilaminotiocarbonil, carbamato-t-amil, S-benzil tiocarbamato, N carbamato-cianobenzil carbamato, ciclobutil, ciclohexil carbamato, carbamato ciclopentil carbamato ciclopropilmetil, N-carbamato deciloxibenzyl, 2,2-carbamato dimetoxicarbonilvinil, O-(N,N-dimetilcarboxamido) carbamato de benzila, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido) propil carbamato, 1,1-carbamato dimetilpropinil, di (2-metil) carbamato de piridila, 2-carbamato furanilmetil, 2-carbamato iodoetil, carbamato isoborynl, carbamato isobutil, isonicotinil carbamatos, p-(p '- metoxifenilazo) carbamato de benzila, 1-carbamato metilciclobutil, 1-carbamato metilciclohexilo, 1-metil-1-carbamato ciclopropilmetil, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)carbamato de etila, 1-metil-1-(N-fenilazofenil) carbamato de etila, 1-metil-1-carbamato feniletil, 1-metil-1-(4-piridil) carbamato de etila, fenil, N-(fenilazo) carbamato de benzila, 2,4,6-tri-t-butilfenil carbamato, 4-(trimetilamônio) carbamato de benzila, 2,4,6-carbamato trimetilbenzyl, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamide, trifluoracetamida, fenilace-

tamida, 3-fenilpropanamide, picolinamide, 3-pyridilcarboxamide, N-fenilbenzamide benzoylfenilalanil derivados, benzamida, N, O-nitofenilacetamide, o-acetoacetamide nitrofenoxiacetamide, N'-(acetamida) ditiobenziloxicarbonilamino, 3-(p-propanamida hidroxifenil), 3-(o-propanamida nitrofenil), 2-metil-2-(o-propanamida nitrofenoxi), 2-metil-2-(o-propanamida) fenilazofenoxy, 4-clorobutanamide, 3-metil-3-nitrobutanamide, o-nitrocinnamide-, derivados N-Acetilmctionina, o-nitrobenzamida-, O-(benzoiloximetil) benzamida, 4,5-difenil-3-OXAZOLIN -2-ona, ftalimida-N,N-ditiasuccinimide (DTS), N-2 ,3-difenilmaleimide, N-2, 5-dimetilpirrol, N-1,1,4,4-aduto tetrametildisilazaciclopentano (STABASE), 5-substituído I ,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 5-substituídos I ,3-dibenzil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona, 1-substituídos 3,5-dinitro-4-piridona, metilamina-N,N-allylamina, N-[2-(trimetilsilil) etoxi] metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(I-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piroolin 3-amine II), sais de amônio quaternário, benzilamine-N,N-di (4-metilamina metoxifenil), N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-difenilmetil metoxifenil)] amina (MMTR), N-9-fenilfluorenilamina (PHF), N-2 ,7-dicloro-9-fluorenilmetileneamina, N-cm ferrocenilmetilamino F (), N-2-N picolylamino-óxido de N-1, 1-dimiltiometileneamina, N-benzildeneamina, Np-metoxibenzildeneamina, difenilmetileneamine-N,N-[(2-mesitila piridil) metileneamine], N-(N',N'-dimetilaminometilene) amina NN'-isopropilidenediamina, Np-nitrobenzildeneamina, salicilideneamina-N,N-5-clorosalicilideneamina, N-(5-cloro-2-fenilmetileneamine hidroxifenil), N-ciclohexylideneamina, N-(5 ,5-dimetil-3-oxo-1-amina) ciclohexenil, N-N borane derivados, derivados do ácido-difenilborínico, N-amina [fenil (pentacarbonil-chromium ou tungstênio) carbonil], N-Quelato de cobre, zinco-N,N-nitroamina, N-nitrosoamina, aminas N-óxido, difenilphosphinamide (DPP), dimetiltiophosphinamide (MPT), difeniltiophosphinamide (ppt), phosphoramidates dialquil, dibenzil phosphoramidato, difenil phosphoramidato, benzenesulfenamide, o-nitrobenzenesulfenamide (Nps), 2,4-dinitrobenzenesulfenamide, pentaclorobenzenesulfenamide, 2-nitro-4-

toluenossulfonamida metoxibenzenesulfenamide, trifenilmetilsulfenamide, 3-nitropyridinesulfenamide (Npys), N-(Ts), benzenossulfonamida, 2,3,6, -trimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (MTR), 2,4,6-trimetoxibenzenesulfenamide (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenossulfonamida (PME), 2,3, 5 ,6-tetrametil-4-metoxibenzenossulfonamida (MTE), 4-metoxibenzenossulfonamida (MBS), 2,4,6-trimetilbenzenesulfonamide (MTS), 2,6-dimetoxy-4-metilbenzenesulfonamide (IMDS), 2,2,5, 7,8-pentametilchroman-6-sulfonamida (PMC), metanossulfonamida (Ms), β -trimetilsililethanesulfonamide (SES), 9-anthracenesulfonamide, 4-(4',8'-dimetoxinaphtilmetil benzenossulfonamida) (DNMBS), benzylsulfonamide, trifluoromethylsulfonamide e fenacilsulfonamide. [0076] Um “ácido carboxílico adequada proteção do grupo”, ou “protegido carboxílico”, como utilizado aqui, são bem conhecidas na arte e incluir aqueles descritos em detalhe no Greeno (1999). Exemplos de ácidos carboxílicos adequadamente protegidas adicionais incluem, mas não estão limitados a, silil, alquila, alquenila, arila, e arilalquila protegido ácidos carboxílicos. Exemplos de grupos adequado silil incluir trimetilsilil, trietilsilil, t-butildimetsilil, t-butildifenilsilil, triisopropilsilil, e assim por diante. Exemplos de grupos alquílicos adequados incluem metil, benzil, p-metoxibenzil, 3,4-tetrahidropiran dimetoxibenzil, tritil, t-butil-2-il. Exemplos de grupos alquenila adequado incluir alilo. Exemplos de grupos arila adequado incluir opcionalmente substituído fenila, bifenil, ou naftil. Exemplos de grupos adequado arilalquila incluir benzil opcionalmente substituído (por exemplo, p-metoxibenzil (MPM), 3,4-dimetoxibenzil, O-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo, p-halobenzyl, 2,6-diclorobenzílico, p-cianobenzyl), e 2-e 4-picolinil.

[0078] Um adequado “grupo protetor hidroxila”, como utilizado aqui, é bem conhecida na arte e incluir aqueles descritos em detalhe no Protecting Groups in Organic Synthesis, Greeno TW e Wuts PGM, 3a edição, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade dos quais é aqui incorporada por referência. Adequado proteger grupos hidroxila incluem metil, metoxilmetyl (MOM), metiltiometil (MTM), t-butiltiometil, (fenil-

dimetilsilil) metoximetil (SOMM), benziloximetil (BOM), p-metoxibenziloximetil (PMBM), (4-metoxifenoxy) (metil N-AOM), guaiacolmetil (GUM), t-butoximetil, 4-penteniloximetil (POM), siloximetil, 2 metoxietoximetil-(MEM), 2,2,2-tricloroetoximetil, bis (2-metil Cloroetoxi), 2-(trimetilsilil) (etoximetil SEMOR), tetrahidropiranil (THP), 3-bromotetrahidropiranil, tetrahidrotiopiranil, 1-metoxiciclohexyl, 4-metoxitetrahidropiranil (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranil, 4-S metoxitetrahidrotiopiranil, S-dióxido de carbono, 1-[(2-cloro-4-metil) fenil] -4 metoxipiperidina -4-il (CTMP), 1 ,4-dioxano -2-il, tetrahidrofuranil, tetrahidrotiofuranil, 2,3,3 a, 4,5,6,7,7 a-octa-7,8,8-trimetil-4 ,7-methanobenzofuran-2-il, 1-etoxi etil, I-(2-etyl Cloroetoxi), 1-metil-1-metoxi etílico, 1-metil-1-etyl benziloxi, 1-metil-I benziloxi-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetila, 2-trimetilsililetil, 2-fenilselenil (etílico), t-butil, alil, N clorofenil-, N-metoxifenil, 2,4-metoxibenzil dinitrofenil, benzil, N, 3,4-dimetoxibenzil, o-nitrobenzilo, N - p nitrobenzilo, halobenzil, 2,6-diclorobenzílico, N-cianobenzyl, N-fenilbenzyl, 2-picolinil, 4-picolinil, 3-metil-2-N-oxido picolinil, difenilmetil, p,p'-dinitrobenzhidril, 5-trifenilmetil, dibenzosuberil, α-naphtildifenilmetil, N-metoxifenildifenilmetil, di (p-fenilmetil metoxifenil), tri (N-metoxifenil) metil, 4-(4'-bromofenaciloxifenil) difenilmetil, 4,4',4'-tris (4,5-) metil diclorophthalimidofenil, 4,4',4'-tris (levulinoyloxifenil) metil, 4,4',4- tris (benzoyloxifenil) metil, 3-(imidazol-1-il) bis (4',4'-metil dimetoxifenil), 1,1-bis (4-metoxifenil)-r-pyrenilmetil, 9-anthril, 9-(9-fenil) xanthenil, 9-(9-fenil-10-oxo anthril), 1 ,3-benzoditiolan-2-il, S benzinotiazolil, S-dioxido, trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), triisopropilsilil (TIPS), dimetilisopropilsilil (IPDMS), dietilisopropilsilil (DEIPS), dimetilthexylsilil, t-butildimetilsilil (TBDMS), t-butildifenilsilil (TBDPS), tribenzylsilil, tri-p-xylylsilil, trifenilsilil, difenilmetilsilil (DPMS), t-butilmethoxifenilsilil (TBMPs), o formato, benzoylformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, Tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, Fenoxiacetato, N clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etileneditio)pentanoato (levulinoylditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4 -metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoate

(mesitoate), carbonato de metil alquil, 9-carbonato fluorenilmelil (Fmoc), carbonato de etila alquila, alquila 2,2,2-carbonato tricloroetilo (Troc), 2-(trimetilsilil) carbonato de etila (TMSEC), 2-(fenilsulfonil) carbonato de etila (PSEC), 2-(trifenilphosphonio) carbonato de etila (Peoc), carbonato de isobutil alquila, alquil vinil carbonato de alila carbonato de alquila, alquila N-nitrofenil carbonato, carbonato de benzila alquila, alquila N-metoxibenzil carbonato, alquil 3,4-dimetoxibenzil carbonato, o alquil-nitrobenzilo Carbonato, alquil N-nitrobenzilo carbonato, S tiocarbonato alquil-benzil, 4-etoxi-l carbonato-naphtil, ditiocarbonate metila, 2-iodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil) benzoato de 2-formylbenzenesulfonato, 2 -(metiltiometoxi) etila, 4-(metiltiometoxi) butirato, 2 -(metiltiometoximetil benzoato), 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1, 1, 3 ,3-Fenoxyacetato tetrametilbutil), 2,4-bis (1, l-Fenoxyacetato dimetilpropil), clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (R)-2-metil-2-butenoato, o-metoxicarbonil (benzoato), α-naftoato, nitrato, alquila N,N,N',N'-tetrametilphosphorodiamidato, JV alquil-fenilcarbamato, borato, dimetilphosphinotioyl, 2,4 alquil-dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanossulfonato mesylate (), benzylsulfonate e tosilato (Ts). Para proteger 1,2-ou 1,3-dióis, os grupos de proteção incluem metileno acetal, acetaldeído etilideno, 1-J-butiletildeno ketal, 1 ketal feniletildeno, (4-acetal metoxifenil) etilideno, 2,2,2-tricloroetildeno acetal, acetonida, ciclopentilideno ketal, ciclohexilideno ketal, cicloheptilideno ketal, benzilideno acetal, p -acetal metoxibenzilideno, 2,4-dimetoxibenzilideno ketal, 3,4-dimetoxibenzilideno acetal, 2 acetal nitrobenzilideno, acetal metoximetilênico, acetal etoximetileno, éster dimetoximetileno orto, 1-éster metoxietildeno orto, 1-éster de orto etoxietildina, 1 ,2-dimetoxietildeno orto éster, éster de α-orto metoxibenzilideno, 1-(N,N-etylideno) dimetilamino derivados, α-(N,N'-benzilideno) dimetilamino derivados, éster orto 2-oxaciclopentilideno, grupo di-t-butilsilileno (DTBS), derivados 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivados tetra-t-butoxidisiloxane 1,3-diylideno (DTC), carbonatos cílicos, boratos cíclico, borato de etila, e borato de feni-

la.

[0079] Um “adequado grupo protetor tiol”, como utilizado aqui, são bem conhecidos na arte e incluem aqueles descritos em detalhe no Protecting Groups in Organic Synthesis, Greeno TW e Wuts PGM, 3a edição, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade dos quais é aqui incorporada por referência. Exemplos de adequados grupos protetores tiol adicionais incluem, mas não estão limitados a, tioésteres, carbonatos, tioésteres de alil sulfonatos, tioéteres, tioéteres de silila, tioéteres de alquila, tioéteres de arilalquila, e tioéteres de alquilmercúrio. Exemplos de grupos éster adequados incluem formiato, acetatos, propionatos, pentanoatos, crotonatos e benzoatos. Exemplos adequados de grupos éster incluem formiato, formiato de benzoíla, cloroacetato, trifluoroacetato, metóxi acetato, acetato trifenilmethoxi, p-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4 -(etilenedithio pentanoato), pivaloato (trimetilacetato), crotonato, 4-metoxi-crotonato, benzoato, p-benilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato. Exemplos de carbonatos adequados incluem 9-fluorenilmetyl, etil, 2,2,2-tricloroetila, 2-(trimetilsilil) etil, 2-(fenilsulfonil) etil, vinil, alil e carbonato de P-nitrobenzila. Exemplos de grupos adequado silil incluir trimetilsilil, trietilsilil, t-butildimetsilil, t-butildifenilsilil éter, triisopropilsilil, e outros éteres trialquilsilil. Exemplos de grupos alquílicos adequados incluem metil, benzil, p-metoxibenzil, 3,4-éter dimetoxibenzil, tritil, t-butil e alil, ou seus derivados. Exemplos de grupos adequado arilalquila incluir benzil, p-metoxibenzil (MPM), 3,4-dimetoxibenzil, O-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo, p-halobenzyl, 2,6-diclorobenzílico, p-cianobenzyl, éteres de 2- e 4-picolila.

[0080] O termo “tio” ou “tiol”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (-SH). Um “tiol substituído” refere-se a um grupo da fórmula (-SR_r), onde R_r pode ser qualquer substituinte que resulta na formação de uma molécula estável (por exemplo, um adequado grupo protetor tiol; alifáticos, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático Heterocíclicos, arila, heteroarila, acila, sulfinil, sulfonil, ciano, nitro,

alquilarila, arilalquila, e semelhantes, cada um dos quais pode ou não estar adicionalmente substituído).

[0081] O termo “tiooxo”, como utilizado aqui, refere-se a um grupo da fórmula (=S).

[0082] Conforme utilizado aqui, uma “sua forma farmaceuticamente aceitável” inclui os sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas, tautômeros, isômeros, e/ou polimorfos de um composto da presente invenção, tal como definido abaixo e aqui.

[0083] Como usado aqui, o termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se aos sais, que são, no âmbito do julgamento médico, adequados para uso em contato com os tecidos dos seres humanos e animais inferiores sem toxicidade excessiva, irritação, reação alérgica e similares, e são compatíveis com um razoável custo/benefício. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na arte. Por exemplo, SM Berge et all, descreve sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes no J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, aqui incorporados por referência. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção incluem os derivados adequados orgânicos e inorgânicos de ácidos e bases. Exemplos de farmaceuticamente aceitável, atóxico sais de adição ácidos são sais de um grupo de aminoácidos formados com ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos utilizados na arte, tais como troca iônica. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforado, canfossulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, o formato, o tenofovir, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodide, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactobi-

onato, lactato, laurato sulfato de sódio, ácido málico, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenesulfonato, nicotinato, nitrato, o oleato, o oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, magnésio, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-sais toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e assim por diante. Sais derivados de bases adequadas incluem metais alcalinos, metais alcalinos, amônio e sais N⁺ (alquil C1-C4)4. Representante alcalinos ou sais de metal alcalino-terrosos: sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, etc. Além disso sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, quando amônio, apropriados atóxico, amônio quaternário, cátions e aminas formadas usando como contraións haletos, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, e de aril sulfonato de alquila inferior.

[0084] Como usado aqui, o termo “prodroga” se refere a um derivado do composto original que exige transformação dentro do corpo, a fim de liberar o composto original. Em certos casos, uma pró-droga melhorou física e/ou a entrega de imóveis sobre o composto original. Pró-fármacos são normalmente concebidos para melhorar farmaceuticamente e/ou propriedades farmacocineticamente base associada ao composto original. A vantagem de um fármaco pode estar baseada em suas propriedades físicas, como solubilidade em água melhorado para a administração parenteral em pH fisiológico, em comparação com o composto de origem, ou ele aumenta a absorção do tubo digestivo, ou ele pode aumentar a estabilidade da droga para o armazenamento de longo prazo. Nos últimos anos, vários tipos de derivados bioreversíveis têm sido exploradas para utilização no projeto de prodrogas. A utilização de ésteres como um tipo prodroga para compostos contendo uma funcionalidade de carboxila ou hidroxila é conhecido na arte, tal como descrito, por exemplo, em “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction” Richard Silverman, publicado pela Academic Press (1992).

[0085] Como usado aqui, o termo tautômero “inclui dois ou mais compostos

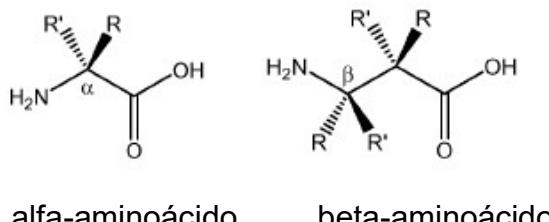
interconversíveis resultando em pelo menos uma migração formal de um átomo de hidrogênio e pelo menos uma mudança na valência (por exemplo, uma única ligação para uma ligação dupla, uma tripla ligação para uma ligação dupla, ou vice-versa). A proporção exata do tautômeros depende de vários fatores, incluindo temperatura, solvente e pH. Tautomerizações (isto é, a reação fornecendo um par tautomérico) pode ser catalisada por ácido ou base. Tautomerizações representativas incluem a ceto-a-enol; amida-a-imida; lactama-a-lactima; enamina-a-imina; e enamina-a-(a diferentes tautomerizações enamina).

[0086] Como usado aqui, o termo “isômeros” inclui qualquer e todos os isômeros geométricos e estereoisômeros. Por exemplo, “isômeros” incluem cis e trans, E-e Z-isômeros, R e S-enantiomers, diastereômeros, (D)-isômeros, (L)-isômeros, misturas racêmicas, e outras misturas desses mencionados, como abrangidos pelo âmbito de aplicação da invenção. Por exemplo, um isômero / enantiômero pode, em algumas modalidades, ser provido praticamente isento do enantiômero correspondente, e pode também ser referido como “óticamente enriquecido.” “Óticamente enriquecido”, como utilizado aqui, significa que o composto é constituído de uma proporção significativamente maior de um enantiômero. Em certas modalidades do composto da presente invenção é composta de pelo menos cerca de 90% em peso de um enantiômero preferido. Em outras modalidades do complexo é composto de pelo menos cerca de 95%, 98%, ou 99% em peso de um enantiômero preferido. Enantiômeros preferidos podem ser isoladas a partir de misturas racêmica por qualquer método conhecido para aqueles qualificados na arte, incluindo cromatografia líquida quiral de alta pressão (HPLC) e à formação e cristalização de sais ou quirais preparados por síntese assimétrica. Veja, por exemplo, Jacques, et al. Enantiômeros, racematos e Resoluções (Wiley Interscience, Nova Iorque, 1981), Wilen, SH, et al. Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, EX. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962), Wilen, SH Tables of Resolving Agents and Optical Resolu-

tions p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, em 1972).

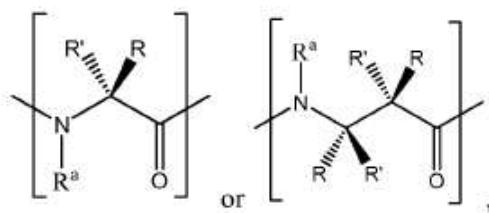
[0087] Como usado aqui, “polimorfo” se refere a um composto cristalino inventivo existente em mais de uma forma/estrutura cristalina. Quando polimorfismo existe como um resultado da diferença do pacote cristalino, é chamado polimorfismo de empacotamento. O polimorfismo pode também resultar da existência de diferentes confôrmeros da mesma molécula em polimorfismo conformacional. No pseudo-polimorfismo os diferentes tipos de cristais são o resultado da hidratação ou solvatação.

[0088] O termo “aminoácidos” refere-se a uma molécula contendo tanto um grupo amino e um grupo carboxila. Aminoácidos incluem alfa-aminoácidos e de beta-aminoácidos, as estruturas dos quais são descritos abaixo. Em certas modalidades, um aminoácido é um ácido alfa-aminoácidos.



[0089] Adequados aminoácidos incluem, sem limitação, os naturais alfa-aminoácidos, tais como D-e L-isômeros dos 20 naturalmente encontrados alfa-aminoácidos encontrados nos peptídeos (por exemplo, A, R, S, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, V, tal como previsto na Tabela 1 mostrado abaixo), alfa-aminoácidos naturais (como mostrado nas Tabelas 2 e 3), beta-aminoácidos naturais (por exemplo, beta-alanina), e beta-aminoácidos não naturais.

[0090] Os aminoácidos utilizados na construção de peptídeos da presente invenção podem ser preparados por síntese orgânica, ou obtidos por outras vias, como, por exemplo, a degradação do isolamento ou de uma fonte natural. Em certas modalidades da presente invenção, a fórmula -[X_{AA}]- corresponde à aminoácidos naturais e/ou não-naturais com as seguintes fórmulas:



onde R e R' corresponde uma cadeia lateral adequado de aminoácidos, como definido abaixo e aqui, e R^a é como definido adiante.

Tabela 1: Adequadas cadeias laterais aminoácidos

Alfa-aminoácidos naturais representativos	R	R^r
L-Alanina (A)	CH_3	-H
L-Arginina (R)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$	-H
L-Asparagina (N)	$-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	-H
Ácido L-aspártico (D)	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-H
L-cisteína (C)	$-\text{CH}_2\text{SH}$	-H
Ácido L-Glutâmico (E)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-H
L-Glutamina (Q)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$	-H
Glicina (G)	-H	-H
L-histidina (H)	$-\text{CH}_2-2-(1\text{H-imidazol})$	-H
L-isoleucina (I)	-Sec-butila	-H
L-leucina (L)	-iso-butila	-H
L-lisina (K)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	-H
L-metionina (M)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	-H
L-fenilalanina (F)	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	-H
L-prolina (P)	-2-(pirrolidina)	-H
L-serina (S)	$-\text{CH}_2\text{OH}$	-H
L-treonina (T)	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3)$	-H
L-triptofano (W)	$-\text{CH}_2-3-(1\text{H-indol})$	-H
L-tirosina (Y)	$-\text{CH}_2(p\text{-hidroxifenila})$	-H

L-valina (V)	-isopropila	-H
--------------	-------------	----

Tabela 2: Adequadas cadeias laterais aminoácidos

Alfa-aminoácidos não naturais representativos	R	R ^r
D-Alanina	-H	CH ₃
D-Arginina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-Asparagina	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
Ácido D-aspártico	-H	-CH ₂ CO ₂ H
D-cisteína	-H	-CH ₂ SH
Ácido D-Glutâmico	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-Glutamina	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-histidina	-H	-CH ₂ -2-(1H-imidazol)
D-isoleucina	-H	-Sec-butila
D-leucina	-H	-iso-butila
D-lisina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-metionina	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-fenilalanina	-H	-CH ₂ Ph
D-prolina	-H	-2-(pirrolidina)
D-serina	-H	-CH ₂ OH
D-treonina	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-triptofano	-H	-CH ₂ -3-(1H-indol)
D-tirosina	-H	-CH ₂ (p-hidroxifenila)
D-valina	-H	-isopropila
Di-vinila	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂

Tabela 2: Continuação

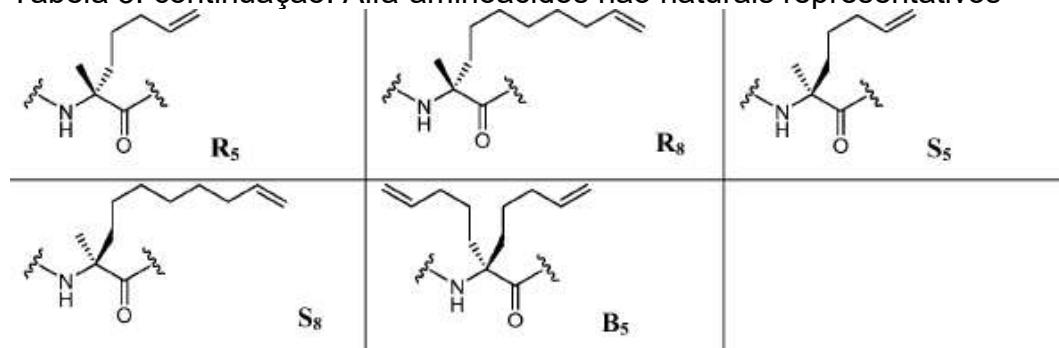
Tabela 2: Adequadas cadeias laterais aminoácidos

Alfa-aminoácidos não naturais representativos	R e R' são iguais a:	
α -metil-Alanina	-H	CH ₃
α -metil-Arginina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - NHC(=NH)NH ₂
α -metil-Asparagina	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
Ácido α -metil-aspártico	-H	-CH ₂ CO ₂ H
α -metil-cisteína	-H	-CH ₂ SH
Ácido α -metil-Glutâmico	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
α -metil-Glutamina	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
α -metil-histidina	-H	-CH ₂ -2-(1H-imidazol)
α -metil-isoleucina	-H	-Sec-butila
α -metil-leucina	-H	-iso-butila
α -metil-lisina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
α -metil-metionina	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
α -metil-fenilalanina	-H	-CH ₂ Ph
α -metil-prolina	-H	-2-(pirrolidina)
α -metil-serina	-H	-CH ₂ OH
α -metil-treonina	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
α -metil-triptofano	-H	-CH ₂ -3-(1H-indol)
α -metil-tirosina	-H	-CH ₂ (p-hidroxifenila)
α -metil-valina	-H	-isopropila
Di-vinila	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂
norleucina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Tabela 3: adequadas cadeias laterais aminoácidos

Alfa-aminoácidos não naturais representativos	R e R' é igual a hidrogênio ou -CH ₃ , e :
Alfa-aminoácidos e bis alfa-aminoácidos terminalmente insaturados (por exemplo, cisteina modificada, lisina modificada, triptofano modificado, serina modificada, treonina modificada, prolina modificada, histidina modificada, alanina modificada, e semelhantes)	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-o-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH_2CH(-O-CH=CH_2)(CH_3),$ $-histidina-N-((CH_2)_gCH=CH_2),$ $-triptofano-N-((CH_2)_gCH=CH_2),$ e $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2),$ em que: cada ocorencia de g é, independentemente, de 0 a 10.

Tabela 3: continuação. Alfa-aminoácidos não naturais representativos



[0091] Existem muitos aminoácidos não naturais conhecidos qualquer dos

quais pode ser incluído nos peptídeos da presente invenção. Ver, por exemplo, S. Hunt, The Non-Protein Amino acids: In Chemistry and Biochemistry of the amino acids, editado por GC Barrett, Chapman and Hall, 1985. Alguns exemplos de aminoácidos não-naturais são o 4-hidroxiprolina, desmosina, ácido gama-aminobutírico, beta-butenil cianoalanina, Norvalina, 4-E (-)-4-(R)-metil-N-metil-1-treonina, N-metil -1-leucina, ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, 1-amino-2-fenil-áido ciclopropanocarboxílico, ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico, 4-áido-amino ciclopentenecarboxílico, ácido 3-amino-ciclohexanocarboxílico, ácido 4-piperidilacético, 4 -amino-1 metilpirrol-2-carboxílico, ácido 2,4-diaminobutírico, 2,3-áido Diaminopropiônico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2-aminoheptanedioic, ácido 4-(aminometil) benzóico, ácido 4-aminobenzóico, orto-, meta-e N arafenilaninas substituídas (por exemplo, substituído-C(=O) C₆H₅; -CF₃, -CN, -halo; -NO₂, CH₃), fenilaninas di-substituídas, tirosinas substituídas, (por exemplo, adicionalmente substituído com -C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -halo; -NO₂; CH₃) e estatina. Além disso, os aminoácidos apropriados para o uso na presente invenção podem ser derivados para incluir resíduos aminoácidos que são hidroxilados, fosforilado, sulfonados, acilados e glicosilados, para citar alguns.

[0092] O termo “cadeia lateral de aminoácidos” refere-se a um grupo ligado ao carbono alfa ou beta de um aminoácido. Uma “adequada cadeia lateral aminoácido” inclui, mas não está limitado a qualquer uma das cadeias laterais aminoácidos, tal como definido anteriormente, e tal como previsto nas Tabelas 1 a 3.

[0093] Por exemplo, adequadas cadeias laterais aminoácidos incluem metil (como a cadeia lateral alfa-aminoácido para alanina é metila), 4-hidroxifenilmetyl (como a cadeia lateral alfa-aminoácido para tirosina é 4-hidroxifenilmetyl) e tiometil (como a cadeia lateral alfa-aminoácido para cisteína é tiometil), etc. uma “cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado” se refere a uma cadeia lateral aminoácido tendo uma fração terminal insaturada, como uma substituída ou não substituída,

ligação dupla, (por exemplo, olefínica) ou uma ligação tripla (por exemplo, acetilénicos), que participa da reação de reticulação com outras frações insaturadas terminais da cadeia polipeptídica. Em certas modalidades, um “cadeia lateral aminoácidos insaturada terminal” é uma cadeia lateral aminoácido olefínica. Em certas modalidades, um “cadeia lateral aminoácidos insaturada terminal” é uma cadeia lateral aminoácidos terminal acetilênica. Em certas modalidades, a fração terminal de uma “cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado” não está adicionalmente substituída. Cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturada incluem, mas não estão limitadas a, cadeias laterais como descrito na Tabela 3.

[0094] Um “peptídeo” ou “polipeptídeo” compreende um polímero de resíduos aminoácidos ligados por ligações peptídeos (amido). O(s) termo (s), como utilizado aqui, se refere a proteínas, polipeptídeos, e peptídeos de qualquer tamanho, estrutura ou função. Normalmente, um peptídeo ou polipeptídeo será de pelo menos três aminoácidos. Um peptídeo ou polipeptídeo pode se referir a uma proteína individual ou um conjunto de proteínas. Proteínas inventivas contêm preferivelmente apenas aminoácidos naturais, embora aminoácidos não naturais (isto é, compostos que não ocorram na natureza mas que possam ser incorporados na cadeia do polipeptídeo) e/ou análogos aminoácidos como são conhecidos na arte possam ser alternativamente empregados. Além disso, um ou mais dos aminoácidos em um peptídeo ou polipeptídeo pode ser modificado, por exemplo, a adição de uma entidade química como um grupo de hidratos de carbono, um grupo hidroxila, um grupo fosfato, um grupo farnesil, um grupo isofarnesila, um grupo de ácidos graxos, um articulador para conjugação, funcionalização, ou outra modificação, etc. Um peptídeo ou um polipeptídeo pode também ser uma única molécula ou pode ser um multimoleculares complexas, como uma proteína. Um peptídeo ou polipeptídeo pode ser apenas um fragmento de uma proteína natural ou peptídeo. Um peptídeo ou polipeptídeo pode ser natural, de recombinação, ou sintética, ou qualquer combinação des-

tes. Como usado aqui “dipeptídeo” se refere a dois aminoácidos covalentemente ligados.

As seguintes definições são termos mais gerais utilizados no presente pedido:

[0095] O termo “indivíduo”, como utilizado aqui, refere-se a qualquer animal. Em certas modalidades, o indivíduo é um mamífero. Em certas modalidades, o termo “indivíduo”, como utilizado aqui, refere-se a um humano (por exemplo, um homem, uma mulher ou uma criança).

[0096] A expressão “administrar”, “gerir”, ou “administração”, como aqui utilizado refere-se à implantação, absorção, ingestão, injeção ou inalação, o polipeptídeo inventivo ou compostos.

[0097] Os termos “tratamento” ou “tratar”, como utilizado aqui, refere-se a aliviar parcialmente ou totalmente, inibindo, melhorando e/ou aliviando a doença ou condição da qual o indivíduo padece.

[0098] Os termos “quantidade eficaz” e “quantidade terapeuticamente eficaz”, como utilizado aqui, referem-se a quantidade ou a concentração de um agente biologicamente ativo conjugado a um polipeptídeo inventivo da invenção reivindicada atualmente, ou a quantidade ou concentração de um polipeptídeo inventivo, que, quando administrado a um indivíduo, é eficaz para, pelo menos parcialmente tratar de uma condição da qual o indivíduo padece.

[0099] Conforme utilizado aqui, quando duas entidades são “conjugadas” uma em relação à outra, ela estão ligadas por uma interação direta ou indireta covalente ou não covalente. Em certas modalidades, a associação é covalente. Em outras modalidades, a associação é não-covalente. Interações não-covalentes incluem ligações de hidrogênio, interações de van der Waals, interações hidrofóbicas, interações magnéticas, interações eletrostáticas, etc Uma interação indireta covalente é quando duas entidades são covalentemente ligados, opcionalmente, através de um grupo articulador.

[00100] Conforme utilizado aqui, um “agente biologicamente ativo” ou “agente terapeuticamente ativo” refere-se a qualquer substância utilizada como medicamento para o tratamento, prevenção, retardo, redução ou melhora de uma doença, condição ou doença, e se refere a um substância que é útil para a terapia, incluindo o tratamento profilático e terapêutico. Um agente biologicamente ativo também inclui um composto que aumenta o efeito ou a eficácia de um outro composto, por exemplo, através do reforço de potência ou de redução dos efeitos adversos dos compostos.

[00101] Em certas modalidades, um agente biologicamente ativo é um agente anti-câncer, antibiótico, agente anti-viral, anti-HIV, agente, agente anti-parasita, agente anti-protozoário, anestésicos, anticoagulantes, inibidor de uma enzima, esteróides agente, esteróides ou não-esteróides anti-inflamatório, anti-histamínico, um agente imunossupressor, agente anti-neoplásica,抗ígenos, vacinas, anticorpos, descongestionantes, sedativos, opióides, analgésicos, anti-pirético, agente de controle de natalidade, o hormônio, a prostaglandina, o agente progestational, agente anti-glaucoma agente, oftalmológico, anti-colinérgicos, analgésicos, anti-depressivos, anti-psicóticos neurotoxina, hipnóticos, calmante, anti-convulsivantes relaxante muscular, anti-Parkinson agente, anti-espasmódico, constrictor muscular, bloqueador de canal, miotic agente, agente anti-secretora, agente anti-trombótico, anticoagulante, anti-colinérgicos, β-adrenérgicos, diuréticos, agente ativo cardiovascular agente, vasoativas, vasodilatador agente, agente anti-hipertensivo, o agente angiogênico, moduladores de interações célula-matriz extracelular (por exemplo, os inibidores de crescimento celular e anti-moléculas de adesão), ou inibidores / intercaladores de DNA, RNA, proteína-proteína interações, interações proteína-receptor, etc.

[00102] Representativos agentes biologicamente ativos incluem, mas não estão limitados a pequenas moléculas orgânicas, tais como compostos de drogas,

péptidos, proteínas, carboidratos, monossacarídeos, oligossacarídeos, polissacarídeos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipeptídeos sintéticos ou de proteínas, pequenas moléculas ligadas à proteínas, glicoproteínas, esteróides, ácidos nucléicos, DNAs, RNAs, nucleotídeos, nucleosídeos, oligonucleotídeos antisense oligonucleotides, lipídios, hormônios, vitaminas e células. Em certas modalidades, o agente biologicamente ativo é uma célula. Representativas células incluem as células do sistema imunitário (por exemplo, mastócitos, linfócitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos), células do tecido conjuntivo (por exemplo, células do sangue, hemácias, leucócitos, megakarocytes, fibroblastos, osteoclastos), as células estaminais (por exemplo,, as células-tronco embrionárias, células-tronco adultas), células ósseas, células gliais, as células pancreáticas, células de rim, células nervosas, células da pele, células do fígado, células musculares, adipócitos, células de Schwann, células de Langerhans, bem como (micro)-tecidos como as ilhotas de Langerhans.

[00103] Em certas modalidades, o agente biologicamente ativo é uma pequena molécula orgânica. Em certas modalidades, uma pequena molécula orgânica não-peptídicos. Em certas modalidades, uma pequena molécula orgânica não é oligomérica. Em certas modalidades, uma pequena molécula orgânica é um produto natural, ou de produtos naturais-como o composto tendo uma estrutura parcial (por exemplo, uma estrutura) com base na estrutura de um produto natural. Representativos produtos naturais incluem corticóides, penicilinas, prostaglandinas, venenos, toxinas, a morfina, o paclitaxel (Taxol), morfina, cocaína, digitálicos, quinina, tubocurarina, nicotina, muscarina, a artemisinina, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglicosídeos, rifamicinas, cloranfenicol, asperlicin, lovastatina, ciclosporina, um curacin, eleutherobin, discodermolide, bryostatins, dolostatins, cephalostatins, peptídeos antibióticos, epibatidina, α-bungarotoxin, tetrodotoxina, teprotide e neurotoxinas do Clostridium botulinum. Em certas modalidades, uma pequena molécula orgânica é

uma droga aprovada pelo Food and Drugs Administração, tal como previsto no Código de Regulamentos Federais (CFR).

[00104] Conforme utilizado aqui, um “marcador” refere-se a uma molécula que tem pelo menos um elemento, isótopos, ou grupo funcional incorporado na fração que permite a deteção do polipeptídeo inventivo a qual está afixado. Os marcadores podem ser conectados diretamente (isto é, através de uma ligação) ou pode ser ligado por um articulador (por exemplo, como, por exemplo, alquilenos acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; alquenilenos acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; alquinilenos acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalquilenos acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalquenilenos acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalquinilenos cíclico ou acíclico, ramificados ou não ramificados, substituídos ou não substituídos; arilenos substituídos ou não substituídos; heteroarilenos substituídos ou não substituídos; ou acileno substituído ou não substituído, ou qualquer combinação dos mesmos, que possa tornar-se um articulador). Será apreciado que o marcador pode ser anexada ao polipeptídeo inventivo em qualquer posição que não interfere com a atividade biológica ou característica do polipeptídeo inventivo que está sendo detectado.

[00105] Em geral, um marcador pode cair em qualquer um (ou mais) dos cinco classes: a) um marcador que contém moléculas isotópicas, que podem ser radioativos ou isótopos pesados, incluindo mas não limitados a, 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 31P, 32P, 35S, 67Ga, 99m (Tc-99m), 111In, 123I, 125I, 169Yb e 186Re; b) um marcador que contém uma fração imune, que podem ser anticorpos ou antígenos, que podem ser ligado a enzimas (por exemplo, como a peroxidase), c) um marcador que é uma cor, luminescentes, fosforescentes ou fluorescentes frações (por exemplo, como o marcador fluorescente FITC), d) um marcador que tem uma ou mais fra-

ções de fotoafinidade, e e) um marcador que tem uma fração ligante com um ou mais parceiros de ligação conhecida (como a biotina-estreptavidina, FK506-FKBP, etc.) Qualquer destes tipos de marcadores, conforme descrito acima também pode ser referido como “agentes de diagnóstico”, conforme definido neste documento.

[00106] Em certas modalidades, como na identificação de um alvo biológico, marcador compreende um isótopo radioativo, de preferência, um isótopo que emite partículas detectáveis, tais como partículas β . Em certas modalidades, um marcador é composto por uma ou mais frações de fotoafinidade para a elucidação direta de interações intermoleculares em sistemas biológicos. Uma variedade de fotóforos conhecidos podem ser empregados, a maioria contando com fotoconversão de compostos diazo, azidas, ou diazirines para nitrenes ou carbenos (ver, Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam, todo o conteúdo do que são aqui incorporadas por referência). Em certas modalidades da invenção, os marcadores photoaffinity empregados são o-, m-e p-azidobenzoyls, substituído uma ou mais moléculas de halogéneo, incluindo mas não limitados a ácido 4-azido-2,3,5,6-tetraflúorobenzóico.

[00107] Em certas modalidades, o marcador é composto por um ou mais frações fluorescentes. Em certas modalidades, o marcador é o marcador fluorescente FITC. Em certas modalidades, o marcador compreende uma fração ligante com um ou mais parceiros ligantes conhecidos. Em certas modalidades, o marcador compreende a fração ligante biotina.

[00108] Conforme utilizado aqui, um “agente de diagnóstico” refere-se aos agentes da imagem latente. Agentes de imagem representativos incluem, mas não estão limitados a, os utilizados na tomografia por emissão (PET), tomografia assistida por computador (CAT), emissão de fóton único tomografia computadorizada, raio-x, fluoroscopia e ressonância magnética (MRI), anti-eméticos e agentes de contraste. Representativos agentes de diagnóstico incluem mas não estão limitados a, fra-

ções fluorescentes, frações luminescentes, frações magnéticas; quelatos de gadolínio (por exemplo, quelatos de gadolínio com DTPA, DTPA-BMA, DOTA e HP-DO3A), quelatos de ferro, magnésio quelatos, quelatos de manganês, cobre quelato, cromo quelato, à base de iodo materiais úteis para o CAT e imagem de raios-x, e radionuclídeos. Radionuclídeos adequados incluem, mas não estão limitados a, 123I, 125I, 130I, 131I, 133I, 135I, 47Sc, 72As, 72Se, 90Y, 88Y, 97Ru, 100Pd, 101mRh, 119Sb, 128Ba, 197Hg, 211At, 212Bi, 212Pb, 109Pd, 111In, 67Ga, 68Ga, 67Cu, 75Br, 77Br, 99mTc, 14C, 13N, 15O, 32P, 33P, e 18F. Frações fluorescentes e luminescentes incluem, mas não estão limitadas a, uma variedade de diferentes substâncias orgânicas ou inorgânicas pequenas moléculas comumente referido como “corantes”, “marcadores”, ou “indicadores”. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, fluoresceína, rodamina, corantes acridina, Alexa tintas, corantes cianina, etc frações fluorescentes e luminescentes podem incluir uma variedade de proteínas naturais e seus derivados, por exemplo, as variantes geneticamente modificados. Por exemplo, as proteínas fluorescentes incluir a proteína verde fluorescente (GFP), reforçada GFP, vermelho, azul, amarelo, turquesa, safira e proteínas fluorescentes, proteína fluorescente de recife de coral, etc. Proteínas luminescentes incluem luciferase, aequorin e derivados. Numerosos corantes fluorescentes e luminescentes e proteínas são conhecidas na arte (ver, por exemplo, publicação de Patente U.S. No. 2004/0067503; Valeur, B., “Molecular Fluorescence: Principles and Applications”, John Wiley and Sons, 2002; e Handbook of Fluorescent Probes and Research Products, Molecular Probes, 9 edição, 2002).

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00109] Figura 1. Síntese de peptídeos α -helicoidal interligadas por metátese olefina de fechamento de anel tandem. (A) Estrutura esquemática de um peptídeo α -helicoidal tetra-olefínico projetado para experimentar tandem-RCM. Três rotas tandem regiosoméricas-RCM são possíveis (a + b, c + d, e e + f); estes renderiam pro-

dutos 2, 3 e 4, respectivamente. (B) estrutura esquemática do produto único, o peptídeo interligado 4. A configuração estereoquímica do carbono Spiro (ponto vermelho) e a olefina N-terminal foram estabelecidas pela modelagem; a de olefinas C-terminais, não foi estabelecida de forma inequívoca, mas espera-se ser trans. (C) estrutura esquemática do produto de um z +4 +4 reação de reticulação, o peptídeo interligado 8. A configuração estereoquímica do carbono Spiro (ponto vermelho) e as olefinas foram estabelecidas pela modelagem. (D) Aminoácidos portadores de olefinas utilizados neste estudo. (A-D) Grupos Azul na dianteira nessas vistas; vermelho para trás.

[00110] Figuras 2A-2C. Temperatura-dependente espectros de dicroísmo circular (A 5), e (B) 4. Detalhe: as curvas de fusão térmica e Tm. (C) Comparação das taxas de digestão de tripsina, de 4 contra 5.

[00111] Figuras 3A-3C. Espectros de dicroísmo circular temperatura-dependentes (A peptídeo) 9 (97 µM), (B) 6 (98 µM), (C) 8 (94 µM).

[00112] Figura 4. Curvas de derretimento térmico Tm.

[00113] Figura 5. HPLC cromatograma de peptídeo purificado 9. B 10-64% para 0-12 min; B 64-10% para 1215 min; 10% B por 15-18 min em uma coluna de fase reversa C18 Agilent (3,5 x 150 mm); A: TFA 0,1% em H₂O, B: acetonitrila, vazão 0,5 mL / min.

[00114] Figura 6. HPLC cromatograma de peptídeo purificado 4. B 50-85% para 0-14 min; 85-50% para 14-18 minutos em uma coluna de fase reversa C18 Agilent (3,5 x 150 mm); A: 0,1% TFA em H₂O, B: acetonitrila, vazão 0,5 mL / min.

[00115] Figura 7. HPLC cromatograma de peptídeo purificado 6. 10-100 B% para 0-20 min; 100% B por 20-25 min; 100-10 B% para 25-30 min 10% B por 30-35 min em uma coluna de fase reversa C18 Agilent (3,5 x 150 mm); A: TFA 0,1% em H₂O, B : acetonitrila, vazão 0,5 mL / min.

[00116] Figura 8. HPLC cromatograma de peptídeo purificado 5. 10-100 B%

para 0-20 min; 100% B por 20-25 min; 100-10 B% para 25-30 min 10% B por 30-35 min em uma coluna de fase reversa Ci8 Agilent (3,5 x 150 mm); A: TFA 0,1% em H₂O, B : acetonitrila, vazão 0,5 mL / min.

[00117] Figura 9. HPLC cromatograma de peptídeo purificado 8. B 50-85% para 0-14 min; 85-50% para 14-18 minutos em uma coluna de fase reversa Ci8 Agilent (3,5 x 150 mm); A: 0,1% TFA em H₂O, B: acetonitrila, vazão 0,5 mL / min.

[00118] Figura 10. Schematic estruturas de peptídeos 3, 4, 8 e 16.

[00119] Figura 11. Representação gráfica do peptídeo global mínimo 4 (A e B) e peptídeo 3 (C e D). O N-terminal se situa nas extremidades de fundo dos peptídeos. Vistas B e D mostram rotação de ~90 ° de A e C, respectivamente. Os alfa-carbonos anexado ao grampo são representadas como esferas, enquanto que a molécula de olefinas é de cor vermelha.

[00120] Figura 12. Representação gráfica do peptídeo global mínimo 8 (A e B) e peptídeo 16 (C e D) interligadas peptídeos. O N-terminal se situa nas extros de fundo dos peptídeos. Vistas B e D mostram rotação de ~90 ° de A e C, respectivamente. Os α-carbonos anexado ao grampo são representadas como esferas, enquanto que a molécula de olefinas é de cor vermelha.

[00121] Figura 13. Tripla interligação através da metátese de fechamento de anel tandem do peptídeo polialanina-baseado (S5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-S5) em resina.

[00122] Figura 14. Cromatograma HPLC a 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 165 minutos de metátese de fechamento de anel de peptídeo polialanina-baseado com 30% do catalisador de Grubbs.

[00123] Figura 15. Um modelo de peptídeo que abriga B5 em i e i+4 (peptídeo 25) não produziu composto de dupla interligação 27, e na condição de único produto isoladamente grampeado 26. Além disso, um peptídeo modelo contendo R5 em i e S5 na posição i+4 (peptídeo 28) não foram submetidos a RCM. Os resultados

deste estudo modelo indicaram que o peptídeo 24 da Figura 13 é a estrutura mais provável para o produto triplamente interligado. Este resultado sugere que quatro ou mais ligações cruzadas também podem ser introduzidas ao sistema peptídeo através de esboço rotacional.

[00124] Figura 16. O alfa-helicóide do BID domínio BH3 (SAHBa), conforme relatado em Walensky et al. Science (2004) 305:1466, foi estabilizada por grampeamento, conforme relatado aqui, e submetidos ao ensaio de liberação de citocromo C, conforme relatado aqui. Um dos produtos RCM tandem, peptídeo 34, que é menor do que SAHBa por 8 resíduos, apresentou potência similar no efeito de liberação citocromo C, provavelmente através de uma pró-apoptóticas BAX / via BAK. O peptídeo 34 apresentou menor afinidade de ligação para a proteína anti-apoptótica BCL-XL, sugerindo que este peptídeo poderia ter maior especificidade para a proteína BAX do que SAHBa faz.

[00125] Figura 17. Representação da síntese de aminoácidos alfa-metil-alfa-terminais insaturados, como descrito por Publicação de Pedido de Patente US. No. 2005/0250680.

[00126] Figura 18. Representação da síntese de alfa-metil-alfa-aminoácidos terminais insaturados, como descrito por Publicação de Pedido de Patente US. No. 2006/0008848.

[00127] Figura 19. Representativos de um mecanismo de reação de metátese de fechamento de anel (RCM) usando um catalisador rutênio (Grubbs).

[00128] Figura 20. Captação de peptídeos interligados pelas células Jurkat em um teste quantitativo de imunofluorescência. Peptídeos interligados (“multiplo grampeado”) mostram permeabilidade celular compatível comparação com a sua única “grampeado” análogos.

[00129] Figuras 21A-21D. Estabilidades de peptídeos contra cloridrato de guanidina. Peptídeo interligado 4 exibe um alto nível de estabilidade contra o agente

de desnaturação, uma vez que continua plenamente helicoidal mesmo em altas concentrações de sal de guanidina.

[00130] Figuras 22A-22B. Estabilidades de peptídeos contra proteases. Stitched peptídeo 4 mostra um nível maior de estabilidade tanto contra tripsina (A) e quimotripsina (B) do peptídeo grampeado 5.

[00131] Figuras 23A-23F. Espectros de dicroísmo circular de peptídeos interligados com várias constituições. Peptídeo triplo interligado IId apresenta um elevado nível de estabilidade térmica.

[00132] Figuras 24A-24C. Permeabilidades da célula de peptídeos FITC-marcados analisados por FACS a 37 °C.

[00133] Figuras 25A-25C. Penetração celular temperatura-dependente de peptídeos. Peptídeo interligado IIle é menos influenciado pela baixa temperatura comparado ao peptídeo grampeado IIId.

Descrição detalhada de certas modalidades da invenção

[00134] A presente invenção fornece novos polipeptídeos compreendendo (i) pelo menos dois aminoácidos, cada um com pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e (ii) pelo menos um aminoácido compreendendo pelo menos duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados. Tais polipeptídeos podem ser reagidos em condições adequadas para formar os polipeptídeos “interligados” inventivos estabilizados. Em certas modalidades, esses múltiplos “grampos”, ou reticulações, as quais compreendem o “ponto de interligação” são usadas para estabilizar a estrutura secundária de polipeptídeos (por exemplo, uma hélice alfa).

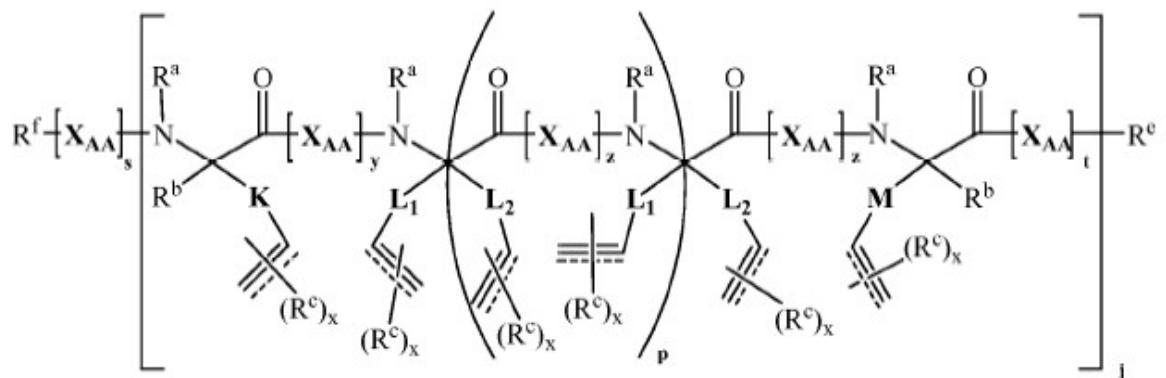
[00135] A presente invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo um polipeptídeo inventivo interligado. Além disso, a presente invenção fornece métodos de fabricar e usar os inventivos polipeptídeos interligados.

[00136] Os inventivos polipeptídeos interligados, como descrito aqui, podem

ser úteis, sempre que tais motivos estruturais secundários estabilizados sejam vantajosos, por exemplo, como um agente terapêutico, como um teste biológico, ou como um agente de entrega de drogas. Os peptídeos inventivos podem funcionar como moduladores das interações proteína-proteína, proteína-ligante, ou proteína-receptor. Em certas modalidades, tais polipeptídeos inventivos interligados são úteis no tratamento de doenças, distúrbios, e/ou condições proliferativas, neurológicas, imunológicas, endocrinológicas, cardiovasculares, hematológicas, e de condições caracterizadas por morte celular precoce ou indesejada.

[00137] Representativos motivos estruturais secundários de polipeptídeos e proteínas incluem, mas não estão limitados a, um alfa-helicóide, alfa-L, 310 helicóide, π helicóide e helicóides tipo II (por exemplo, hélices canhotas). Em certas modalidades, o motivo secundário estrutural predominante do polipeptídio inventivo é um alfa-helicóide.

[00138] Em um aspecto, a presente invenção fornece um polipeptídeo “não interligado” da fórmula (I):



(I)

onde:

cada ocorrência de K, L₁, L₂ e M é, independentemente, uma ligação, alqueno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído

ou não substituído; heteroalquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; aríleno substituído ou não substituído, heteroaríleno substituído ou não substituído; ou acíleno substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

cada ocorrência de R^b é, independentemente, uma cadeia lateral de aminoácido apropriada; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; cíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, heteroalifático substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E,

onde cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila apropriada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, onde o ligante é selecionado de alquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

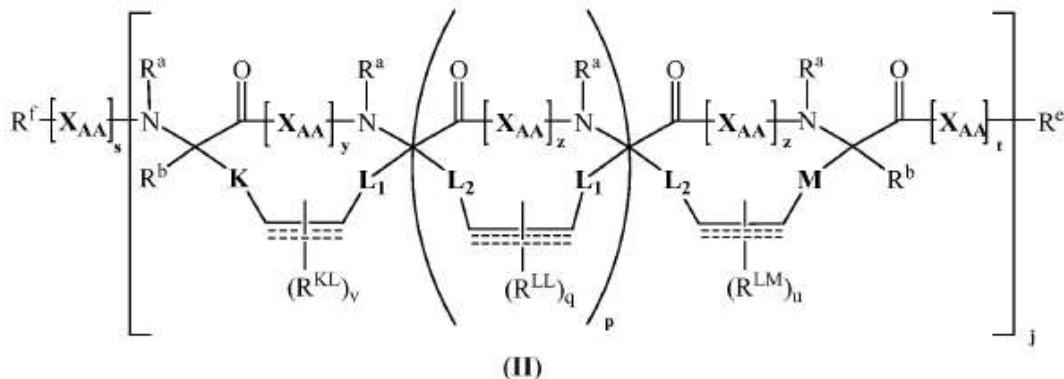
cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

y e z são, independentemente, um número inteiro entre 2 e 6;

j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;
 p é um número inteiro entre 0 e 10;
cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100; e onde  corresponde a uma ligação dupla ou tripla.

[00139] Como é compreendido por aqueles usualmente versados na técnica, R^f corresponde ao N-terminal e R^e corresponde ao C-terminal da cadeia peptídica.

[00140] Sob condições adequadas, um “interligado” polipeptídeo das fórmula (II) é gerado a partir de um polipeptídeo de fórmula (I):



cada ocorrência de K , L_1 , L_2 , e M , é, independentemente, uma ligação, alquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;

arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, arila substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

cada ocorrência de R^b é, independentemente, um aminoácido lateral adequado; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, onde cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila apropriada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, onde o ligante é selecionado de alquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído

ou não substituído; heteroalquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; aríleno substituído ou não substituído; heteroaríleno substituído ou não substituído; ou acíleno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heteroaromático ou hererocílico de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^{KL} , R^{LL} , e R^{LM} , é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; azido; ciano; isociano; halo; nitro;

ou dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; ou dois grupos adjacentes R^{LM} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído;

cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

cada ocorrência de y e z é, independentemente, um número inteiro entre 2 e

6;

cada ocorrência de j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;

cada ocorrência de p é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 10;

cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100;

cada ocorrência de u, v, e q, é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 4;

e onde:

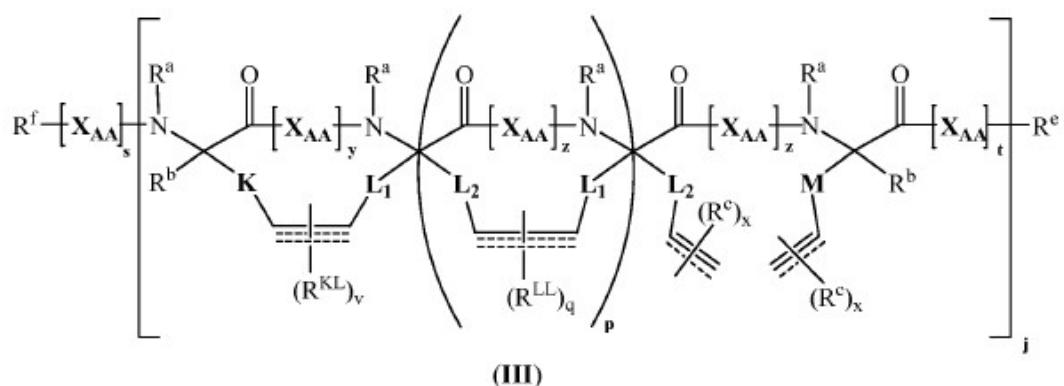


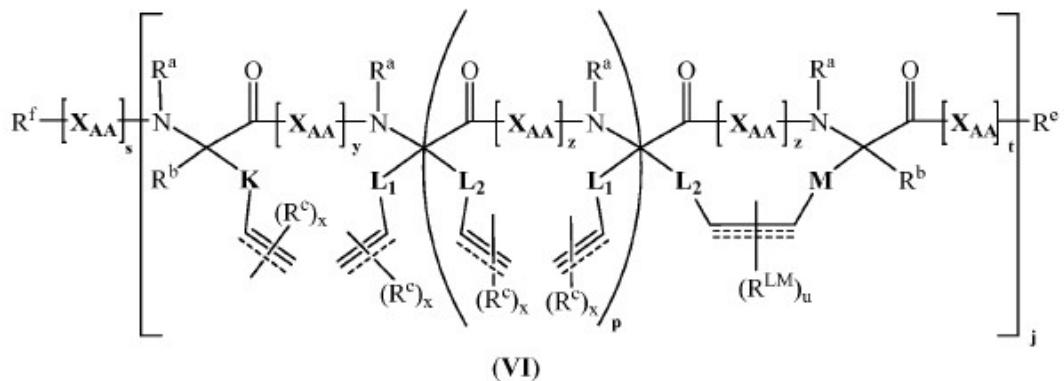
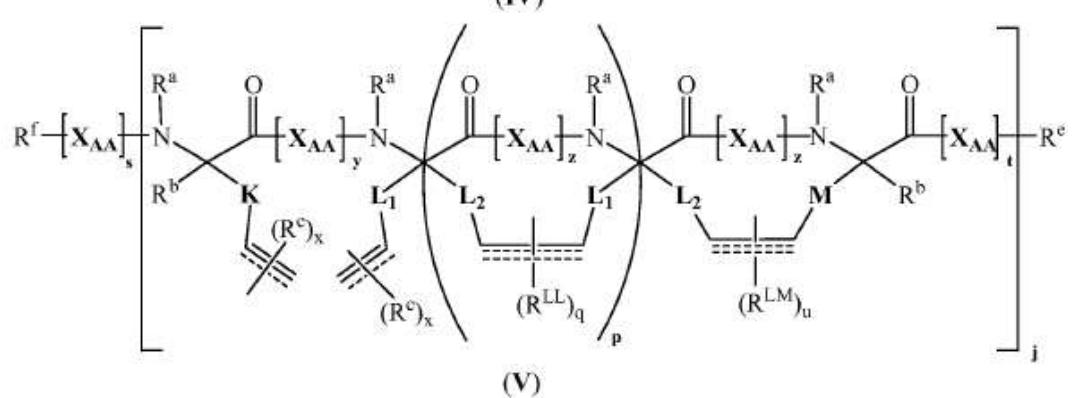
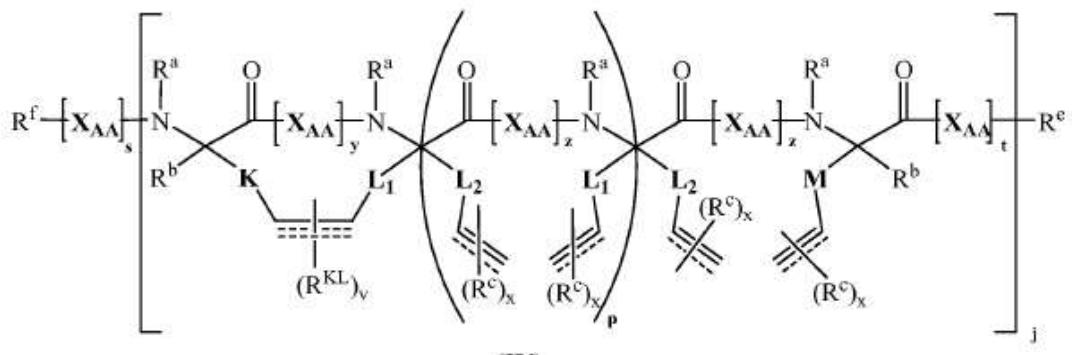
corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e



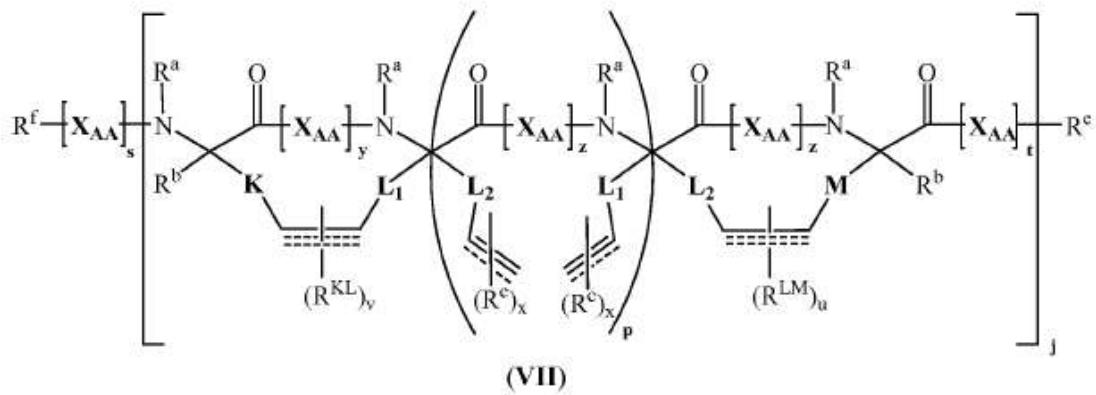
corresponde a uma ligação simples, dupla ou tripla.

[00141] Como será apreciado por aqueles usualmente versados na técnica, um polipeptídeo parcialmente “interligado” de fórmulas (III) a (VII) também pode ser gerado a partir de um polipeptídeo de fórmula (I), sob adequadas condições de reação:





ou



onde:

cada ocorrência de K, L₁, L₂, e M, é, independentemente, uma ligação, alqui-

leno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, arila substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

cada ocorrência de R^b é, independentemente, um aminoácido lateral adequado; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; cíclica ou acíclica, acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, onde cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila

substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila apropriada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, onde o ligante é selecionado de alquíleno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alqueníleno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquiníleno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquíleno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalqueníleno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heteroaromático ou hererocíclico de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^{KL}, R^{LL}, e R^{LM}, é, independentemente, hidrogênio; alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifáticocíclico ou acíclico , ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; azido; ciano; isociano; halo; nitro;

ou dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático

de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; ou dois grupos adjacentes R^{LM} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído;

cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

cada ocorrência de y e z é, independentemente, um número inteiro entre 2 e 6;

cada ocorrência de j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;

cada ocorrência de p é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 10;

cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100;

cada ocorrência de u , v , e q , é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 4;

e onde:



corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e



corresponde a uma ligação simples, dupla ou tripla.

[00142] Em certas modalidades, corresponde a uma ligação dupla.



[00143] Em certas modalidades, corresponde a uma ligação tri-

pla.

[00144] Em certas modalidades,  corresponde a uma ligação simples.

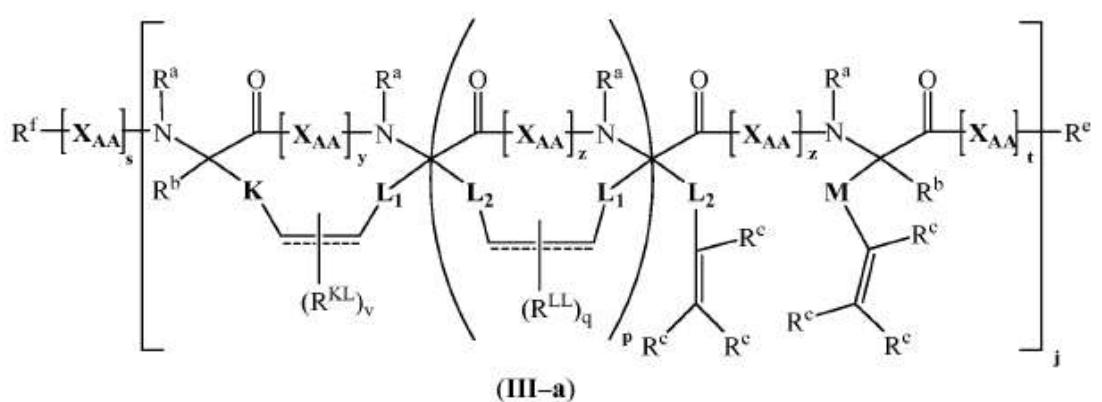
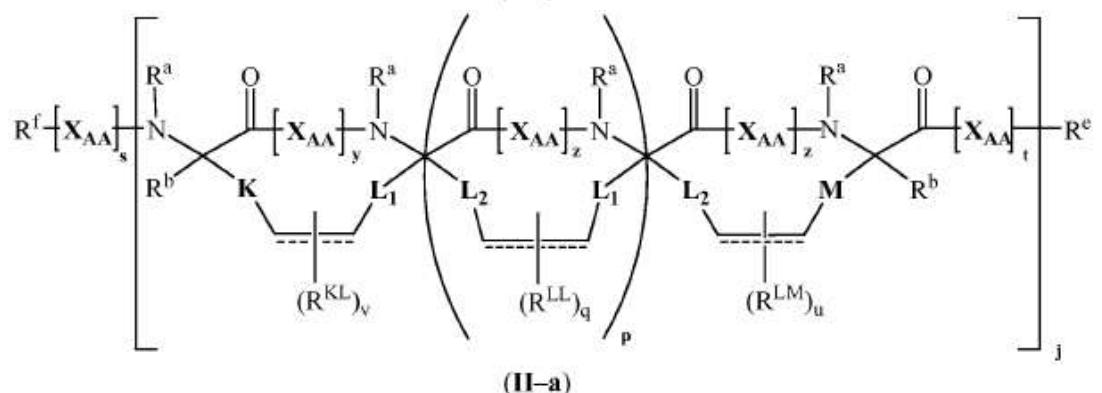
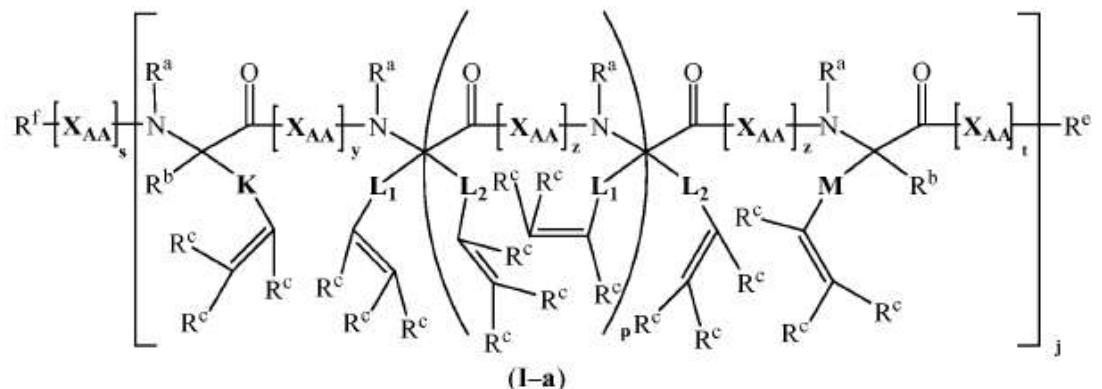
[00145] Em certas modalidades,  corresponde a uma ligação dupla.

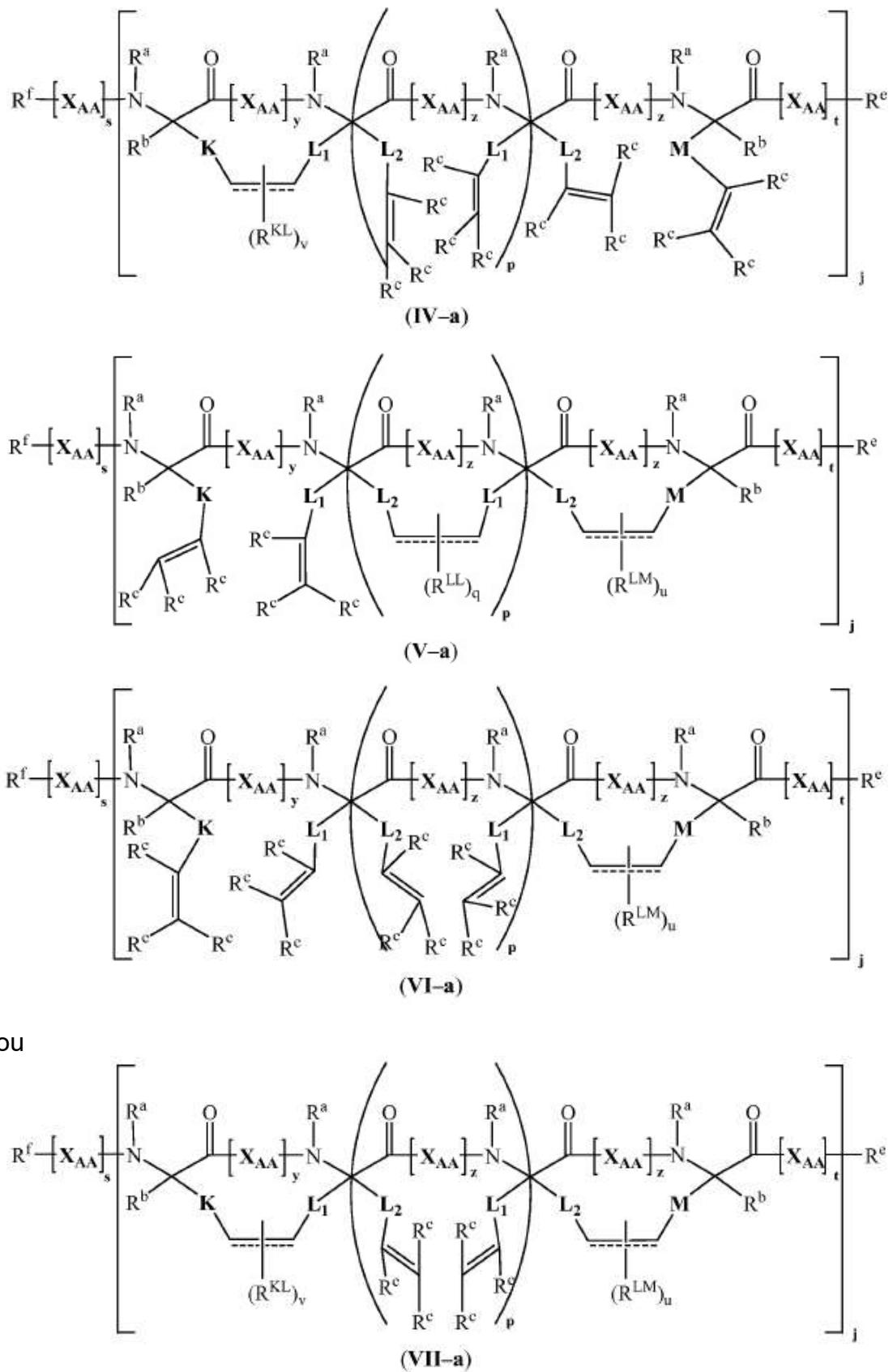
[00146] Em certas modalidades,  corresponde a uma ligação tripla.

[00147] Em certas modalidades, o polipeptídeo das fórmulas acima (I), (II), (III), (IV) (V), (VI), ou (VII) é um polipeptídeo alfa-helicoidal. Em certas modalidades, o polipeptídeo das fórmulas acima (I), (II), (III), (IV) (V), (VI), ou (VII) é um alfa-polipeptídeo substancialmente helicoidal. Conforme utilizado aqui, a frase “substancialmente alfa-helicoidal” refere-se a um polipeptídeo que adota, em média, ângulos diedros (ϕ , ψ) de cadeia estrutural em uma faixa de cerca de (-90°, -15°) a cerca de (-35°, -70°). Alternativamente, a frase “substancialmente alfa-helicoidal” refere-se a um polipeptídeo que adota ângulos diedros tais que tal que o ângulo diedro ψ de um resíduo e o ângulo diedro ϕ do resíduo seguinte soma, em média, cerca de -80° a cerca de -125°. Em certas modalidades, o polipeptídeo inventivo adota ângulos diedro tal que o ângulo diedro ψ de um resíduo e o ângulo diedro ϕ do resíduo seguinte soma, em média, cerca de -100° a cerca de -110°. Em certas modalidades, o polipeptídeo inventivo adota ângulos diedro tal que o ângulo diedro ψ de um resíduo e o ângulo diedro ϕ do resíduo seguinte soma -105°. Além disso, a frase “substancialmente alfa-helicoidal” pode se referir a um polipeptídeo tendo pelo menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, ou 95% dos aminoácidos fornecidos na cadeia polipeptídica de uma conformação alfa-helicoidal, ou com ângulos diedros, conforme especificado acima e aqui. A confirmação da estrutura secundária alfa-helicoidal de um polipeptídeo pode ser determinada através de técnicas analíticas bem conhecidas, tais como cristalografia de raios X, cristalografia eletrônica, difração de fibra, anisotropia de

fluorescência, dicroísmo circular (CD), e espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

[00148] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um polipeptídeo das fórmulas:





onde K, M, L₁, L₂, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y, z, v, u, q,

são definidos e descritos acima;

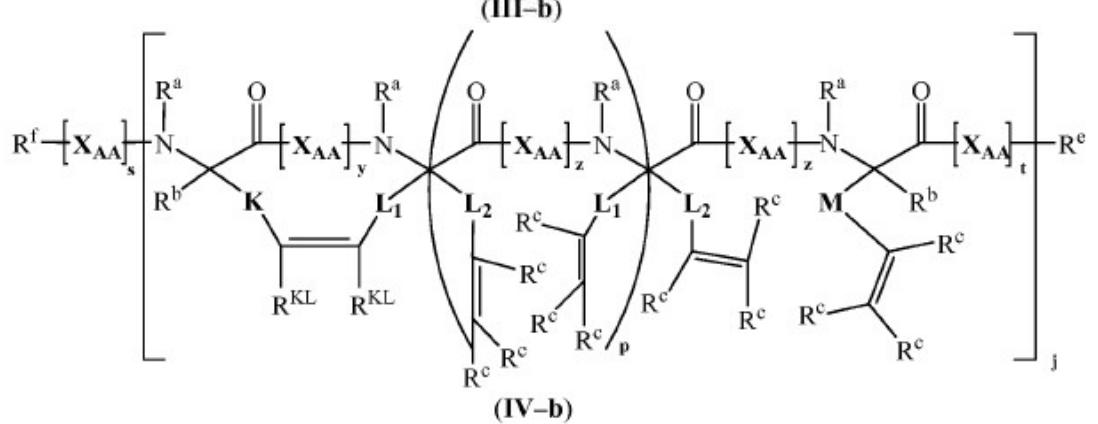
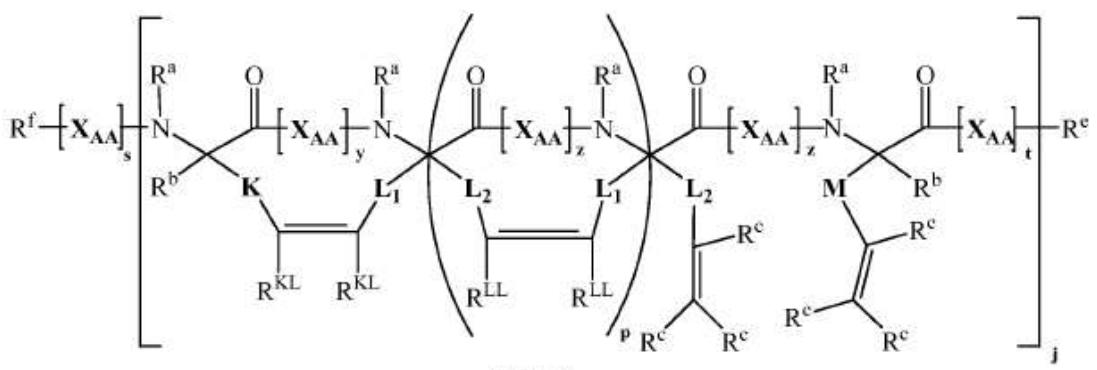
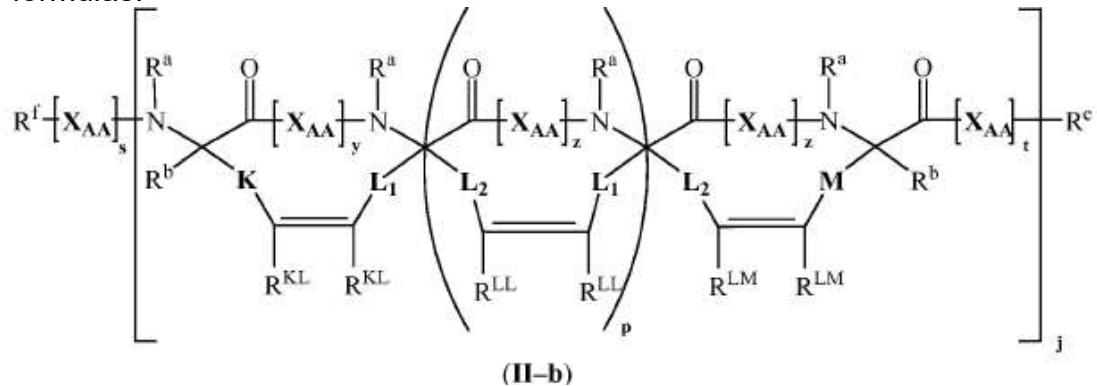
onde ----- corresponde a uma ligação simples ou ligação dupla, e

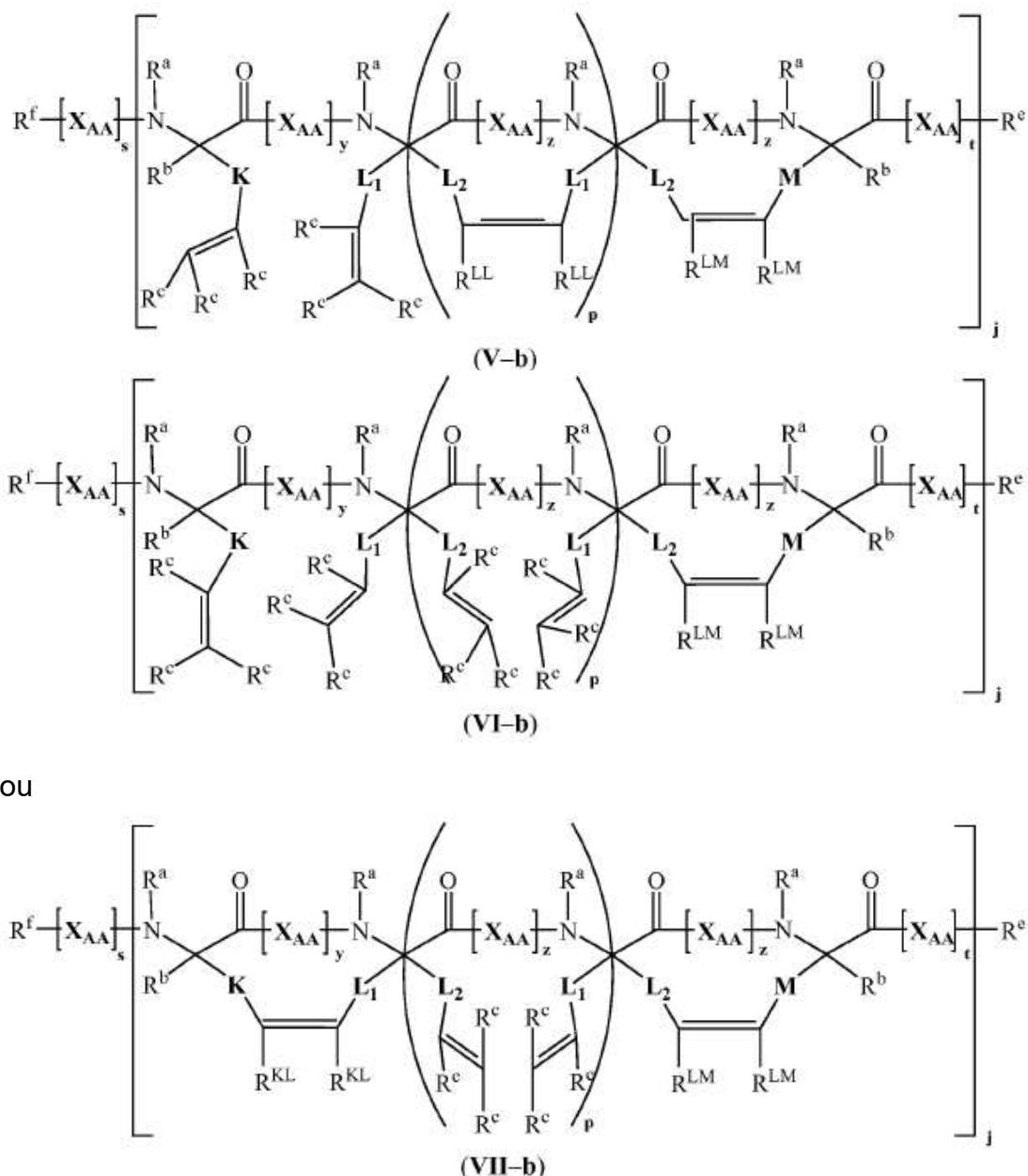
onde u, v e q são, independentemente, 0, 1, 2, 3 ou 4.

[00149] Em certas modalidades, todas ----- corresponde a uma ligação simples, e u, v e q são, independentemente, 0, 1, 2, 3 ou 4.

[00150] Em certas modalidades, todas ----- corresponde a uma ligação dupla, u, v e q são, independentemente, 0, 1 ou 2.

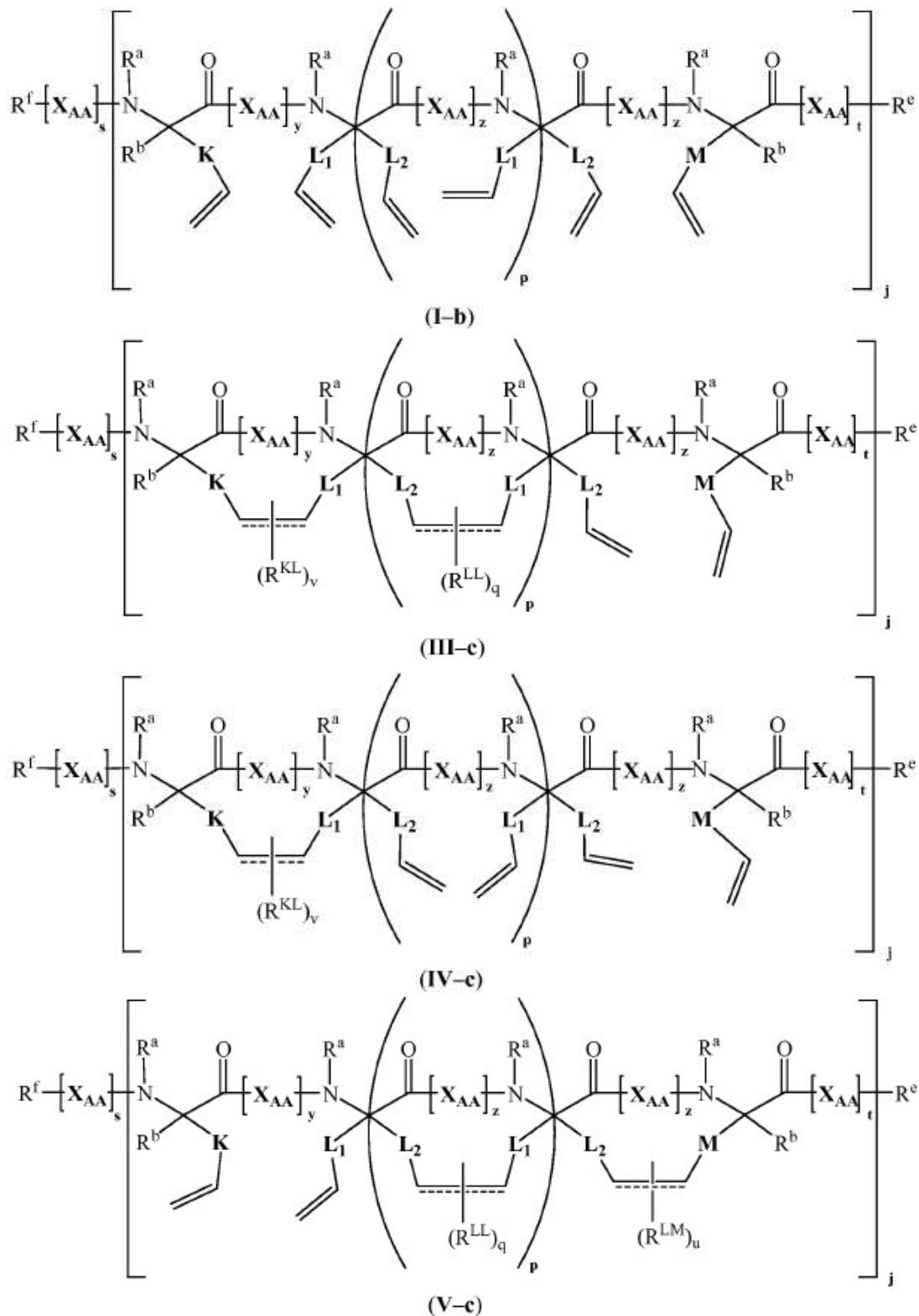
[00151] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um polipeptídeo das fórmulas:

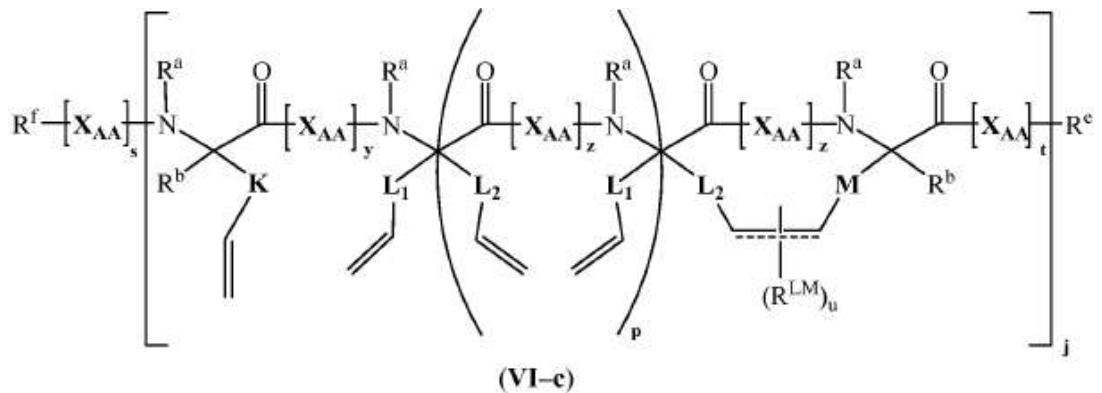




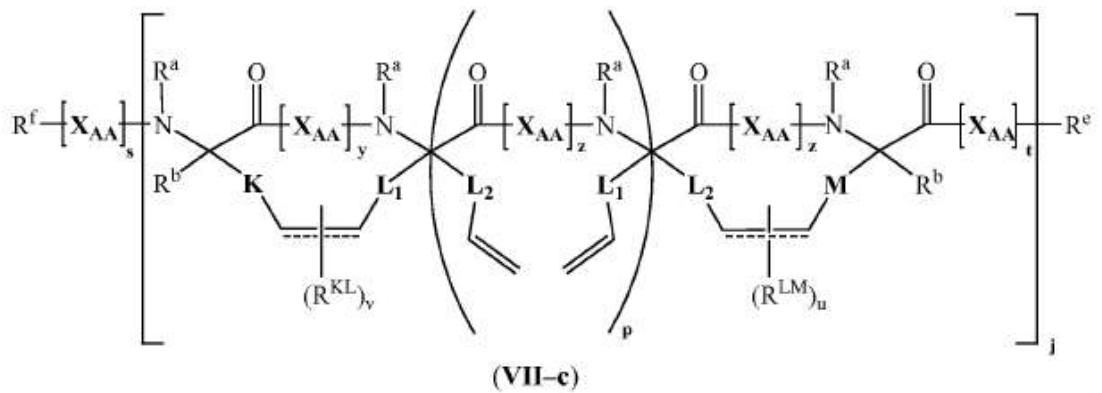
onde K, M, L₁, L₂, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y e z são definidos e descritos acima.

[00152] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um polipeptídeo das fórmulas:



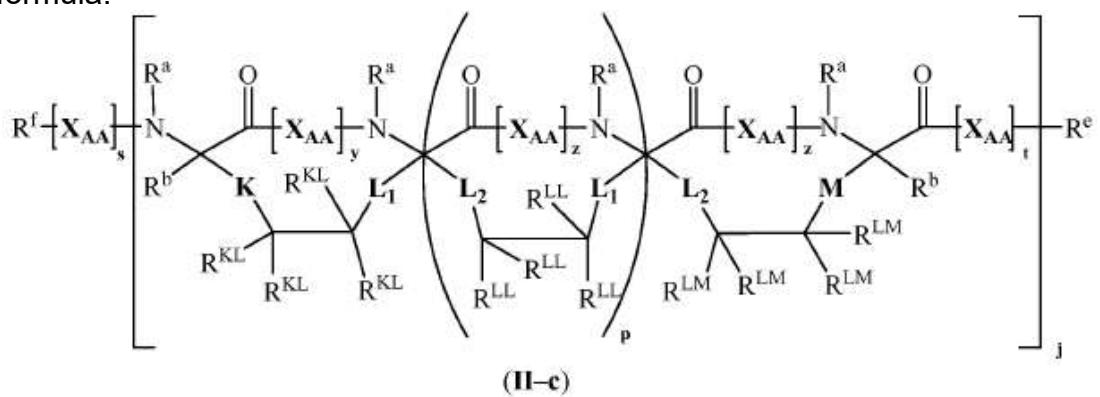


ou



onde K, M, L₁, L₂, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y e z são definidos e descritos acima.

[00153] Em certas modalidades, a presente invenção fornece um polipeptídeo de fórmula:



onde K, M, L₁, L₂, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y e z são definidos e descritos acima.

[00154] Em certas modalidades, cada ocorrência de K, L₁, L₂ e M, de forma independente, corresponde a uma ligação, cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado.

ficado, substituído ou não substituído alquíleno C₁₋₂₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquenileno C₁₋₂₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno C₁₋₂₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno C₁₋₂₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno C₁₋₂₀; cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno C₁₋₂₀; substituído ou não substituído aríleno C₁₋₂₀; substituídos ou não substituídos C₁₋₂₀ heteroaríleno, ou substituído ou não substituído acíleno C₁₋₂₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno C₁₋₁₅; cíclico ou acíclico, ramificado ou ramificados, substituído ou não substituído alquenileno C₁₋₁₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno C₁₋₁₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno C₁₋₁₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno C₁₋₁₅; substituído ou não substituído aríleno C₁₋₁₅; substituídos ou não substituídos heteroaríleno C₁₋₁₅, ou substituído ou não substituído acíleno C₁₋₁₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno C₁₋₁₀; cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquenileno C₁₋₁₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno C₁₋₁₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno C₁₋₁₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno C₁₋₁₀; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno C₁₋₁₀; substituído ou não substituído aríleno C₁₋₁₀ aríleno; substituídos ou não substituídos heteroaríleno C₁₋₁₀, ou substituído ou não substituído acíleno C₁₋₁₀ acíleno; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado,

substituído ou não substituído alquíleno C₁₋₈; cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquenileno C₁₋₈; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno C₁₋₈; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno C₁₋₈; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno C₁₋₈; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno C₁₋₈; substituído ou não substituído aríleno C₁₋₈; substituídos ou não substituídos heteroaríleno C₁₋₈, ou substituído ou não substituído acíleno C₁₋₈; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno C₁₋₅; cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ou não substituído alquenileno C₁₋₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído, ou não substituído alquinileno C₁₋₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno C₁₋₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno C₁₋₅; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno C₁₋₅; substituído ou não substituído aríleno C₁₋₅; substituídos ou não substituídos heteroaríleno C₁₋₅, ou substituído ou não substituído acíleno C₁₋₅.

[00155] Em certas modalidades, K é acíclico. Em certas modalidades, K é não ramificado. Em certas modalidades, K não está substituído. Em certas modalidades, K é uma ligação. Em certas modalidades, K não é uma ligação.

[00156] Em certas modalidades, M é acíclico. Em certas modalidades, M é não ramificado. Em certas modalidades, M não está substituído. Em certas modalidades, M é uma ligação. Em certas modalidades, M não é uma ligação.

[00157] Em certas modalidades, L₁ é acíclico. Em certas modalidades, L₁ é não ramificado. Em certas modalidades, L₁ não está substituído. Em certas modalidades, L₁ é uma ligação. Em certas modalidades, L₁ não é uma ligação.

[00158] Em certas modalidades, L₂ é acíclico. Em certas modalidades, L₂ é

não ramificado. Em certas modalidades, L2 não está substituído. Em certas modalidades, L2 é uma ligação. Em certas modalidades, L2 não é uma ligação.

[00159] Em certas modalidades, L1 e L2 são iguais. Em certas modalidades, L1 e L2 são diferentes. Em certas modalidades, quando L1 é uma ligação, L2 não é uma ligação, ou quando L2 é uma ligação, L1 não é uma ligação. Em certas modalidades, um polipeptídeo de qualquer uma das fórmulas acima onde L1 e L2 são ambos ligações é expressamente excluído.

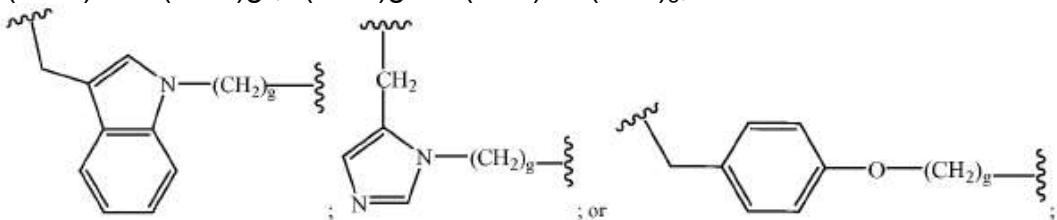
[00160] Em certas modalidades, K e M são iguais. Em certas modalidades, K e M são diferentes.

[00161] Em certas modalidades, K e L1 são iguais. Em certas modalidades, K e L1 são diferentes. Em certas modalidades, K e L2 são iguais. Em certas modalidades, K e L2 são diferentes.

[00162] Em certas modalidades, M e F são iguais. Em certas modalidades, M e F são diferentes. Em certas modalidades, M e L2 são iguais. Em certas modalidades, M e L2 são diferentes.

[00163] Em certas modalidades, todos os de K, L1, L2 e M são iguais. Em certas modalidades, a totalidade de K, L1, L2 e M são diferentes.

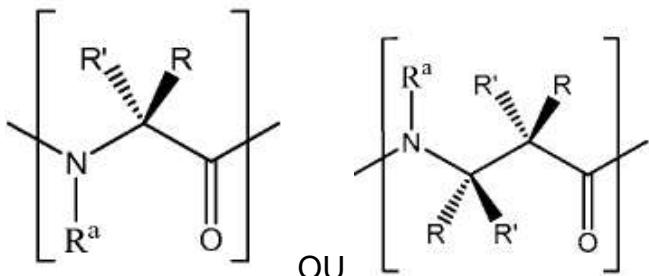
[00164] Em certas modalidades, cada ocorrência de K, L1, L2 e M, de forma independente, corresponde às fórmulas: $-(CH_2)_g+1$; $-(CH_2)_g-S-(CH_2)_g-$, $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_g$; $-(CH_2)_g-(CH_2)_g-$, $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_g-$, $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_g-$, $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_g-$, $-(CH_2)_g-CH(CH_3)-O-(CH_2)_g$;



onde cada ocorrência de g é, independentemente, de 0 a 10, inclusive.

[00165] Em certas modalidades, cada ocorrência de K, L1, L2 e M, de forma independente, corresponde à fórmula $-(CH_2)_g+1$, e g é 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

[00166] Em certas modalidades, $-[X_{AA}]$ -corresponde à fórmula:

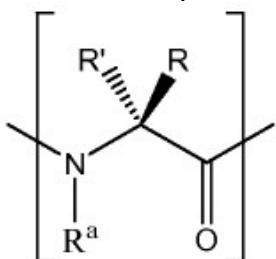


onde:

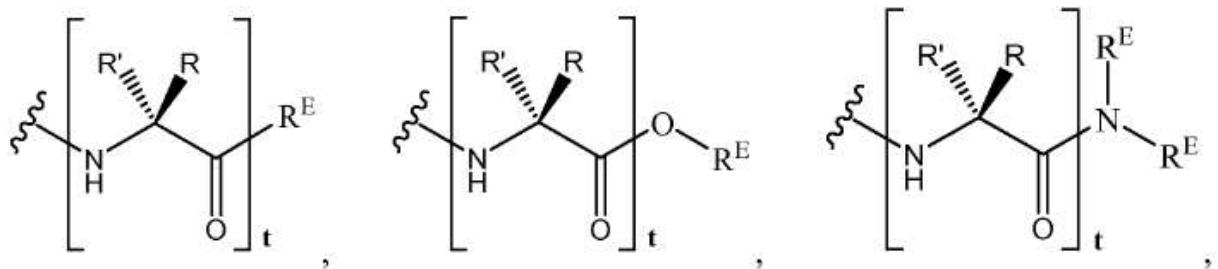
cada ocorrência de R e R' são, independentemente, hidrogênio, ou uma cadeia lateral adequado de aminoácidos como aqui definido, e R^a é como definido anteriormente e acima mencionados.

[00167] Adequadas cadeias laterais dos aminoácidos incluem, mas não estão limitadas a, cadeias laterais aminoácidos naturais e artificiais, tal como previsto nas Tabelas 1 a 3, e como aqui descrito. Em certas modalidades, cada ocorrência de XAA é um ácido alfa-amino, correspondente à fórmula (a). Em certas modalidades, cada ocorrência de XAA é um L-aminoácido natural, conforme provido na Tabela 1. Em certas modalidades, cada ocorrência de XAA é, de forma independente, um L-aminoácido natural, tal como previsto na Tabela 1, ou um D-aminoácido natural, tal como previsto na Tabela 2.

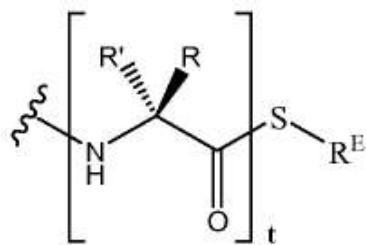
[00168] O grupo Re corresponde ao C-terminal da cadeia peptídica, e corresponde às variáveis -RE, -ORE, -N(R^E)₂, ou-SR^E, em que R^E é como definido acima e aqui. Por exemplo, se $-[X_{AA}]$ -corresponde a um alfa aminoácido da fórmula:



segue que, em certas modalidades, $-[X_{AA}]_t\text{-}R^e$ corresponde à fórmula:



ou



em que cada ocorrência do R^E é, independentemente, hidrogênio; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos; heteroalifático cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; substituídos ou não substituídos acil, uma resina, ou um adequado grupo de proteção hidroxila, amino, ou tiol, e dois grupos R^E tomados em conjunto podem, opcionalmente, formar anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros, substituído ou não substituído.

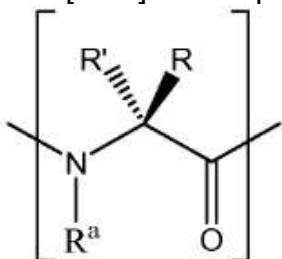
[00169] Em certas modalidades, Re é -ORE, e RE é hidrogênio, alifáticos cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalifático cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, substituído ou heteroaril não substituído; substituído ou acil não substituído; uma resina, ou um grupo hidroxila adequada proteção.

[00170] Em certas modalidades, Re é -SRE, e RE é hidrogênio, alifáticos cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalifático cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, substituído ou heteroaril não substi-

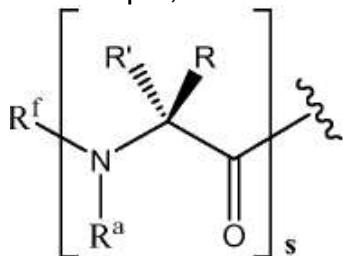
tuído; substituído ou acil não substituído; uma resina, ou um grupo tiol adequada proteção.

[00171] Em certas modalidades, Re é -N(Re)2, e cada ocorrência de Re é, independentemente, hidrogênio, alifáticos cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; substituídos ou não substituídos acil, uma resina, um adequado grupo amino-protetor, ou dois grupos RE juntos formam uma substituídos ou não substituídos anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros.

[00172] O grupo Rf corresponde ao N-terminal da cadeia peptídica. Por exemplo, se -[XAA]- corresponde a um alfa aminoácido da fórmula:



resulta que, em certas modalidades, R^f-[XAA]_s- corresponde à fórmula:



onde R e R' são definidos como acima e aqui, e

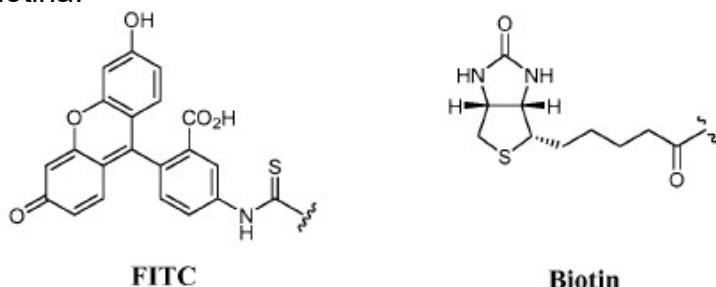
em que R^f é hidrogênio; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acilas substituídas ou não substituídas, uma resina, um adequado grupo amino-protetor; um marcador, opcionalmente

nalmente, unidos por um articulador, onde o articulador é selecionado a partir acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno; cíclico ou acílico, ramificado ou ramificados, substituído ou não substituído alquenileno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno; cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno; substituído ou não substituído aríleno; substituído ou não substituído heteroaríleno, ou substituído ou não substituído acíleno, ou R^f e R^a juntos formam um substituído ou não substituído anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros.

[00173] Em certas modalidades, Rf é hidrogênio. Em certas modalidades, a Rf é alquila C1-6. Em certas modalidades, a RF-CH3. Em certas modalidades, Rf é um adequado grupo amino protetor. Em certas modalidades, Rf é -Boc. Em certas modalidades, Rf é -Fmoc. Em certas modalidades, Rf é acila. Em certas modalidades, Rf é -(C=O)CH3.

[00174] Em certas modalidades, Rf é um marcador, opcionalmente, unidos por um articulador, onde o articulador é selecionado a partir acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquenileno; cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno; acílico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno; substituído ou não substituído heteroalquinileno; substituído ou não substituído aríleno; substituído ou não substituído heteroaríleno, ou substituído ou não substituído acíleno.

[00175] Representativos marcadores incluem, mas não estão limitados a FITC e biotina:

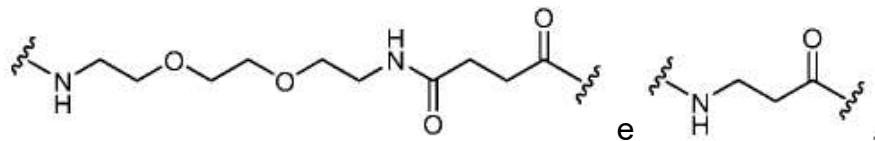


[00176] Em certas modalidades, o marcador está diretamente ligado ao polipeptídeo inventivo (ou seja, através de uma ligação).

[00177] Em certas modalidades, o marcador está indiretamente ligado ao polipeptídeo inventivo (isto é, através de um articulador).

[00178] Em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquíleno. Em certas modalidades, o articulador é um cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquenileno. Em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquinileno. Em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno. Em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquenileno. Em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquinileno. Em certas modalidades, o articulador é substituído ou aríleno não substituído. Em certas modalidades, o articulador é substituído ou não substituído heteroaríleno. Em certas modalidades, o articulador é substituído ou não substituído acíleno.

[00179] Por exemplo, em certas modalidades, o articulador é cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído heteroalquíleno selecionados de:



[00180] Em certas modalidades, Ra é hidrogênio. Em certas modalidades, Ra é C1-6 alquila. Em certas modalidades, Ra é -CH₃. Em certas modalidades, Ra é acila. Em certas modalidades, Ra é -(C=O)CH₃.

[00181] Em certas modalidades, cada ocorrência de Rb é, independentemente, hidrogênio ou acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos. Em certas modalidades, Rb é hidrogênio ou -CH₃. Em certas modalidades, Rb é -CH₃.

[00182] Em certas modalidades, cada ocorrência de Rc, é, independentemente, hidrogênio; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; substituída ou não substituída heteroarila. Em certas modalidades, cada ocorrência de Rc, é, independentemente, hidrogênio, ou cíclico ou acíclico, ramificados ou não ramificados, substituídos ou não substituídos alifáticos. Em certas modalidades, cada ocorrência de Rc é, independentemente, hidrogênio ou acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído alquila. Em certas modalidades, Rb é hidrogênio ou -CH₃. Em certas modalidades, cada ocorrência de Rc é hidrogênio.

[00183] Em certas modalidades, cada ocorrência de RKL, RLL, e RLM, é, independentemente, hidrogênio; acíclico ou cíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; substituído não substituído ou arila, heteroarila substituída ou não substituída; acilas substituídas ou não substituídas; substituído ou não substituída hidroxila; substituído ou não substituído tiol; aminoácidos substituídos ou não substituídos; azido; ciano; isociano; halo, ou nitro.

[00184] Em certas modalidades, cada ocorrência de RKL, RLL, e RLM, é, in-

dependentemente, hidrogênio; acíclico ou cílico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos alifáticos; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; substituído não substituído ou arila, heteroarila substituída ou não substituída; acilas substituídas ou não substituídas; hidroxilas substituídas ou não substituídas; tiol substituídos ou não substituídos; aminoácidos substituídos ou não substituídos; ciano; isociano; halo, ou nitro.

[00185] Em certas modalidades, p é 0. Em certas modalidades, p é 1. Em certas modalidades, p é 2. Em certas modalidades, p é 3. Em certas modalidades, p é 4. Em certas modalidades, p é 5. Em certas modalidades, p é 6. Em certas modalidades, p é 7. Em certas modalidades, p é 8. Em certas modalidades, p é 9. Em certas modalidades, p é 10.

[00186] As variáveis Y e Z indicam como muitos aminoácidos, definido pela variável [XAA], existem entre os aminoácidos contendo cadeia(s) laterais aminoácido terminalmente insaturados, conforme provido no polipeptídeos de fórmulas (I) a (VII). Por exemplo, como ilustrado abaixo de um polipeptídeo de fórmula (I), onde p é 0 (adiante designado por fórmula (I-c)), onde as variáveis K, M, L1, L2, Ra, Rb, Rc, Re, Rf, XAA, s, t, j, y e z são definidos e descritos acima e aqui, e em que i representa um sítio de um alfa, alfa-disubstituído (terminais insaturados cadeia lateral de aminoácidos) de aminoácidos, a variável y fornece informações relativamente à posição do aminoácido contendo uma cadeia lateral terminalmente insaturado no lado N-terminal de i, tal como as posições i-3, i-4, i-6, e i-7, e z fornece informação relativamente à posição do aminoácido contendo uma cadeia lateral terminalmente insaturada no lado C-terminal de i, tal como as posições i+3, i+4, i+6, e i+7. A tabela 3 correlaciona essas posições específicas de i relativamente às variáveis y e z para a fórmula (I-c).

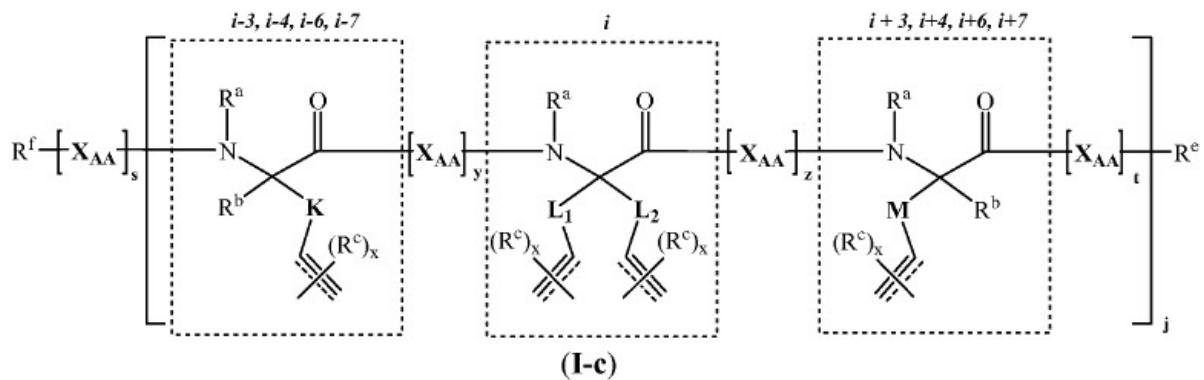


Tabela 3

	i-7	i-6	i-4	i-3	i	i+3	i+4	i+6	i+7
y	6	5	3	2					
z						2	3	5	6

[00187] Em certas modalidades, cada ocorrência de y e z são, independentemente, 2, 3, 5 ou 6.

[00188] Em certas modalidades, tanto y e z são 2. Em certas modalidades, tanto y e z são 3. Em certas modalidades, tanto y e z são 5. Em certas modalidades, tanto y e z são 6.

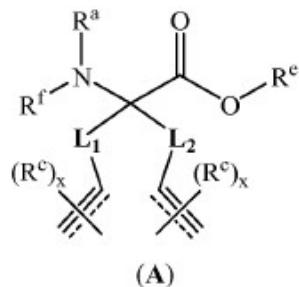
[00189] Em certas modalidades, y é 2 e z é 3. Em certas modalidades, y é 2 e z é 5. Em certas modalidades, y é 2 e Z é 6.

[00190] Em certas modalidades, y é 3 e z é 2. Em certas modalidades, y é 3 e z é 5. Em certas modalidades, y é 3 e Z é 6.

[00191] Em certas modalidades, y é 5 e z é 2. Em certas modalidades, y é 5 e z é 3. Em certas modalidades, y e z é 5 é 6.

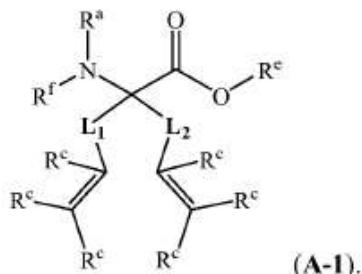
[00192] Em certas modalidades, y é 6 e z é 2. Em certas modalidades, y é 6 e z é 3. Em certas modalidades, y é 6 e z é 5.

[00193] Em certas modalidades, a presente invenção também fornece produtos utilizados na síntese de polipeptídeos inventiva. Por exemplo, a presente invenção fornece bis-aminoácido da fórmula:



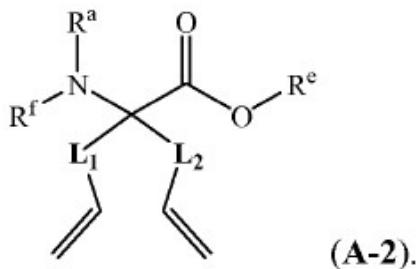
onde L_1 , L_2 , R^a , R^c , R^e , R^f , x , e $\overline{\overline{\overline{\quad}}}$ são definidos e descritos acima e aqui.

[00194] Em certas modalidades, um ácido amino bis da fórmula (A) tem a seguinte fórmula:



onde L_1 , L_2 , R^a , R^c , R^e , R^f são definidos e descritos acima e aqui.

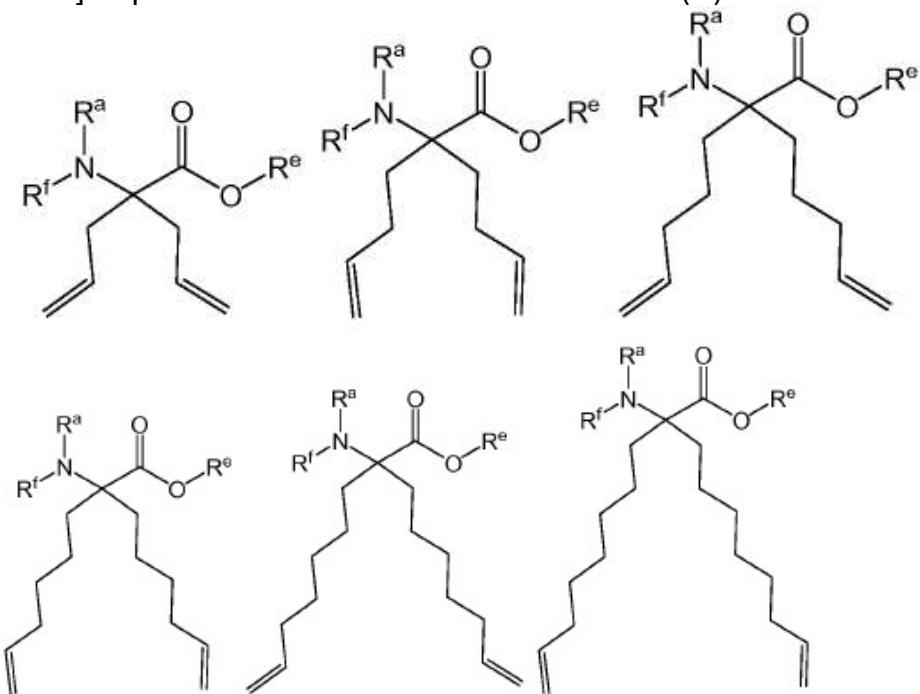
[00195] Em certas modalidades, um ácido amino bis da fórmula (A) tem a seguinte fórmula:



onde L_1 , L_2 , R^a , R^c , R^e , R^f são definidos e descritos acima e aqui.

[00196] Representativos amino ácidos de fórmula (A) incluem, mas não estão limitados aos conforme ilustrado abaixo, onde R^a , R^f e R^e são como aqui definidos. Em certas modalidades, R^a é hidrogênio, e R^f é um adequado grupo amino protetor. Em certas modalidades, R^a é hidrogênio, e R^f é -Boc ou -Fmoc. Em certas modalidades, ambos R^a e R^f são adequados grupos amino protetores. Em certas modalidades, tanto R^a e R^f são hidrogênio. Em certas modalidades, R^e é hidrogênio.

[00197] Representativos aminoácidos de fórmula (A).



Métodos de síntese

[00198] A presente invenção é também direcionada aos métodos de síntese e interligadas não polipeptídeos interligados inventiva.

[00199] A síntese de um polipeptídeo inventivo envolve primeiramente a seleção de uma seqüência desejada e o número de aminoácidos e ácidos aminados análogos. Como percebido por aqueles usualmente versados na técnica, o número, estereoquímica e tipo de estruturas aminoácidos (natural ou não natural) selecionado dependerá do tamanho do polipeptídeo a ser preparado, a possibilidade dos aminoácidos particulares de gerar um motivo estrutural desejado (por exemplo, uma alfa-helicóide), e quaisquer motivos particulares que são desejáveis para imitar (por exemplo, um doador p53 peptídeo helicoidal).

[00200] Uma vez que os aminoácidos são selecionados, a síntese do polipeptídeo inventivo pode ser feita usando reações padrões de acoplamento e desproteção. Formação de ligações peptídicas e síntese de polipeptídeos são técnicas conhecidas por aqueles usualmente versados na técnica, e englobam tanto métodos em fase sólida e em fase de solução, ver de modo geral, Bodanzky e Bodanzky, The

Practice of Peptídeo Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984; Atherton e Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press at Oxford University Press, Oxford, Inglaterra, 1989, Stewart e Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984, todo o conteúdo do cada um dos quais são aqui incorporados por referência. Em ambas as técnicas de fase solução e fase sólida, a escolha dos grupos de proteção deve ser considerada, bem como as técnicas específicas de acoplamento a serem utilizadas. Para uma discussão detalhada das técnicas de síntese de peptídeos em fase de solução e as reações em fase sólida, ver, Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins, Hecht, Oxford University Press, Nova York: 1998, todo o conteúdo do que são aqui incorporadas por referência.

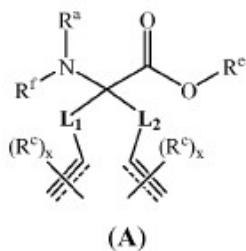
[00201] Em certas modalidades, o método compreende uma síntese da fase de solução de um polipeptídeo inventivo. A síntese em fase solução, como já mencionado, é uma técnica bem conhecida para a construção de polipeptídeos. Uma representativa síntese de fase solução compreende as etapas de: (1) fornecer um aminoácido protegido no N-terminal com um adequado grupo amino-protetor; (2) fornecer um aminoácido protegido no C-terminal com um adequado grupo protetor ácido carboxílico; (3) acoplamento do aminoácido N-protetido ao aminoácido C- protegido; (4) deproteção do produto da reação de acoplamento, e (5) repetir os passos (3) a (4) até ser obtido um polipeptídeo, em que pelo menos dois dos aminoácidos acoplados em qualquer das etapas acima inclui cada um pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e pelo menos um aminoácido α,α-disubstituído compreende duas cadeias laterais aminoácido terminalmente insaturados. Durante o transcurso da síntese acima, diversos parâmetros podem ser variados, incluindo, mas não limitado, ao posicionamento de aminoácidos com cadeias laterais terminalmente insaturadas, estereoquímica dos aminoácidos, comprimento e funcionalidade da cadeia lateral, e resíduos aminoácidos utilizados.

[00202] Em certas modalidades, o método compreende uma síntese em fase sólida de um polipeptídeo inventivo. Síntese em fase sólida, como mencionado acima, é uma técnica bem conhecida para a construção de polipeptídeos. Uma representativa síntese de fase sólida compreende as etapas de: (1) fornecer um aminoácido resina ligado; (2) deproteger o aminoácido resina ligado; (3) acoplamento de um aminoácido ao aminoácido resina ligado desprotegido; (4) repetir os passos (3) até um peptídeo desejado ser obtido, em que pelo menos dois dos aminoácidos acoplados em qualquer das etapas acima cinclui cada um pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e pelo menos um aminoácido α,α -disubstituído compreende duas cadeias laterais aminoácido terminalmente insaturados. Durante o transcurso da síntese acima, diversos parâmetros podem ser variados, incluindo, mas não limitado, ao posicionamento de aminoácidos com cadeias laterais terminalmente insaturadas, estereoquímica dos aminoácidos, comprimento e funcionalidade da cadeia lateral, e resíduos aminoácidos utilizados.

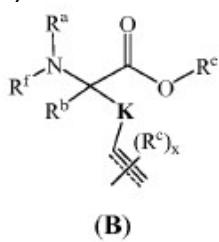
[00203] Depois de um polipeptídeo desejado ser sintetizado usando uma técnica adequada, o polipeptídeo é contatado com um catalisador específico para promover a “interligação” do polipeptídeo. Por exemplo, o peptídeo resina ligado pode ser contatado com um catalisador para promover a “interligação”, ou pode primeiro ser clivado da resina, e então contactado com um catalisador para promover a “interligação”.

[00204] Assim, em um aspecto, a presente invenção é dirigida a um método de produzir um polipeptídeo de fórmulas (I), (I-a), (I-b), ou (I-c), compreendendo as etapas de:

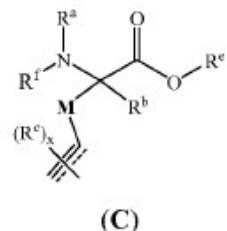
(i) fornecer um bis-aminoácido da fórmula:



(ii) fornecer um aminoácido da fórmula:



(iii) criação de um aminoácido da fórmula:



em que as variáveis K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, x, e $\text{---} \equiv \text{---}$ são definidas neste documento;

(iv) fornecer pelo menos um amino ácido adicional; e

(v) acoplar os referidos aminoácidos de fórmulas (A), (B), (C) com pelo menos um aminoácido da etapa (iv) em condições adequadas para fornecer um polipeptídeo de fórmulas (I), (I-a), (Ib), ou (I-c).

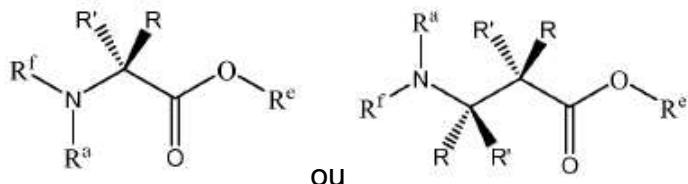
[00205] Conforme utilizado aqui, a frase “fornecer pelo menos um ácido amino adicional” refere-se a fornecer pelo menos um aminoácido natural ou artificial estruturalmente diferente de um composto da fórmula (A), (B) ou (C). O método sintético acima pode empregar qualquer e todos os aminoácidos conhecidos, a fim de gerar um polipeptídeo de qualquer uma das fórmulas (I) (VII), e dos seus subgrupos. Em certas modalidades, os aminoácidos sintéticos empregáveis pelo método acima são definidos e descritos neste documento.

[00206] Em certas modalidades, a etapa (iv) proporciona pelo menos mais

dois (isto é, estruturalmente diferentes) aminoácidos. Em certas modalidades, a etapa (iv) proporciona pelo menos três aminoácidos adicionais. Em certas modalidades, a etapa (iv) proporciona pelo menos mais quatro aminoácidos. Em certas modalidades, a etapa (iv) proporciona pelo menos mais cinco aminoácidos.

[00207] Em certas modalidades, a etapa (iv) ainda inclui o fornecimento de um peptídeo que será incorporado no polipeptídeo inventivo. Em certas modalidades, a etapa (iv) ainda inclui o fornecimento de um peptídeo compreendendo pelo menos 2 aminoácidos. Em certas modalidades, a etapa (iv) ainda inclui o fornecimento de um peptídeo compreendendo pelo menos 3 aminoácidos. Em certas modalidades, a etapa (iv) ainda inclui o fornecimento de um peptídeo compreendendo pelo menos 4 aminoácidos. Em certas modalidades, a etapa (iv) ainda inclui o fornecimento de um peptídeo compreendendo pelo menos 5 aminoácidos.

[00208] Em certas modalidades, o pelo menos um tipo de aminoácido adicional dopasso (iv) corresponde às fórmulas:



onde R', R, Ra, Re e Rf são como aqui definidos.

[00209] Diferentes aminoácidos têm diferentes tendências para formar diferentes estruturas secundárias. Por exemplo, metionina (M), alanina (A), leucina (L), o glutamato (E) e lisina (K), todos têm especialmente alta propensão ao alfa-helicóide. Em contraste, P (prolina) e glicina (G), são rompedores do alfa-helicóide. Assim, em certas modalidades, o ácido, pelo menos, um aminoácido da etapa (iv) se refere a um grupo selecionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutâmico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptofano, tirosina e valina.

[00210] Em certas modalidades, a reação acima da etapa (iv) inclui ainda a

utilização de um reagente de acoplamento. Reagentes de acoplamento representativos incluem, mas não estão limitados a, benzotriazol-1-oxi-tris (dimetilamino)-hexafluorofosfato fosfônio (BOP), benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-hexafluorofosfato fosfônio (PyBOP), bromo-tris-hexafluorofosfato pirrolidino fosfônio (PyBroP), 1-etil-3-(3-dimetillaminopropil) carbodiimida (EDC), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 3-(dietoxiphosphoriloxi)-1,2,3-benzotriazin-4 (3H)-ona (DEPBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (hOAT), 1-hidroxi-7-benzotriazol (HoBT), 2-AZA (7-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato tetrametiluronium (HATU), 2-(6-cloro-LH-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato tetrametilaminium (HCTU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato tetrametiluronium (HBTU), O-(7-azabenzotriazole-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronium tetrafluoroborato (TATU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronium tetrafluoroborato (TBTU), N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin urânio-3-il) tetrafluoroborato (TDBTU), e O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametil urânio tetrafluoroborato (TSTU)).

[00211] Em certas modalidades, a reação acima da etapa (iv) ainda comprehende uma base adequada. Bases adequadas incluem, mas não estão limitadas a, carbonato de potássio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de tetrabutilamônio, hidróxido benzyltrimetilammonium, hidróxido trietylbenzilammonium, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, 1,8-diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU), N-metilmorfolina, Diisopropiletilamina (DIPEA), tetrametiletlenodiamina (TMEDA), piridina (PY), 1,4-diazabiciclo [2.2.2] octano (DABCO), N,N-dimetilamino piridina (DMAP) ou triethylamina (net3).

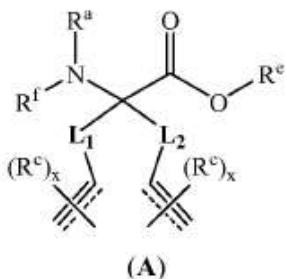
[00212] Em certas modalidades, a reação da etapa (iv) é realizada em um meio adequado. Um meio adequado é um solvente ou uma mistura de solventes que, em combinação com os parceiros combinado reagir e reagentes, facilita o andamento da reação entre eles. Um solvente adequado pode solubilizar um ou mais dos componentes da reação, ou, em alternativa, o solvente adequado pode facilitar a

suspensão de um ou mais dos componentes da reação, ver um modo geral, March's Advanced Organic Chemistry: Reations, Mechanisms, and Structure, MB Smith e J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, e Comprehensive Organic Transformations, RC Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, todo o conteúdo de cada um dos quais são aqui incorporadas por referência. Solventes adequados para isso incluem éteres, hidrocarbonetos halogenados, solventes aromáticos, solventes polares apróticos, ou misturas desses mencionados. Em outras modalidades, o solvente é éter dietílico, dioxano, tetraidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), acetonitrila (ACN), clorofórmio, tolueno, benzeno, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil pirrolidinona (NMP), ou misturas desses mencionados.

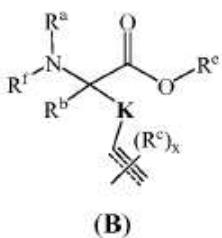
[00213] Em outras modalidades, a reação da etapa (iv) é realizada na temperatura adequada, por exemplo, entre cerca de 0 °C e cerca de 100 °C.

[00214] A presente invenção é também direcionada a um método de produzir um polipeptídeo de fórmulas (II), (III), (IV) (V), (VI), ou (VII), ou qualquer dos seus subgrupos, compreendendo a etapas de:

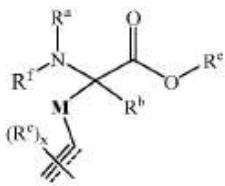
(i) fornecer um bis-aminoácido da fórmula:



(ii) fornecer um aminoácido da fórmula:



(iii) um aminoácido da fórmula:



onde K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, x, e $\overbrace{\hspace{1cm}}$ são como definidos acima;

(iv) fornecer pelo menos um amino ácido adicional; e

(v) acoplar os referidos aminoácidos de fórmulas (A), (B), (C) com pelo menos um aminoácido da etapa (iv) em condições adequadas para fornecer um polipeptídeo de fórmulas (I), (I-a), (Ib), ou (I-c); e

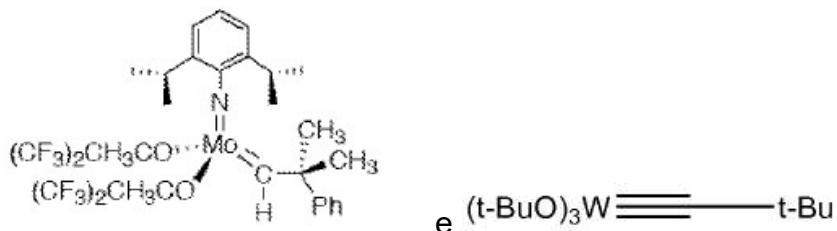
(v) tratar o polipeptídeo (v) com um catalisador.

[00215] Em certas modalidades, a reação da etapa (iv) dispõe de um reagente de acoplamento adequado, uma base adequada, um meio adequado, e/ou é conduzido a uma temperatura adequada.

[00216] Como será notado por aqueles usualmente versados na técnica, uma variedade de catalisadores pode ser utilizada na etapa (vi) do método acima. Seleção de um catalisador especial irá variar de acordo com as condições de reação utilizadas e os grupos funcionais presentes no peptídeo particular. Em certas modalidades, o catalisador da etapa (VI) é um catalisador de metátese de fechamento de anel (RCM). Em certas modalidades, o RCM é um catalisador de tungstênio (W), molibdênio (Mo), ou catalisador rutênio (Ru). Em certas modalidades, o catalisador RCM é um catalisador ruthenium. Adequados catalisadores RCM utilizáveis no método sintético acima incluem catalisadores que são como os descritos adiante, e conforme descrito em Grubbs et al, Ace. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; U. S. Pat. No. 5.811.515; Schrock et al. Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan et al. Tetrahedron Cartas (2005) 46:2577-2580; Fürstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121: 9453; e Chem. Eur. J. (2001) 7:5299; todo o conteúdo de cada um dos quais são aqui incorporadas por referência.

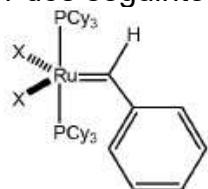
[00217] Em certas modalidades, o catalisador RCM é um catalisador de Schrock. Em certas modalidades, o catalisador de Schrock é selecionado a partir de

qualquer dos seguintes:



catalisador de Schrock

[00218] Em certas modalidades, o catalisador RCM é um catalisador de Grubbs. Em certas modalidades, o catalisador de Grubbs é selecionado a partir de qualquer dos seguintes:



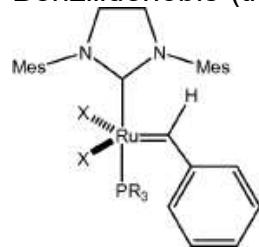
$X = Cl; Br; I$

$C_y =$ cicloexil

Benzilidenobis-(tricicloexilfosfino)-diclororutênio ($X=Cl$)

Benzilidenobis-(tricicloexilfosfino)-dibromorutênio ($X=Br$)

Benzilidenobis-(tricicloexilfosfino)-diiodorutênio ($X=I$);



$X=Cl; Br; I$

$R=cicloexil (C_y); fenil (P_h); benzil (B_n)$

1,3-bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(fenilmetíleno)(tricicloexil-fosfino)rutênio ($X=Cl$; $R=cicloexil$)

1,3-bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dibromo-(fenilmetíleno)(tricicloexil-fosfino)rutênio ($X=Br$; $R=cicloexil$)

1,3-bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)diido-(fenilmetíleno)(tricicloexil-

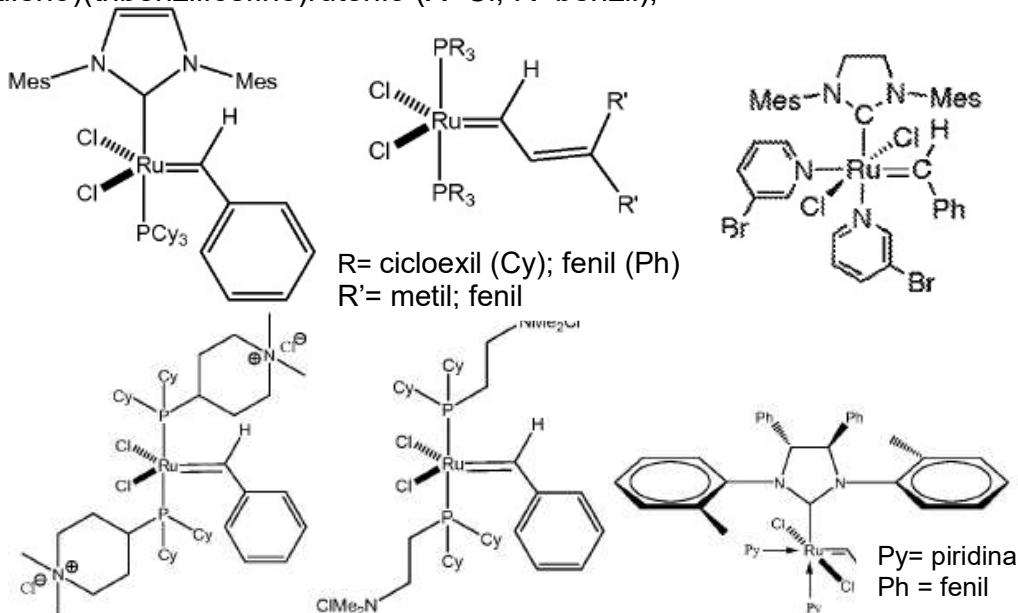
fosfino)rutênio ($X=I$; $R=cicloexil$)

1,3-bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-

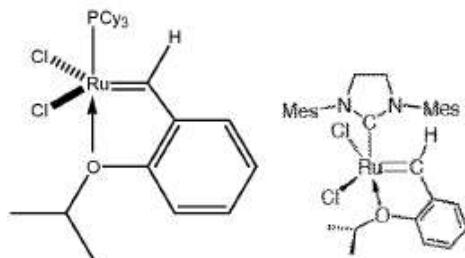
(fenilmetíleno)(trifenilfosfino)rutênio ($X=Cl$; $R=fenil$)

1,3-bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-

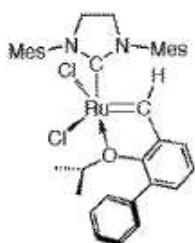
(fenilmetíleno)(tribenzilfosfino)rutênio ($X=Cl$; $R=benzil$);



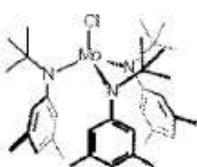
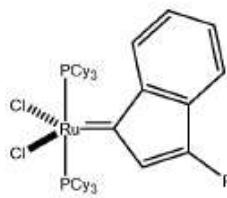
[00219] Em certas modalidades, o catalisador RCM é um catalisador de Grubbs-Hoveyda. Em certas modalidades, o catalisador de Grubbs-Hoveyda é selecionado a partir de qualquer dos seguintes:



[00220] Em certas modalidades, o catalisador RCM é selecionado a partir de qualquer dos seguintes:



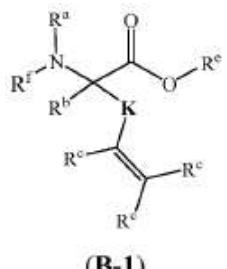
catalisador de Blechart



catalisador de Fürstner

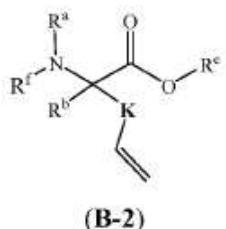
[00221] Também será apreciado, que, além de catalisadores RCM, outros reagentes capazes de promover a formação da ligação carbono-carbono também podem ser utilizados. Por exemplo, outras reações que podem ser utilizados, incluem, mas não estão limitadas às reações de acoplamento paládio, reações de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição, acoplamentos pinacol (terminal aldeídos), hidrozirconação (terminal alcinos), reações de adição nucleofílica e reações de acoplamento NHK (Nozaki-Hiyama-Kishi (Fürstner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 12349)). Assim, as apropriadas moléculas reativas são primeiramente incorporadas nos aminoácidos desejados ou aminoácidos não naturais, e em seguida o peptídeo é submetido às condições de reação para efetuar a “interligação” e a subsequente estabilização de uma desejada estrutura secundária.

[00222] Em certas modalidades, um composto de fórmula (B) tem a seguinte fórmula:



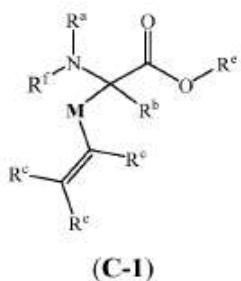
onde K, R^a, R^c, R^e, e R^f são como aqui definidos.

[00223] Em certas modalidades, um composto de fórmula (B) tem a seguinte fórmula:



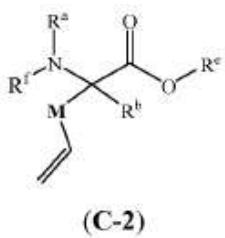
onde K, R^a, R^c, R^e, e R^f são como aqui definidos.

[00224] Em certas modalidades, um composto de fórmula (C) tem a seguinte fórmula:



na qual M, R^a, R^c, R^e, e R^f são como aqui definidos.

[00225] Em certas modalidades, um composto de fórmula (C) tem a seguinte fórmula:



na qual M, R^a, R^c, R^e, e R^f são como aqui definidos.

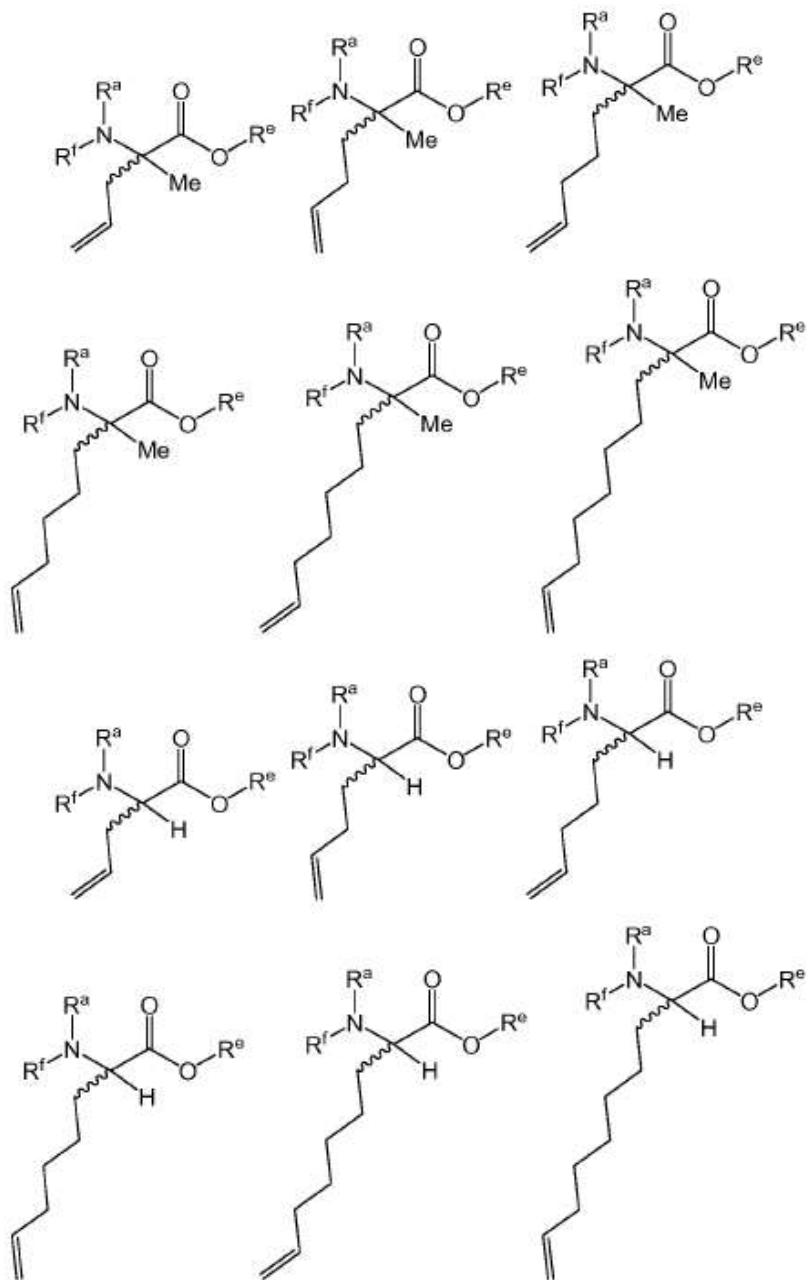
[00226] Representativos aminoácidos de fórmulas (B) e (C) (correspondendo a aminoácidos com uma cadeia lateral terminalmente insaturada) incluem, mas não estão limitados àqueles como descritos adiante, onde Ra, Rf e Re são como aqui

definidos. Em certas modalidades, Ra é hidrogênio, e Rf é -Boc ou -Fmoc. Em certas modalidades, tanto Ra e Rf são hidrogênio. Em certas modalidades, Re é hidrogênio.

[00227] Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (B) é um aminoácido R-configurado. Em certas modalidades, um aminoácido R-configurado de fórmula (B) é um D-aminoácido. Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (B) é um aminoácido S-configurado. Em certas modalidades, um aminoácido S-configurado de fórmula (B) é um L-aminoácido. Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (B) é racêmico. Em certas modalidades, os aminoácidos de fórmula (B) são uma mistura de aminoácidos D- e L-.

[00228] Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (C) é um aminoácido R-configurado. Em certas modalidades, um aminoácido R-configurado de fórmula (C) é um D-aminoácido. Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (C) é um aminoácido S-configurados. Em certas modalidades, um aminoácido S-configurado de fórmula (C) é um L-aminoácido. Em certas modalidades, um aminoácido de fórmula (C) é racêmico. Em certas modalidades, os aminoácidos de fórmula (C) são uma mistura de aminoácidos D- e L-.

[00229] Representativos ácidos aminados de fórmulas (B) e (C)



[00230] Em outro aspecto, a presente invenção fornece um método de síntese de um polipeptídeo inventivo compreende as etapas de:

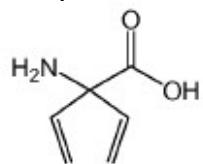
(1) fornecer um número selecionado de aminoácidos compreendendo (i) pelo menos dois aminoácidos, cada um com pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e (ii) a pelo menos um aminoácido α,α -disubstituído aminoácido constituído por duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insatura-

dos;

(2) acoplar o número selecionado de aminoácidos em conjunto para gerar um primeiro peptídeo e

(3) tratar o peptídeo primeiramente com um catalisador adequado para proporcionar um peptídeo interligado.

Em certas modalidades aminoácido divinila, como “um aminoácido α,α -disubstituído constituído por duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados” é expressamente excluído.



aminoácido divinila

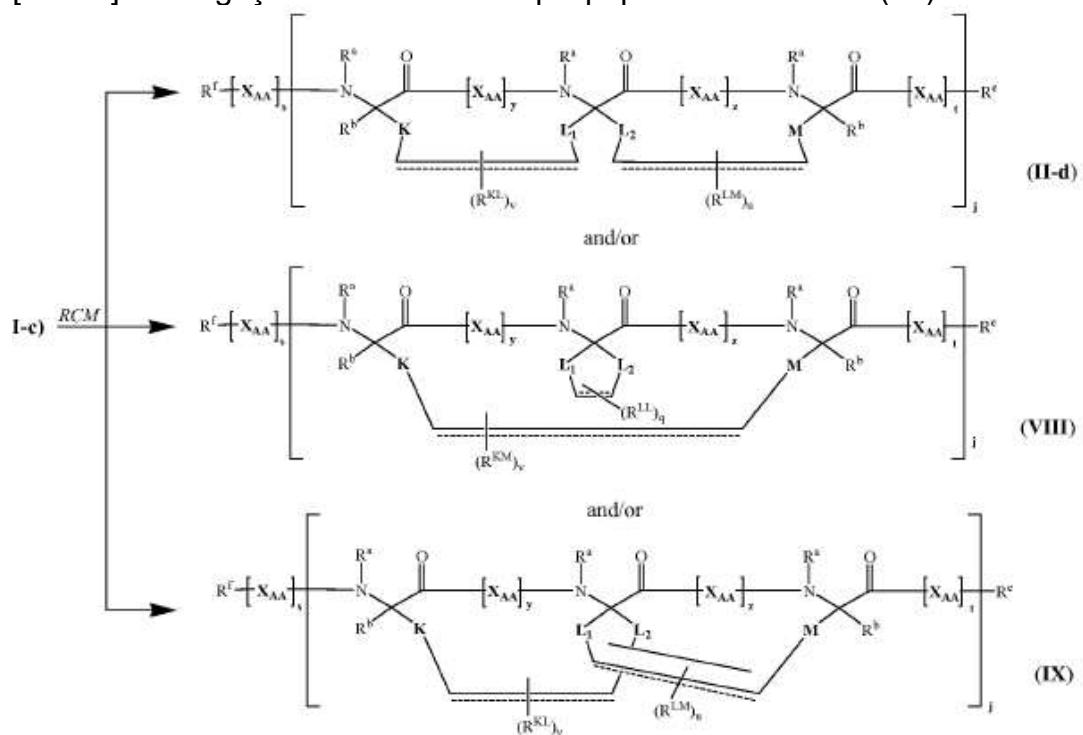
[00231] Em certas modalidades, cada cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado é reativo para metátese de fechamento do anel. Em certas modalidades, o catalisador adequado é um catalisador de metátese anel. Em certas modalidades, o anel de catalisador de metátese de fechamento pode gerar pelo menos duas ligações cruzadas anéis pelo método acima. Dependendo da natureza dos aminoácidos selecionados e a sua localização específica na cadeia peptídica, peptídeos interligados da presente invenção podem incluir, pelo menos, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, ligações cruzadas, e pode incluir um ou mais isômeros constitucionais/estruturais (isto é, compostos com o mesmo peso molecular, mas com conectividades diferentes). Por exemplo, como descrito no esquema seguinte, em certas modalidades, interligação “tandem” de um polipeptídeo de fórmula (I-c), como descrito acima e aqui, proporciona três possíveis produtos interligados aqui designado como (II-d), (VIII) e (IX), onde K, M, L1, L2, Ra, Rb, Rc, Re, Rf, XAA, RKL, RLL, RLM, s, t, j, p, y, z, u, q, e v, são as definidas neste documento.

[00232] Em certas modalidades, o método sintético acima gera um produto

interligado como um produto preferido. Conforme utilizado aqui um “produto preferido” refere-se a apresentar um isômero constitucional como um dos principais constituintes em uma mistura de isômeros. Em certas modalidades, um “produto preferido” refere-se a um isômero constitucional presente como um componente em pelo menos cerca de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95 %, 98%, ou 99%, de uma mistura de isômeros. Em certas modalidades, o produto preferido corresponde a um composto de fórmula (II-d).

[00233] Em certas modalidades, produtos de reação cruzada abrigados (por exemplo, fórmula (VIII)) ou sobrepostos (por exemplo, a fórmula (IX)) são produtos menores. Em certas modalidades, os produtos de reação cruzada abrigados (por exemplo, fórmula (VIII)) ou de sobreposição (por exemplo, fórmula (IX)) não são gerados a partir da reação.

[00234] “Interligação” tandem de um polipeptídeo de fórmula (I-c)



[00235] O método sintético acima pode ser modificado para incluir pelo menos três gramos de ligações cruzadas por:

(1) fornecer um número selecionado de aminoácidos naturais ou não natu-

rais, em que o referido número compreende: (i) pelo menos quatro aminoácidos, cada um com pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e (ii) pelo menos um aminoácido α,α -disubstituído aminoácido constituído por duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados;

(2) acoplar o número selecionado de aminoácidos em conjunto para gerar um primeiro peptídeo e

(3) tratar o primeiro peptídeo com um catalisador adequado.

Além disso, o método sintético acima pode ser modificado para incluir pelo menos três grampos de ligações cruzadas por:

(1) fornecer um número selecionado de aminoácidos naturais ou não naturais, em que o referido número compreende: (i) pelo menos dois aminoácidos, cada um com pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e (ii) pelo menos dois α,α -disubstituído aminoácidos, cada um constituído de duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados;

(2) acoplar o número selecionado de aminoácidos em conjunto para gerar um primeiro peptídeo e

(3) tratar o primeiro peptídeo com um catalisador adequado.

[00236] As modificações acima para o método de síntese são fornecidas apenas como exemplo, e não se destinam a limitar o âmbito ou a intenção da presente invenção. A presente invenção contempla todos e quaisquer tipos de modificações a fim de proporcionar, pelo menos, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, grampos reticulados no polipeptídeos acima descrito.

[00237] Os aminoácidos mencionados acima compreendendo uma a duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados são desse modo incorporados na cadeia polipeptídica, a fim de fornecer cadeias laterais proximais terminalmente insaturadas. Estes cadeias laterais proximais terminalmente insaturadas podem estar no mesmo plano, ou mesmo lado da cadeia polipeptídica como entre si,

em qualquer dada conformação do polipeptídeo. Quando do tratamento com um catalisador adequado, essas cadeias laterais proximais reagem entre si por meio do “grampeamento” para fornecer um polipeptídeo interligado, conformacionalmente estabilizado. Em certas modalidades, as cadeias laterais proximais terminalmente insaturadas estão dispostas tal que o “grampo” não interfere com a atividade biológica/terapêutica do polipeptídeo inventivo interligado.

Modificações sintéticas adicionais

[00238] Após a “interligação” de um polipeptídeo inventivo, como descrito acima, o método pode ainda compreender modificação(s) sintética(s) adicionais. Qualquer modificação química ou biológica pode ser feita. Em certas modalidades, tais modificações incluem a redução, oxidação e aditamentos nucleofílicos ou eletrofílicos a um grupo funcional (por exemplo, uma ligação dupla fornecida a partir de uma reação de metátese) da reticulação para fornecer um polipeptídeo sinteticamente interligado. Outras modificações podem incluir a conjugação de um polipeptídeo interligado, ou um polipeptídeo sinteticamente interligado, com um agente biologicamente ativo, na marcador ou agente de diagnóstico em qualquer parte da cadeia de suporte do polipeptídeo interligado, por exemplo, como no N-terminal do polipeptídeo interligado, o C-terminal do polipeptídeo interligado, em uma cadeia lateral aminoácido do polipeptídeo interligado, ou em um ou mais sítios modificados ou não modificados (isto é, a um grampo). Tal modificação pode ser útil para a aplicação do peptídeo ou do agente biologicamente ativo a uma célula, tecido, ou órgão. Tais modificações podem permitir o direcionamento para um determinado tipo de célula ou tecido.

[00239] Desse modo, em certas modalidades, o método sintético acima inclui ainda:

(vii) tratar o polipeptídeo da etapa (vi) com um agente devidamente reativo em condições adequadas para fornecer um polipeptídeo interligado sinteticamente

modificado.

[00240] Será notado por aqueles usualmente versados na técnica que uma grande variedade de reações, condições e “agentes adequadamente reativos” podem ser empregados para promover uma tal transformação, portanto, uma ampla variedade de reações, condições e agentes reativos são vislumbrados, ver de modo geral, March's Advanced Organic Chemistry: Reations, Mechanisms, and Structure, MB Smith e J. March Edition, 5, John Wiley & Sons, 2001; Advance Organic Chemistry, Part B: Reations and Synthesis, Carey e Sundberg, 3rd Edition, Plenum Press, Nova York, 1993; e Comprehensive Organic Transformations, RC Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, a totalidade de cada um dos quais fica aqui incorporados por referência. Representativos “agentes adequadamente reativos” pode ser qualquer agente reativo com uma ligação múltipla (por exemplo, uma ligação dupla ou tripla). Em certas modalidades, suitably agentes reativos são capazes de reagir com uma ligação dupla ou tripla ligação, por exemplo, através de uma hidrogenação, osmilação, hidroxilação (mono ou di-), aminação, halogenação, cicloadição (por exemplo, ciclopropanação, aziridinação, epoxidação), oxi-mercuração, e/ou uma reação hidroboronação, para fornecer uma funcionalizada ligação simples ou dupla ligação. Será notado por aqueles usualmente versados na técnica que tais transformações acima descritas irão introduzir funcionalidades compatíveis com as estruturas particulares estabilizadas e as desejadas interações biológicas; as funcionalidades incluem, mas não estão limitadas a, hidrogênio, alifáticos cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; acilas substituídas ou não substituídas; hidroxilas substituídas ou não substituídas; aminoácidos substituídos ou não substituídos; tiol substituídos ou não substituídos, halo, ciano, nitro, azido; imino; oxo e tioxo.

[00241] Em outro aspecto, em certas modalidades, o método acima inclui ainda

(vii) tratar o polipeptídeo da etapa (vi) com um agente adequadamente reativo para fornecer um polipeptídeo interligado sinteticamente modificado e

(viii) tratar o modificado polipeptídeo interligado da etapa (vii) com um agente biologicamente ativo para fornecer um modificado polipeptídeo interligado conjugado a um agente biologicamente ativo.

[00242] Além disso, em outro aspecto, em certas modalidades, o método acima inclui:

(vii) tratamento do peptídeo interligado da etapa (vi) com um agente biologicamente ativo para fornecer um peptídeo interligado conjugado a um agente biologicamente ativo.

[00243] Em outro aspecto, em certas modalidades, o método acima inclui ainda

(vii) tratamento do polipeptídeo da etapa (vi) com um reagente adequado para fornecer um polipeptídeo interligado sinteticamente modificado e

(viii) tratar o modificado polipeptídeo interligado da etapa (vii) com um agente de diagnóstico para fornecer um modificado polipeptídeo interligado conjugado a um agente de diagnóstico.

[00244] Além disso, em outro aspecto, em certas modalidades, o método acima inclui:

(vii) tratamento do peptídeo interligado da etapa (vi) com um agente de diagnóstico para fornecer um peptídeo interligado conjugado a um agente de diagnóstico.

[00245] A conjugação de um agente (por exemplo, um marcador, um agente de diagnóstico, um agente biologicamente ativo) ao polipeptídeo inventivo pode ser obtida em uma variedade de maneiras diferentes. O agente pode ser conjugado de

forma covalente, direta ou indireta ao polipeptídeo no local de grampeamento, ou ao N-terminal ou C-terminal da cadeia de polipeptídeo. Alternativamente, o agente pode ser conjugado covalentemente, direta ou indirectamente, ao polipeptídeo no local de grampeamento, ou ao N-terminal ou C-terminal da cadeia de polipeptídeo. Conjugação covalente indireta é por meio de uma ou mais ligações covalentes. Conjugação indireta não covalente é por meio de uma ou mais ligações covalentes. A conjugação também pode ser através de uma combinação de forças/ligações não-covalentes e covalentes. O agente também pode ser conjugado com um grupo de ligação covalente ou não covalente.

[00246] Qualquer ligação adequada, pode ser utilizada na conjugação de um agente biologicamente ativo e/ou do agente de diagnóstico ao polipeptídeo inventivo da presente invenção. Tais ações incluem ligações amida, ligações éster, ligações dissulfeto, ligações carbono-carbono, carbamatos, carbonatos, uréia, hidrazida, e assim por diante. Em algumas modalidades, a ligação é clivável em condições fisiológicas (por exemplo, enzimaticamente clivável, clivável com um pH alto ou baixo, com calor, luz, ultra-som, raio-x, etc.) No entanto, em algumas modalidades, a ligação é clivável.

Síntese Combinatorial das Novas Estruturas Estabilizadas

[00247] Será também notado por aqueles usualmente versados na técnica que o método sintético, conforme descrito acima também pode ser aplicado à síntese combinatorial dos polipeptídeos inventivos. Embora as técnicas de síntese combinatorial possam ser aplicadas em solução, é mais comum que as técnicas combinatoriais sejam executadas na fase sólida, utilizando técnicas de separação e junção. Durante o curso da síntese combinatorial, vários parâmetros podem ser variados, incluindo, mas não se limitando a colocação de aminoácidos com cadeias laterais terminalmente insaturadas, estereoquímica de aminoácidos, comprimento e funcionalidade da cadeia lateral terminalmente insaturada, e os resíduos aminoácidos

utilizados.

[00248] A presente invenção, em um aspecto, fornece métodos para a síntese de bibliotecas dos novos polipeptídeos inventiva, como descrito acima, compreendendo (1) fornecer uma coleção de aminoácidos resina ligados; (2) desproteger cada uma dos referidos aminoácidos resina ligados; (3) separar a referida coleta dos desprotegidos aminoácidos resina ligado na forma de n partes iguais, onde n representa o número de diferentes tipos de aminoácidos a ser acoplado; (4) acoplamento de cada um dos n tipos de aminoácidos ao desprotegido aminoácido; (5) combinar cada uma das n parcelas juntas, e (6) repetir os passos (2)-(5) até um polipeptídeo desejado ser obtido, em que pelo menos dois dos aminoácidos acoplados em qualquer das etapas acima inclui cada um pelo menos uma cadeia lateral aminoácido terminalmente insaturado, e pelo menos um aminoácido uma α,α-disubstituído é composto por duas cadeias laterais aminoácidos terminalmente insaturados. Depois de um polipeptídeo desejado ser sintetizada, o peptídeo resina ligado pode ser contatado com um catalisador para promover a “interligação”, ou pode primeiro ser clivado da resina, e então contactado com um catalisador para promover a “interligação”.

[00249] Será notado por aqueles usualmente versados na técnica que as bibliotecas de compostos que possuem estruturas secundárias estabilizadas podem ser ainda mais diversificadas em específicas frações funcionais após as desejadas estruturas estabilizadas serem formadas. Por exemplo, as funcionalidades aminoácidos livres ou latentes presentes nos reticuladores podem ser diversificadas. Em modalidades particularmente preferidas em ao menos um exemplo, a hidrofilicidade das estruturas estabilizadas pode ser podem ser diversificadas. Em modalidades particularmente preferidas, mas em um exemplo, a hidrofilicidade das estruturas estabilizado pode ser aumentada pela introdução de grupamentos hidroxila. Como será notado por aqueles usualmente versados na técnica, as reações diversificação serão

selecionadas para introduzir funcionalidades compatíveis com as estruturas particulares estabilizadas e as interações biológicas desejadas, e estas funcionalidades incluem, mas não estão limitadas a hidrogênio, alifáticos cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituídos ou não substituídos; heteroalifático cíclico ou acílico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ; arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída; acilas substituídas ou não substituídas; hidroxilas substituídas ou não substituídas; aminoácidos substituídos ou não substituídos; tiol substituídos ou não substituídos, halo, ciano, nitro, azido; imino; oxo e tioxo.

Métodos de utilização

[00250] A presente invenção fornece um método de tratar uma doença, distúrbio ou condição compreendendo a administração a um indivíduo com diagnóstico ou com susceptibilidade à doença, distúrbio ou condição, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um polipeptídeo inventivo, ou uma sua forma farmaceuticamente aceitável. Representativas doenças, transtornos ou condições que podem ser tratadas pela administração de um polipeptídeo inventivo compreendem distúrbios, ou condições proliferativas, neurológicas, imunológicas, endocrinológicas, cardiovascular, hematológicas e doenças inflamatórias, e condições caracterizadas por morte celular precoce ou indesejada.

[00251] Como aqui utilizadas uma doença, distúrbio ou condição proliferativa inclui, mas não está limitado a, câncer, doenças neoplásicas hematopoéticas, doença proliferativa da mama, doença proliferativa do pulmão, doenças proliferativas do cólon, distúrbios proliferativos do fígado, e distúrbios proliferativos do ovário.

[00252] Exemplos de tipos de câncer tratável pelo método acima incluem carcinoma, sarcoma, ou distúrbios metastático, câncer de mama, câncer de ovário, câncer de cólon, câncer de pulmão, fibrossarcoma, myosarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiosarcoma, endotheliosarco-

ma, Linfangiossarcoma, linfoangioendoteliossarcoma, Sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma, câncer gástrico, câncer de esôfago, câncer retal, câncer pancreático, câncer ovariano, câncer de próstata, câncer uterino, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pele, cérebro, células escamosas carcinoma, carcinoma de glândulas sebáceas, o carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogênico, carcinoma de células renais, hepatoma, carcinoma do ducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilms, o câncer do colo do útero, o câncer testicular, carcinoma do pulmão de pequenas células, carcinoma de pulmão não pequenas células de carcinoma da bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neurinoma do acústico, oligodendroliomas, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma ou sarcoma de Kaposi.

[00253] Exemplos de doenças neoplásicas hematopoéticas tratáveis pelo método acima inclui doenças que envolvem células hiperplásicas/neoplásicas de origem hematopoiética, por exemplo, decorrentes de linhagens mielóide, linfóide ou eritróide, ou de suas células precursoras. Em certas modalidades, as doenças surgem de leucemias agudas pouco diferenciadas, por exemplo, leucemia eritroblástica e leucemia megacarioblástica aguda. Adicionais distúrbios mieloides representativos incluem, mas não estão limitados a, leucemia promielóide aguda (APML), leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia mielóide crônica (LMC) (pesquisado em Vaickus, L. (1991) Crit Rev. em Oncol. / Hemtol . 11 :267-97); linfomas incluem, mas não estão limitados a leucemia linfoblástica aguda (LLA), que inclui todas as linhagem-B ALL e linhagem-T ALL, leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia prólinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (STM) e macroglobulinemia de Waldenström (WM). Formas complementares de linfomas malignos incluem, mas não estão limitados a linfomas não-Hodgkin e suas variantes, linfomas de células T periféricas, leu-

cemia/linfoma de células T adulto (ATL), linfoma cutâneo de células T (LCCT), leucemia linfocítica granular grande (LGF), doença de Hodgkin e doença de Reed-Sternberg.

[00254] Exemplos de doença proliferativa da mama tratáveis pelo método acima inclui hiperplasia epitelial, adenose esclerosante e papiloma de duto pequeno; tumores, por exemplo, tumores do estroma como fibroadenoma, tumor phyllodes, e os sarcomas e os tumores epiteliais como o papiloma de duto grande; carcinoma da mama, incluindo carcinoma *in situ* (não invasiva), que inclui o carcinoma ductal *in situ* (incluindo a doença de Paget) e carcinoma lobular *in situ* e carcinoma invasivo (infiltrante), incluindo mas não limitados a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular , carcinoma colóide (mucinoso) , carcinoma tubular, e carcinoma papilar invasivo, e diversas neoplasias malignas. Distúrbios na mama masculina incluem, mas não estão limitados a, ginecomastia e carcinoma.

[00255] Exemplos de distúrbios proliferativos do pulmão tratáveis pelo método acima incluem, mas não estão limitados a, carcinoma broncogênico, incluindo síndromes paraneoplásicas, carcinoma bronquíolo, tumores neuroendócrinos, como os carcinóides brônquicos, tumores diversos, e tumores metastáticos, patologias do pleura, derrames pleurais incluindo inflamatório, não-inflamatório derrame pleural, pneumotórax e tumores pleurais, incluindo tumores fibrosos solitários (fibroma pleural) e mesotelioma maligno.

[00256] Exemplos de distúrbios proliferativos do cólon tratados pelo método acima incluem, mas não estão limitados a, pólipos não-neoplásicos, adenomas, síndromes familiar, carcinogênese colo-retal, o carcinoma colorretal, e os tumores cinóides.

[00257] Exemplos de distúrbios proliferativos do fígado tratáveis pelo método acima incluem, mas não estão limitados a, hiperplasias nodulares, os adenomas e tumores malignos, incluindo carcinoma preliminar do fígado e tumores metastáticos.

[00258] Exemplos de distúrbios proliferativos do ovário tratáveis pelo método acima incluem, mas não estão limitados a, os tumores de ovário, tais como, tumores do epitélio coelomicos, tumores serosos, tumores mucinosos, tumores do endométrio, adenocarcinoma de células claras, cystadenofibroma, o tumor de Brenner, superfície de tumores epiteliais, tumores de células germinativas como teratomas maduros (benignos), teratomas monodermal, teratomas imaturos malignos, disgerminoma, tumor do seio endodermal, coriocarcinoma; tumores estromais do cordão sexual tais como, tumores de células da granulosa-theca, thecomafibromas, androblastomas, tumores de células colina e os tumores metastáticos como tumores Krukenberg.

[00259] Os polipeptídeos aqui descritos também podem ser usados para tratar, prevenir ou diagnosticar condições caracterizadas pela morte celular superativa ou pela morte celular devido a um insulto fisiológico, etc. Alguns exemplos das condições caracterizadas pela morte celular prematura ou indesejada são ou alternativamente indesejadas ou a excessiva proliferação celular inclui, mas não está limitada a condições hipocelular/hipoplástica, acelular/aplástica, ou hipercelular/hiperplástica. Alguns exemplos incluem distúrbios hematológicos que incluem, mas não estão limitados a anemia vanconi, anemia aplástica, talassemia, neutropenia congênita, mielodisplasia. Os polipeptídeos da invenção que atuam para diminuir a apoptose podem ser usados para tratar distúrbios associados com um nível indesejável de morte celular. Assim, os anti-apoptóticos peptídeos da invenção podem ser usados para tratar distúrbios como os que levam a morte celular associada à infecção viral, por exemplo, infecção associada com a infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV).

[00260] Uma grande variedade de doenças neurológicas caracterizam-se pela perda gradual de conjuntos específicos de neurônios, e os peptídeos anti-apoptóticos podem ser utilizados no tratamento destes distúrbios. Essas perturba-

ções incluem a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA) retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal, e várias formas de degeneração cerebelar. A perda dessas células em doenças não induz a uma resposta inflamatória, e apoptose parece ser o mecanismo de morte celular. Além disso, uma série de doenças hematológicas estão associados com uma diminuição da produção de células sanguíneas. Estes distúrbios incluem a anemia associada à doença crônica, anemia aplástica, neutropenia crônica, e as síndromes mielodisplásicas. Distúrbios da produção de células sanguíneas, como a síndrome mielodisplásica e algumas formas de anemia aplástica, estão associadas com o aumento da morte de células apoptóticas dentro da medula óssea. Esses distúrbios podem resultar da ativação de genes que promovem a apoptose, adquiriram deficiências nas células do estroma ou fatores de sobrevivência hematopoéticas, ou pelos efeitos diretos de toxinas e mediadores de respostas imunes. Duas doenças comuns associados à morte celular são infartos do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em ambos os transtornos, as células dentro da área central da isquemia, que é produzida em caso de perda aguda do fluxo sanguíneo, parecem morrer rapidamente como resultado de necrose. No entanto, fora da zona central isquêmico, as células morrem, durante um período mais prolongado e morfologicamente parecem morrer por apoptose. Os peptídeos anti-apoptóticos da invenção podem ser usados para tratar todos esses transtornos associados com a morte indesejável de células.

[00261] Alguns exemplos de distúrbios neurológicos que podem ser tratados com os polipeptídeos aqui descritos incluem mas não estão limitados a doença de Alzheimer, Síndrome de Down, Holandês tipo hereditário Hemorragia Cerebral hereditária tipo Dutch, Amiloidose, Amiloidose reativa, Nefropatia amilóide familiar com urticária e Surdez, Síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático; mieloma Macro-globulinemia-associado, polineuropatia amilóide familiar, cardiomiopatia amilóide familiar, amilóide cardíaco isolado, amiloidose senil sistêmica, Diabetes inicial adulta,

insulinoma, amiloide atrial isolado, carcinoma medular da tireoide, amiloidose familiar, hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, polineuropatia amiloidótica familiar, scrapie, doença de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann-Straussler Scheinker, encefalite Espongiforme Bovina, doença mediada por príons, Doença de Huntington, doença de Pick, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença de Parkinson, e doença de corpo de Lewy.

[00262] Alguns exemplos de distúrbios endocrinológicos que podem ser tratados com a polipeptídeos aqui descritos incluem mas não estão limitados a diabetes, hipotireoidismo, hipopituitarismo, hipoparatireoidismo, hipogonadismo, distúrbios de fertilidade, etc.

[00263] Alguns exemplos de distúrbios imunológicos que podem ser tratados com os polipeptídeos aqui descritos incluem mas não estão limitados a rejeição de órgãos transplantados, artrite, asma, lupus, DII, doença de Crohn, esclerose múltipla, diabetes, doenças enxerto contra hospedeiro, doenças auto-imunes, psoríase, artrite reumatóide, etc.

[00264] Exemplos de distúrbios cardiovasculares que podem ser tratados ou prevenidos com os polipeptídeos da invenção incluem, mas não estão limitados a, aterosclerose, infarto do miocárdio, derrame, trombose, aneurisma, insuficiência cardíaca, doença isquêmica do coração, angina pectoris, súbita morte cardíaca, doença cardíaca hipertensiva, não-doença dos vasos coronários, tais como arterioloesclerose, doença de pequenos vasos, nefropatia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, xantomas, asma, hipertensão, enfisema e doença pulmonar crônica, ou uma condição cardiovascular associado com procedimentos intervencionistas ("trauma vascular processual"), como a reestenose após angioplastia, colocação de uma derivação, stent, natural ou sintético, enxertos excisão, permanência do cateter, válvulas ou outros dispositivos implantáveis.

[00265] Os interligados peptídeos inventivos podem servir para tratar as do-

enças acima descritas, doenças, ou condições, mediante o rompimento das interações proteína nativa-proteína, proteína-ligante, e/ou proteína-receptor. Por exemplo, muitas interações biologicamente importantes proteína/proteína, tais como p53/MDM2 e Bcl-XI/Bak, são mediadas por uma proteína que doa uma hélice em uma fissura de seu parceiro aceitador do helicóide. A interação das proteínas p53 e MDM2 e mutações no geno p53 foram identificados em praticamente fração dos casos de câncer notificados (ver, Shair Chem. & Biol. 1997, 4, 791, todo o conteúdo do que são aqui incorporadas por referência). À medida que são impostas tensões sobre uma célula, p53 é acreditada orquestrar uma resposta que leva a qualquer um de parada do ciclo celular e reparação do DNA, ou da morte celular programada. Assim como as mutações no geno p53, que alteram a função da proteína p53 diretamente, p53 pode ser alterada por mudanças na MDM2. A proteína MDM2 tem se mostrado ligar à p53 e perturbar a ativação transcricional, mediante associação com o domínio de transativação de p53. Por exemplo, um peptídeo de 11 aminoácidos derivado do domínio transativação de p53 forma um alfa-helicóide anfipático de 2,5 voltas que se insere na fissura de MDM2.

[00266] Assim, em certas modalidades, um polipeptídeo inventivo é um polipeptídeo alfa helicoidal que é capaz de ligar firmemente a um receptor de dupla hélice e romper as interações proteína nativa/proteína. Estas estruturas podem ser rastreados por meio de técnicas de elevada capacidade para identificar peptídeos ótima pequena molécula. Em certas modalidades, um polipeptídeo inventivo é um alfa polipeptídeo p53 helicoidal capazes de se ligar à proteína MDM2 Xenopus. As estruturas romance que perturbam a interação MDM2 pode ser útil para muitas aplicações, incluindo, mas não se limitando a, o controle dos sarcomas de tecidos moles (que superexpressa MDM2, na presença de p53 do tipo selvagem). Estes cânceres podem ser realizadas em cheque com moléculas pequenas que MDM2 poderia interceptar, evitando a supressão de p53. Além disso, desreguladores pequenas moléculas

las de MDM2 interações p53 poderia ser utilizada como terapia adjuvante para ajudar a controlar e modular a extensão da apoptose dependente da p53 em resposta a quimioterapia convencional.

[00267] Em certas modalidades, o polipeptídeo inventivo é homólogo a um peptídeo alfa helicoidal conhecido. Em certas modalidades, o polipeptídeo inventivo, pelo menos, 80%, 85%, 90%, ou 95% homólogos para um conhecido peptídeo alfa helicoidal.

[00268] Além disso, os polipeptídeos inventivos podem ser úteis na área da ciência dos materiais. Por exemplo, moléculas como lipídios e outras moléculas poliméricas podem ser associadas ao frações peptídeo terminal e, assim, gerar biomateriais potencialmente importante.

[00269] Além das utilizações acima referidas, os polipeptídeos inventivos podem ser utilizados para estudos em Química Bioinorgânica ou em catálise, ou como um ligante para um metal de transição capaz de imitar um ambiente biológico importante, ou agindo em conjunto com um catalisador de metal de transição particular para o efeito de uma reação química desejada.

Composições Farmacêuticas

[00270] A presente invenção fornece composições farmacêuticas compreendendo um polipeptídeo inventivo interligado, ou uma sua forma farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Essas composições farmacêuticas, opcionalmente, podem incluir uma ou mais substâncias biologicamente ativas adicionais. De acordo com algumas modalidades, um método de administrar uma composição farmacêutica compreendendo as composições inventivas a um indivíduo que dela necessita é fornecido. Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas a seres humanos. Para efeitos da presente invenção, a frase “ingrediente ativo” geralmente se refere a um polipeptídeo inventivo, como aqui descrito.

[00271] Embora as descrições das composições farmacêuticas aqui fornecidas sejam principalmente direcionadas a composições farmacêuticas que são adequados para administração a seres humanos, será entendida por aqueles usualmente versados na técnica que tais composições são geralmente adequadas para a administração a animais de todos os tipos. Modificação da composição farmacêutica adequada para administração a seres humanos a fim de tornar as composições adequadas para a administração de vários animais é bem compreendida, e um usuamente qualificado farmacologista pode usualmente projetar e/ou realizar tal modificação com experimentação usual, se for o caso. Os indivíduos aos quais a administração de composições farmacêuticas da invenção é contemplada incluem, mas não estão limitados a, os seres humanos e/ou outros primatas, mamíferos, incluindo os mamíferos comercialmente relevantes, tais como bovinos, suínos, cavalos, ovelhas, gatos e/ou cães e/ou aves, incluindo aves comercialmente relevantes, tais como galinhas, patos, gansos, e/ou perus.

[00272] As formulações das composições farmacêuticas descritas neste documento podem ser preparadas por qualquer método conhecido ou futuramente desenvolvido na arte de farmacologia. Em geral, esses métodos de preparação, incluem a etapa de colocar o ingrediente ativo em associação com um veículo e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios e, em seguida, se necessário e/ou desejável, moldar e/ou embalar o produto desejado em uma dose unitária única ou multi-dose.

[00273] A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada e/ou comercializadas a granel, como uma dose unitária única, e/ou como uma pluralidade de doses unitárias únicas. Conforme utilizado aqui, uma "dose unitária" é a quantidade doscreta da composição que compreende uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo. A quantidade do ingrediente ativo é geralmente igual à dosagem do fármaco, que seria administrada a um indivíduo e/ou uma conveniente fração de uma dosagem tal como, por exemplo, fração ou um terço de uma tal dosa-

gem.

[00274] As quantidades relativas do ingrediente ativo, o veículo farmaceuticamente aceitável, e/ou quaisquer ingredientes adicionais em uma composição farmacêutica da invenção irão variar, dependendo da identidade, tamanho e/ou condição do indivíduo tratado e ainda dependendo da via pela qual a composição deve ser administrada. A título de exemplo, a composição pode compreender entre 0,1% e 100% (p/p) do ingrediente ativo.

[00275] As formulações farmacêuticas da presente invenção podem ainda incluir um excipiente farmaceuticamente aceitável, que, como utilizado aqui, inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, diluentes ou outros veículos líquidos, auxiliares de dispersão ou de suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes de espessamento ou agentes emulsificantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubrificantes e similares, como adequado à desejada forma de dosagem. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edição, AR Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006) revela diversos veículos utilizados na formulação de composições farmacêuticas e conhecidas técnicas para a preparação da mesma. A menos que qualquer veículo convencional seja incompatível com uma substância ou seus derivados, tais como pela produção de qualquer efeito biológico indesejável ou e outro modo interaja em um modo prejudicial com quaisquer outros componente(s) da composição farmacêutica, seu uso é contemplado estar inserido no escopo dessa invenção.

[00276] Em algumas modalidades, o excipiente farmaceuticamente aceitável, é pelo menos, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100% puro. Em algumas modalidades, o excipiente está aprovado para uso em seres humanos e para uso veterinário. Em algumas modalidades, o excipiente é aprovado pelo United States Food and Drug Administration. Em algumas modalidades, o excipiente é de grau farmacêutico. Em algumas modalidades, o excipiente cumpre as normas da United States Phar-

macopoeia (USP), a Farmacopéia Européia (EP), a British Pharmacopoeia, e/ou da Farmacopéia Internacional.

[00277] Excipientes farmaceuticamente aceitáveis, usados na fabricação de composições farmacêuticas incluem, mas não estão limitados a, diluentes inertes, agentes dispersantes e/ou de granulação, agentes de superfície e/ou emulsificantes, agentes de desintegração, agentes aglutinantes, conservantes, agentes de tampamento, agentes lubrificantes e/ou óleos. Excipientes podem, opcionalmente, ser incluídos nas formulações inventivas. Excipientes como a manteiga de cacau e ceras supositório, corantes, agentes de revestimento, edulcorantes, flavorizantes, e agentes perfumantes podem estar presentes na composição, de acordo com o critério do formulador.

[00278] Diluentes representativos incluem, mas não estão limitados a, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato bicálcico, sulfato de cálcio, fosfato de cálcio, lactose, fosfato de sódio, sacarose, celulose, celulose, cauim, manitol, sorbitol, inositol, cloreto de sódio, amido anidro, amido de milho, açúcar em pó, etc, e suas combinações.

[00279] Representativos agentes de granulação e/ou de dispersão incluem, mas não estão limitados a, fécula de batata, amido de milho, amido de tapioca, amido glicolato de sódio, argila, ácido algínico, goma de guar, polpa cítrica, ágar, bentonita, celulose e produtos de madeira, esponja natural, resinas de troca catiônica, carbonato de cálcio, silicatos, carbonato de sódio, reticulado polivinilpirrolidona) (crospovidona), amido de carboximetil sódio (amido glicolato de sódio), carboximetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio reticulada (croscarmelose), metilcelulose, amido pregelatinizado (amido 1500), amido microcristalino, amido insolúvel em água, carboximetilcelulose de cálcio, alumínio silicato de magnésio (Veegum), lauril sulfato de sódio, compostos de amônio quaternário, etc, e suas combinações.

[00280] Representativos agentes ativos de superfície e/ou emulsificantes in-

cluem, mas não estão limitados a, por exemplo, emulsificantes naturais (por exemplo, acácia, agar, ácido algínico, alginato de sódio, tragacanto, chondrux, colesterol, xantana, pectina, gelatina, gema de ovo, caseína, gordura de lã, colesterol, cera, e lecitina), argilas coloidais, (por exemplo, bentonita [silicato de alumínio] e Veegum [alumino-silicato de magnésio]), derivados aminoácidos de cadeia longa, álcoois de alto peso molecular, (por exemplo, álcool estearílico, álcool cetílico, álcool olefílico, monoestearato triacetina, etilenoglicol diestearato, monoestearato de glicerila e monoestearato de propilenoglicol, álcool polivinílico), carbomeros (por exemplo, carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico, e polímero carboxivinílico), carragena, derivados de celulose, por exemplo (carboximetilcelulose de sódio, celulose pó, hidroximetil celulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, metilcelulose), ésteres sorbitano ésteres de ácidos graxos, por exemplo (Monolaurato de polioxietileno sorbitano [Tween 20], polioxietileno sorbitano [Tween 60], monooleato de polioxietileno sorbitan [Tween 80], monopalmitato de sorbitano [Span 40], monoestearato de sorbitano [Span 60], triestearato de sorbitano [Span 65], monooleato de glicerila, monooleato de sorbitano [Span 80]), ésteres de polioxietileno (por exemplo, Monoestearato de polioxietileno [MYRJ 45], polioxietileno hidrogenado óleo de rícino, óleo de rícino polietoxilado, estearato polioximetileno e Solutol), ésteres sacarose de ácidos graxos, ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos (por exemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno, (por exemplo, lauril éter de polioxietileno [Brij 30]), poli (vinil-pirrolidona), Monolaurato de dietileno glicol, oleato de trietanolamina, oleato de sódio, oleato de potássio, oleato de etila, ácido oléico, laurato de etila, lauril sulfato de sódio, Pluronic F 68, poloxamer 188, cetrimônio brometo, cloreto de cetilpiridínio, cloreto, docusato sódico, etc e/ou combinações desses mencionados.

[00281] Representativos agentes aglutinantes incluem, mas não estão limitados a, fécula (amido de milho por exemplo, amido e colar), gelatina, açúcares (por

exemplo, sacarose, glicose, dextrose, dextrinas, melaço, lactose, lactitol, manitol); gomas naturais e sintéticas (por exemplo, acácia, alginato de sódio, extrato de musgo irlandês, goma Panwar, goma ghatti, mucilagem de cascas IsaPol, carboximetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, celulose microcristalina, acetato de celulose, polivinilpirrolidona), alumínio silicato de magnésio (Veegum), e arabogalactana de lariço); alginatos, óxido de polietileno, polietileno glicol, sais de cálcio inorgânicos ácidos; silícico; polimercacrilatos; ceras, água; álcool, etc, e suas combinações.

[00282] Conservantes representativos podem incluir anti-oxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, antifúngicos conservantes, conservantes álcool, conservantes ácidos, e outros conservantes. Representativos antioxidantes incluem, mas não estão limitados a, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato acorbyl, butilhidroxianisol, butil-hidroxitolueno, monotioglicerol, metabissulfito de potásio, ácido propiônico, galato de propilo, ascorbato de sódio, bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio e sulfito de sódio. Representativos quelantes incluem o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), ácido cítrico, edetato dissódico, edetato dipotássico, ácido etilenodiaminotetracético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sódio, ácido tartárico, e edetato trissódico. Representativos conservantes antimicrobianos incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcónio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, bronopol, cetrimida, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, creolina, álcool etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, álcool feniletílico, nitrato Fenilmercuric, propilenoglicol, e timerosal. Conservantes Representativos antifúngicos incluem, mas não estão limitados a, paraben butílico, paraben metílico, paraben etílico, propilparabeno, ácido benzólico, ácido hidroxibenzólico, benzoato de potássio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, propionato de sódio e ácido sórbico. Representativos conservantes álcool incluem, mas não estão limitados a, etanol, polietileno glicol, fenol, compostos

fenólicos, bisfenol A, clorobutanol, hidroxibenzoato e álcool feniletil. Representativos conservantes ácidos incluem, mas não estão limitados a, vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido desidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico e ácido fítico. Outros conservantes incluem, mas não estão limitados a, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato deteroxime, cetrimida, hidroxianisol (BHA), butil hidroxitoluenado (BHT), etilenodiamina, lauril sulfato de sódio (SLS), lauril éter sulfato de sódio (SLES), bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de potássio, metabissulfito de potássio, Glydant Plus, Fenonip, metilparabeno, Germall 115, GERMABEN II, NEOLONA, Kathon e Euxyl. Em certas modalidades, o conservante é um anti-oxidante. Em outras modalidades, o conservante é um agente quelante.

[00283] Representativos agentes de tamponamento incluem, mas não estão limitados a, soluções tampão citrato, soluções tampão acetato, soluções tampão de fosfato, cloreto de amônio, carbonato de cálcio, cloreto de cálcio, citrato de cálcio, cálcio glubionato, gluceptato cálcio, gluconato de cálcio, ácido D-glucônico, glicero-fosfato de cálcio lactato de cálcio, ácido propanóico, cálcio levulinato, pentanóico, fosfato de cálcio, ácido fosfórico, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de cálcio, acetato de potássio, cloreto de potássio, gluconato de potássio, misturas de potássio, fosfato de potássio dibásico de potássio monobásico fosfato, potássio misturas de fosfato, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de sódio, citrato de sódio, lactato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, misturas de fosfato de sódio, trometamina, hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio, ácido algínico, água apirogênica, isotônicos salina, solução de Ringer com álcool etílico, etc, e suas combinações.

[00284] Representativos agentes lubrificantes incluem, mas não estão limitados a, estearato de magnésio, estearato de cálcio, ácido esteárico, sílica, talco, malte, behanato de glicerina, óleos vegetais hidrogenados, polietileno glicol, benzoato

de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, leucina, lauril sulfato de magnésio, lauril sulfato de sódio, etc, e suas combinações.

[00285] óleos representativos incluem, mas não estão limitados a, amêndoas, alperce, abacate, babaçu, bergamota, sementes groselha negra, borragem, cade, camomila, canola, cominho, cera de carnaúba, mamona, canela, manteiga de cacau, coco, bacalhau fígado, café, milho, caroço de algodão, ema, eucalipto, prímula, peixe, linhaça, geraniol, cabaça, sementes de uva, avelã, hissopo, isopropílico miristato de jojoba, porca kukui, lavanda, lavanda, limão, litsea cubeba, porca mAcademia, malva, sementes de manga, semente meadowfoam, martas, noz moscada, azeite, laranja, vidro laranja, palma, dendê, semente de pêssego, amendoim, semente de papoula, sementes de abóbora, canola, farelo de arroz, alecrim, açafrão, sândalo, sasquana, salgados, espinheiro mar, gergelim, manteiga de karité, silicona, soja, girassol, tea tree, cardo, Tsubaki, vetiver, noz, e óleos de gérmen de trigo. Óleos representativos incluem, mas não estão limitados a, butil triglicérides, estearato caprílico, triglicerídeos cáprico, Ciclometricona, sebacato etílico, dimeticona 360, miristato de isopropila, óleo mineral, octildodecanol, álcool oleílico, óleo de silicona, e suas combinações.

[00286] Formas líquidas de dosagem para administração oral e parenteral incluem, mas não estão limitados a, farmaceuticamente aceitáveis, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além dos ingredientes ativos, as formas líquidas de dosagem podem conter diluentes inertes comumente usados na arte, como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsifiers como o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, benzil álcool, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, de algodão, amendoim, milho, germe, azeite, mamona, gergelim e óleo), glicerol, álcool tetrahidrofurfúlico, polietileno glicol e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e suas misturas. Além de diluentes inertes, as

composições orais podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, emulsionantes e agentes de suspensão, edulcorantes, flavorizantes, e agentes de perfumar. Em certas modalidades para a administração parenteral, os conjugados da invenção são misturados com agentes de solubilização como Cremophor, álcoois, óleos, azeites modificados, glicóis, polissorbatos, ciclodextrinas, polímeros e suas combinações.

[00287] Preparações injetáveis, por exemplo, suspensão aquosa injetável estéril ou oleaginosa podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando adequados agentes dispersantes ou agentes umectantes e agentes de suspensão. A preparação estéril injetável pode ser uma solução estéril injetável, suspensão ou emulsão em um solvente tóxico parenteral aceitável ou solvente, por exemplo, como uma solução de 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitável e solventes que podem ser utilizados são água, solução de Ringer, USP e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreos são convencionalmente utilizados como solvente ou meio de suspensão. Para esse efeito, qualquer óleo brando fixo pode ser aplicado, incluindo sintética mono ou diglicerídeos. Além disso, os ácidos graxos como o ácido oléico são utilizados na preparação de injetáveis.

[00288] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção bacteriana, ou pela incorporação de agentes esterilizantes em forma de composições sólidas estéreis, que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio estéril injetável antes da usar.

[00289] A fim de prolongar o efeito de uma droga, geralmente é desejável diminuir a absorção da droga da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser conseguido através da utilização de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo, com baixa solubilidade em água. A taxa de absorção da droga, então depende da sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma

droga administrada de modo parenteral é conseguido mediante dissolver ou suspender a droga em um veículo oleoso.

[00290] Composições para a administração retal ou vaginal normalmente são supositórios que podem ser preparados pela mistura de conjugados da presente invenção, com adequados excipientes ou veículos não irritantes, tais como a manteiga de cacau, polietilenoglicol ou de uma cera de supositório que são sólidas a temperatura ambiente, mas líquidas à temperatura do corpo e, portanto, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam o ingrediente ativo.

[00291] Formas farmacêuticas sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e granulados. Em tais formas farmacêuticas sólidas, o ingrediente ativo é misturado com pelo menos um inerte, excipiente farmaceuticamente aceitável ou veículo, como o citrato de sódio ou fosfato bicálcico e/ou a) cargas ou diluentes como o amido, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico, b) ligantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginato, gelatina, polivinil-pirrolidinona, sacarose e acácia, c), umectantes, como o glicerol, d) os agentes de desintegração, como ágar ácido, carbonato de cálcio, amido de batata ou de tapioca, algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardar a solução, como parafina, f) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário, g) agentes umectantes como, por exemplo, álcool cetílico e absorventes monoestearato de glicerol, h), tais como caulim e bentonita, e i) lubrificantes, tais como o estearato de cálcio talco, estearato de magnésio, polietileno glicol sólido, lauril sulfato de sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e comprimidos, a dosagem pode incluir agentes de tamponamento.

[00292] Composições sólidas de um tipo similar podem ser empregadas como cargas em cápsulas de gelatina dura e mole preenchidas utilizando tais excipientes como lactose ou açúcar do leite bem como polietileno glicóis de alto peso molecular e semelhantes. As formas farmacêuticas sólidas de comprimidos, drágeas,

cápsulas, comprimidos e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas como revestimentos entéricos e outros revestimentos conhecidos na arte formulação farmacêutica. Eles podem incluir, opcionalmente, agentes de opacificação, e podem ser de uma composição que eles liberam apenas o ingrediente ativo(s), ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de incorporação de composições que podem ser usados incluem substâncias poliméricas e ceras. Composições sólidas do mesmo tipo podem ser empregadas como reforços em cápsulas de gelatina moles e duras preenchidas com excipientes como a lactose ou açúcar do leite, bem como glicóis poletíleno alto peso molecular e similares.

[00293] Os ingredientes ativos podem ser em forma de micro-encapsulado com um ou mais excipientes conforme citado acima. As formas farmacêuticas sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, comprimidos e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas, tais como revestimentos entéricos, revestimentos de controle de liberação e outros revestimentos bem conhecidos na arte formulação farmacêutica. Em tais formas farmacêuticas sólidas o ingrediente ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte, como a sacarose, lactose ou amido. Essas formas de dosagem pode incluir, como a prática é normal, outras substâncias que não diluentes inertes, por exemplo, de comprimidos de lubrificantes e outros auxiliares de comprimidos de celulose como um estearato de magnésio e microcristalina. No caso de cápsulas, comprimidos e comprimidos, a dosagem pode incluir agentes de tamponamento. Eles podem incluir, opcionalmente, agentes de opacificação, pode ser de uma composição que eles liberam o ingrediente ativo (s) apenas, ou preferencialmente, em uma determinada parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de incorporação de composições que podem ser usados incluem substâncias poliméricas e ceras.

[00294] Formas farmacêuticas de dosagem para administração tópica e/ou

transdérmica de um conjugado desta invenção podem incluir pomadas, pastas, creme, loções, géis, pós, soluções, sprays, solventes e/ou correções. Geralmente, o componente ativo é misturado em condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e/ou quaisquer conservantes necessários e/ou intermediários que possam ser necessários. Além disso, a presente invenção contempla o uso de adesivos transdérmicos, que muitas vezes têm a vantagem de proporcionar a entrega controlada de um ingrediente ativo para o corpo. Essas formas de dosagem pode ser preparado, por exemplo, pela dissolução e/ou dispensação do ingrediente ativo no meio adequado. Em alternativa ou adicionalmente, a taxa pode ser controlada mediante prover uma membrana de controle da taxa e/ou mediante dispensar o ingrediente ativo em uma matriz polimérica e/ou gel.

[00295] Dispositivos adequados para utilização na entrega de composições farmacêuticas intradérmicas aqui descritas incluem dispositivos com agulhas curtas como as descritas nas Patentes U.S. Nos. 4.886.499, 5.190.521, 5.328.483, 5.527.288, 4.270.537, 5.015.235, 5.141.496 e 5.417.662. Composições intradérmicas podem ser administradas por meio de dispositivos que limitam o comprimento de penetração efetiva de uma agulha na pele, tais como os descritos na publicação PCT WO 99/34850 e equivalentes funcionais da mesma. Dispositivos de injeção de jato que produzem vacinas líquidas para a derme através de um injetor de jato de líquido e/ou através de uma agulha que perfura o estrato córneo e produz um jato que atinge a derme são adequados. Dispositivos de injeção de jato são descritos, por exemplo, nas Patentes U.S. Nos. 5.480.381, 5.599.302, 5.334.144, 5.993.412, 5.649.912, 5.569.189, 5.704.911, 5.383.851, 5.893.397, 5.466.220, 5.339.163, 5.312.335, 5.503.627, 5.064.413, 5.520.639, 4.596.556, 4.790.824, 4.941.880, 4.940.460; e publicações PCT WO 97/37705 e WO 97/13537. Dispositivos balísticos de entrega pó/partícula que utilizam gás comprimido para acelerar vacina em forma de pó através das camadas exteriores da pele são adequados. Em

alternativa ou adicionalmente, seringas convencionais podem ser utilizadas no clássico método Mantoux de administração intradérmica.

[00296] Formulações adequadas para a administração tópica incluem, mas não estão limitados a, preparações líquidas e/ou semi líquidas, como ungüentos, loções, emulsões óleo em água e/ou água em óleo, tais como cremes, pomadas e/ou pastas, e/ou soluções e/ou suspensões. Formulações administráveis topicamente podem compreender, por exemplo, entre cerca de 1% para cerca de 10% (p/p) ingrediente ativo, embora a concentração do ingrediente ativo possa ser tão elevada quanto o limite de solubilidade do ingrediente ativo no solvente. Formulações para administração tópica pode ainda incluir um ou mais dos ingredientes adicionais descritos neste documento.

[00297] A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalado, e/ou comercializadas em uma formulação adequada para administração pulmonar através da cavidade bucal. Tal formulação pode incluir partículas secas que compreendem o ingrediente ativo e que têm um diâmetro na faixa de 0,5 a cerca de 7 nanômetros ou a partir de cerca de 1 a cerca de 6 nanômetros. Essas composições são convenientemente na forma de pó seco para a administração através de um dispositivo que contém um reservatório de pó seco para que um fluxo de combustível pode ser direcionado para dispersar o pó e/ou utilizar um recipiente de dispensação auto propulsor de solvente/pó tal como um dispositivo compreendendo o ingrediente ativo dissolvido e/ou suspenso em um propelente de baixo ponto de ebulição em um recipiente vedado. Essas partículas de pó compreendem partículas em que pelo menos 98% das partículas em peso têm um diâmetro superior a 0,5 nanômetros e pelo menos 95% do número de partículas por ter um diâmetro inferior a 7 nanômetros. Alternativamente, pelo menos, 95% das partículas em peso têm um diâmetro superior a 1 nanômetro, e pelo menos 90% do número de partículas tem um diâmetro inferior a 6 nanômetros. Composições de pó seco podem incluir um

diluente sólido em pó fino, tal como açúcar e são convenientemente apresentadas de uma forma de dose unitária.

[00298] Propelentes de baixo ponto de ebulação incluem geralmente propelentes líquidos com um ponto de ebulação abaixo de 18 °C à pressão atmosférica. Geralmente, o propulsor pode constituir de 50 a 99,9% (p/p), da composição, e o ingrediente ativo pode constituir de 0,1-20% (p/p) da composição. O propulsor pode ainda incluir ingredientes adicionais como um líquido não-iônico e/ou sólidos de tensativo aniónico e/ou um diluente sólido (que pode ter um tamanho de partícula de mesma ordem que as partículas que compreendem o ingrediente ativo).

[00299] As composições farmacêuticas da invenção formuladas para administração pulmonar podem fornecer o ingrediente ativo na forma de gotículas de uma solução e/ou suspensão. Tais formulações podem ser preparadas, embaladas e/ou comercializadas como soluções aquosas e/ou alcoólicas diluídas e/ou suspensões, opcionalmente estéreis, compreendendo o ingrediente ativo, e podem ser convenientemente administradas utilizando qualquer dispositivo de nebulização e/ou atomização. Tais formulações podem ainda incluir um ou mais ingredientes adicionais, incluindo mas não limitados a, um agente aromatizante, como sacarina sódica, um óleo volátil, um agente tampão, um agente ativo de superfície, e/ou um conservante como metildroxibenzoato. As gotículas fornecidas por esta via de administração pode ter um diâmetro médio na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 200 nanômetros.

[00300] As formulações aqui descritas como sendo úteis para administração pulmonar são úteis para a aplicação intranasal de uma composição farmacêutica da invenção. Outra formulação adequada para a administração intranasal é um pó grosso que compreende o ingrediente ativo e possuindo um tamanho médio de partícula de cerca de 0,2 a 500 micrômetros. Tal formulação é administrada na forma em que é tomado rapé, isto é, realizado por inalação rápida através da passagem nasal a partir de um recipiente do pó mantido próximo das narinas.

[00301] Formulações adequadas para a administração nasal podem, por exemplo, compreendem entre cerca de apenas 0,1% (p/p) e até 100% (p/p) do ingrediente ativo, e podem incluir um ou mais dos ingredientes adicionais descritos neste documento. A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada e/ou comercializada em uma formulação adequada para administração oral. Tais formulações podem, por exemplo, seja na forma de comprimidos e/ou pastilhas produzidas usando métodos convencionais e podem, por exemplo, utilizar de 0,1 a 20% (p/p) de ingrediente ativo, o equilíbrio compreendendo uma composição dissolível e/ou degradável e, opcionalmente, um ou mais dos ingredientes adicionais aqui descritos. Alternativamente, formulações apropriadas para administração oral podem incluir um pó e/ou um aerossol e/ou solução atomizada e/ou suspensão compreendendo o ingrediente ativo. Tais formulações em pó, e/ou em aerossol, quando dispersas, podem ter um tamanho médio de partícula e/ou de gotícula na faixa de a partir de cerca de 0,1 até cerca de 200 nanometros, e pode ainda incluir um ou mais dos ingredientes adicionais descritos neste documento.

[00302] A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, embalada e/ou comercializada em uma formulação adequada para a administração oftálmica. Tais formulações podem ser, por exemplo, na forma de colírio, incluindo, por exemplo, uma solução e/ou suspensão a 0,1/1,0% (p/p) do ingrediente ativo em uma veículo líquido qquoso ou oleoso. Essas gotas podem ainda incluir agentes tampões, sais e/ou um ou mais dos ingredientes adicionais descritos neste documento. Outras formulações administráveis de forma oftálmica que são úteis incluem aquelas que compreendem o ingrediente ativo na forma microcristalina e/ou em uma preparação lipossoma. Gotas auriculares e/ou gotas oculares são contempladas como inseridas no âmbito de aplicação desta invenção.

[00303] Considerações gerais para a formulação e/ou fabricação de produtos farmacêuticos podem ser encontrados, por exemplo, em Remington: The Science

and Practice of Pharmacy 21 ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[00304] Administração

[00305] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica inventiva é aplicada a um paciente e/ou organismo antes de, em simultâneo com, e/ou após o diagnóstico de uma doença, distúrbio, e/ou condição. Em algumas modalidades, uma quantidade terapêutica de uma composição inventiva é aplicada a um paciente e/ou organismo antes de, em simultâneo com, e/ou após o início dos sintomas de uma doença, distúrbio, e/ou condição. Em algumas modalidades, a quantidade de conjugado inventivo é suficiente para tratar, aliviar, amenizar, aliviar, o atraso do início, inibir a progressão, reduzir a gravidade dos e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características da doença, distúrbio, e/ou condição.

[00306] As composições, de acordo com o método da presente invenção, podem ser administradas com qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para o tratamento. A quantidade exata necessária vai variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e estado geral do indivíduo, a gravidade da infecção, a composição em particular, o seu modo de administração, o seu modo de atividade, e assim por diante. As composições da invenção são tipicamente formuladas de forma dose unitária para a facilidade de administração e uniformidade dos dosagem. Será entendido, porém, que o uso diário total das composições da presente invenção será decidido pelo médico assistente no âmbito do julgamento médico de som. A dose terapêutica específica eficaz para qualquer indivíduo em particular ou organismo dependerá de diversos fatores, incluindo a doença a ser tratada e da gravidade da doença, a atividade do ingrediente ativo específico empregado, a composição específica empregada, a idade, peso corporal estado geral de saúde, sexo e dieta do indivíduo, o tempo de administração, via de administração e taxa de excreção do ingrediente ativo específico empregado, da duração do tratamento; drogas

usadas em combinação ou coincidente com o ingrediente ativo específico empregado; e como fatores bem conhecidos nas artes médicas.

[00307] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por qualquer via. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas da presente invenção são administradas através de uma variedade de rotas, inclusive oral, intravenosa, intramuscular, arterial, intramedular, intratecal, subcutânea, intraventricular, transdérmica interdermal, retal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, pomadas, cremes e/ou gotas), mucosa nasal, bucal, enteral, sublingual; por instilação intratraqueal, instilação brônquica e/ou inalação; e/ou como um spray bucal, spray nasal, e/ou aerossóis. Especificamente as vias contempladas são injeção sistêmica intravenosa, administração regional através do sangue e/ou fornecimento de linfa, e/ou administração direta a um local afetado. Em geral, a rota de administração mais adequada dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a natureza do agente (por exemplo, a sua estabilidade no ambiente do trato gastrintestinal), a condição do indivíduo (por exemplo, se o indivíduo é capaz de tolerar administração oral), etc. Atualmente, a rota oral e/ou spray nasal e/ou rota de aerosol é mais comumente usada para fornecer agentes terapêuticos diretamente para os pulmões e/ou o sistema respiratório. No entanto, a invenção engloba a entrega da composição inventiva farmacêutica por qualquer via apropriada levando em consideração prováveis avanços nas ciências de aplicação da droga.

[00308] Em certas modalidades, os conjugados da invenção podem ser administrados em doses suficientes para aplicar de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg, de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, ou de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes por dia, para obter o efeito terapêutico desejado. A dose desejada, pode ser

entregue três vezes por dia, duas vezes por dia, uma vez por dia, em dias alternados, a cada três dias, cada semana, cada duas semanas, a cada três semanas, ou a cada quatro semanas. Em certas modalidades, a dose desejada pode ser entregue com as administrações múltiplas (por exemplo, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, catorze, ou mais administrações).

[00309] Em algumas modalidades, a presente invenção engloba “coquetéis terapêuticos”, compreendendo polipeptídeos inventiva. Em algumas modalidades, o polipeptídeo inventivo compreende uma única espécie que pode se ligar a vários destinos. Em algumas modalidades, diferentes polipeptídeos inventivos compreendem diferentes espécies de frações direcionadas a alvo, e todas as diferentes espécies de frações direcionadas a alvo podem se ligar a diferentes alvos. Em algumas modalidades, diferentes polipeptídeos inventivos compreendem diferentes espécies de frações direcionadas a alvo, e todas as diferentes espécies de frações direcionadas a alvo podem se ligar a diferentes alvos. Em algumas modalidades, talos alvos diferentes podem estar associados com o mesmo tipo de célula. Em algumas modalidades, talos alvos diferentes podem estar associados a diferentes tipos de células.

[00310] Será notado que os polipeptídeos inventivos e as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser utilizados em terapias de combinação. A combinação particular de terapias (terapêuticas ou procedimentos) para emprego em regime de associação terá em conta a compatibilidade terapêutica desejada e/ou procedimentos e o efeito terapêutico desejado a ser alcançado. Será apreciado que as terapias empregadas podem alcançar um efeito desejado para o mesmo propósito (por exemplo, um conjugado inventivo útil na deteção de tumores podem ser administrado concomitantemente com outro agente útil na deteção de tumores), ou podem ter efeitos diferentes (por exemplo, controle de eventuais efeitos adversos).

[00311] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser

administrados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Por “em combinação com”, não se pretende dar a entender que os agentes devem ser administrados ao mesmo tempo e/ou formulados para aplicação em conjunto, embora estes métodos de aplicação estejam inseridos no escopo da invenção. As composições podem ser administradas concomitantemente com, antes de, ou posteriormente a, uma ou mais outras terapêuticas ou procedimentos médicos pretendidos. No geral, cada agente será administrado na dose e/ou em um horário determinado para esse agente. Além disso, a invenção engloba a entrega das composições inventivas farmacêutica em combinação com agentes que possam melhorar a sua biodisponibilidade, redução e/ou modificar o seu metabolismo, inibem a sua excreção, e/ou modificar a sua distribuição dentro do corpo.

[00312] A combinação especial de terapias (terapêuticas e/ou procedimentos) para empregar em regime de associação terá em conta a compatibilidade terapêutica desejada e/ou processos e/ou o efeito terapêutico desejado a ser alcançado. Será apreciado que as terapias empregado pode obter um efeito desejado para a mesma distúrbio (por exemplo, um polipeptídeo inventivo podem ser administradas concomitantemente com outro agente biologicamente ativo usado para tratar a distúrbio mesmo), e/ou podem conseguir efeitos diferentes (por exemplo, o controle de eventuais efeitos adversos). Em algumas modalidades, polipeptídeos da invenção são administrados com um segundo agente biologicamente ativo que é aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA.

[00313] Será ainda notado que agentes biologicamente ativos utilizados nessa combinação podem ser administrados juntamente em uma composição única ou administrados separadamente em diferentes composições.

[00314] Em geral, espera-se que os agentes biologicamente ativos utilizados em combinação sejam utilizados em níveis que não excedam os níveis em que eles são utilizados individualmente. Em algumas modalidades, os níveis utilizados em

combinação será menor do que aqueles utilizados individualmente.

[00315] Em algumas modalidades, composições farmacêuticas inventivas podem ser administradas em combinação com qualquer agente biologicamente ativo ou esquema terapêutico que seja útil para tratar, aliviar, amenizar, aliviar, o atraso do início, inibir a progressão, reduzir a gravidade dos e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou características de câncer. Por exemplo, as composições inventivas podem ser administradas em combinação com as terapias tradicionais do câncer, incluindo mas não limitados a, cirurgia, quimioterapia, radioterapia terapia hormonal, imunoterapia, terapia alternativa ou complementar, e qualquer combinação destas terapias.

[00316] Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas em combinação com a cirurgia para remover um tumor. Pelo fato da remoção completa do tumor com o mínimo ou nenhum dano para o restante do corpo do paciente ser geralmente o objetivo do tratamento do câncer, a cirurgia geralmente é realizada para remover fisicamente uma parte ou a totalidade de um tumor. Se a cirurgia não é capaz de remover completamente o tumor, as terapias complementares (por exemplo, quimioterapia, radioterapia terapia hormonal, imunoterapia, terapia complementar ou alternativa) podem ser empregadas.

[00317] Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas em combinação com a radioterapia. Radioterapia (também conhecido como radioterapia, terapia de raio X, ou irradiação) é o uso de radiação ionizante para matar células cancerosas e retrair tumores. A terapia por radiação pode ser usada para tratar praticamente qualquer tipo de tumores sólidos, incluindo cânceres do cérebro, mama, colo, laringe, pulmão, pâncreas, próstata, pele, estômago, útero, ou sarcomas de partes moles. A radiação pode ser usado para tratar leucemia e linfoma. A radioterapia pode ser administrada externamente através de radioterapia externa (RT) ou internamente através de braquiterapia. Normalmente, os efeitos da terapia

de radiação são localizados e limitados à região a ser tratada. A terapia de radiação danifica ou destrói as células do tumor em uma área a ser tratada (por exemplo, um órgão-alvo, tecido e/ou celular), danificando o seu material genético, impedindo que as células do tumor de crescer e se dividir. Em geral, as tentativas de terapia de radiação para danificar as células do tumor quanto possível, limitando o dano ao tecido saudável próximo. Por isso, é frequentemente administrada em doses múltiplas, permitindo que o tecido saudável para recuperar entre frações.

[00318] Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas em associação com a imunoterapia. A imunoterapia é o uso de mecanismos de imunidade contra tumores que podem ser utilizadas em diversas formas de câncer, como câncer de mama (trastuzumab eg / Herceptin ®), leucemia (por exemplo, gemtuzumab / Mylotarg ®) e linfoma não-Hodgkin (por exemplo, rituximab / Rituxan ®). Em algumas modalidades, os agentes de imunoterapia são anticorpos monoclonais dirigidos contra proteínas que são característicos para as células do câncer em questão. Em algumas modalidades, os agentes de imunoterapia são citocinas que modulam a resposta do sistema imunitário. Em algumas modalidades, os agentes de imunoterapia pode ser vacinas.

[00319] Em algumas modalidades, as vacinas podem ser administradas para prevenir e/ou retardar o aparecimento de câncer. Em algumas modalidades, vacinas contra o câncer de prevenem e/ou retardam o aparecimento do câncer, impedindo a infecção pelo oncogênico agentes infeciosos. Em algumas modalidades, vacinas contra o câncer previnem e/ou retardam o aparecimento de câncer através da montagem de uma resposta imunológica contra o epítopos câncer-específicos. Para dar apenas um exemplo de uma vacina contra o câncer, uma vacina experimental para HPV tipos 16 e 18 mostrou-se com 100% de sucesso na prevenção da infecção com estes tipos de HPV e, portanto, são capazes de prevenir a maioria dos casos de câncer cervical (Harper al al, 2004, The Lancet, 364:1757).

[00320] Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas em combinação com tratamentos da medicina complementar e alternativa. Algumas medidas representativas complementares incluem, mas não estão limitadas a, medicina botânica (por exemplo, utilização de visco extrato combinado com a quimioterapia tradicional para o tratamento de tumores sólidos); acupuntura para a gestão associada a quimioterapia náuseas e vômitos e no controle da dor associada com a cirurgia; oração; abordagens psicológicas (por exemplo, “imageamento” ou meditação) para ajudar na dor humor alívio ou melhorar. Algumas medidas alternativas representativas incluem, mas não estão limitados a, dieta e mudanças de estilo de vida (por exemplo, à base de plantas, a dieta de uvas, e a dieta do repolho).

[00321] Em algumas modalidades, as composições inventivas são administradas em combinação com qualquer um dos tratamentos de câncer tradicional aqui descritos, que são frequentemente associados com desagradáveis, desconfortáveis, e/ou efeitos secundários perigosos. Por exemplo, a dor crônica muitas vezes resulta em danos nos tecidos devido à continuação do câncer em si ou devido ao tratamento (ou seja, cirurgia, radioterapia, quimioterapia). Em alternativa ou adicionalmente, tais terapias são frequentemente associados com perda de cabelo, náuseas, vômitos, diarréia, constipação, anemia, desnutrição, depressão do sistema imunológico, infecção, sepse, hemorragia, neoplasias secundárias, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, ototoxicidade, etc. Assim, as composições inventivas que são administrados em combinação com qualquer um dos tratamentos de câncer tradicional aqui descrito podem também ser administradas em combinação com qualquer agente terapêutico ou esquema terapêutico que seja útil para tratar, aliviar, amenizar, aliviar, o atraso do início, inibir a progressão da, reduzir a gravidade dos e/ou reduzir a incidência de um ou mais efeitos colaterais do tratamento do câncer. Para dar apenas alguns exemplos, a dor pode ser tratada com opióides e/ou analgésicos (por exemplo, morfina, oxicodona, antieméticos, etc), náuseas e vômitos podem ser

tratados com 5-HT3 inibidores (por exemplo dolasetron / Anzemet ®, granisetron / Kytril ®, ondansetron / Zofran ®, palonsetron / Aloxi ®) e/ou inibidores da substância P (por exemplo, aprepitant / Emend ®); imunossupressão pode ser tratada com uma transfusão de sangue, infecção e/ou sepse pode ser tratada com antibióticos (por exemplo, penicilinas, tetraciclinas, cefalosporinas, sulfonamidas, aminoglicosídeos, etc), e assim por diante.

[00322] Em algumas modalidades, as composições inventivas podem ser administradas e/ou os métodos diagnósticos inventivos podem ser realizados em combinação com qualquer agente terapêutico ou esquema terapêutico que é útil para diagnosticar um ou mais sintomas ou características de câncer (por exemplo, detectar a presença de e/ou localizar um tumor). Em algumas modalidades, os conjugados inventivos podem ser usados em combinação com um ou mais agentes de diagnóstico. Para dar apenas um exemplo, conjugados usados para detectar tumores podem ser administrados em combinação com outros agentes úteis na deteção de tumores. Por exemplo, conjugados inventivos podem ser administrados em combinação com a biópsia do tecido tradicional seguido por testes de coloração imuno-histoquímica e serológicos (por exemplo, teste do antígeno prostático no soro). Em alternativa ou adicionalmente, conjugados inventivos podem ser administrados em combinação com um agente de contraste para uso na tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética.

Kits

[00323] A invenção fornece uma variedade de kits compreendendo um ou mais dos polipeptídeos da invenção. Por exemplo, a invenção fornece um kit composto por um polipeptídeo inventivo e instruções de utilização. Um kit pode incluir vários polipeptídeos diferentes. Um kit pode incluir qualquer um de uma série de componentes adicionais ou reagentes em qualquer combinação. Todas as várias combinações não estão definidas explicitamente, mas cada combinação está incluí-

da no âmbito da invenção.

[00324] De acordo com certas modalidades da invenção, um kit pode incluir, por exemplo, (i) um ou mais polipeptídeos inventivos e um ou mais agentes biologicamente ativos a serem aplicados, (ii) instruções para administrar o conjugado a um indivíduo que dele necessita.

[00325] Kits tipicamente incluem instruções que podem, por exemplo, incluir os protocolos e/ou descrever as condições para a produção de polipeptídeos inventivos, a administração de polipeptídeos inventivos a um indivíduo que dela necessita, a concepção de novos polipeptídeos inventivos, etc. Kits incluem geralmente uma ou mais vasos ou recipientes de modo que alguns ou todos os componentes individuais e reagentes podem ser alojados separadamente. Kits pode incluir também um meio para que encerram recipientes individuais em confinamento relativamente próximo para venda comercial, por exemplo, uma caixa de plástico, em que as instruções, materiais de embalagens, como isopor, etc, podem ser fechados. Um identificador, por exemplo, um código de barras, identificação por radiofreqüência (etiqueta ID), etc, podem estar presentes ou no kit ou em ou um ou mais dos vasos ou recipientes inclusos no kit. Um identificador pode ser usado, por exemplo, para identificar o kit para fins de controle de qualidade, controle de estoque, controle de circulação e de movimentação entre as estações de trabalho, etc.

Exemplificação

[00326] A presente invenção será mais especificamente ilustrada pelos exemplos seguintes. No entanto, deve ser entendido que a invenção não está limitada de nenhum modo a esses exemplos.

Exemplo 1. Interligação de peptídeos alfa-helicoidais por metátese de fechamento de anel

[00327] Para o aminoácido bis-olefínico que proporciona a junção spiro do peptídeo interligado, foi escolhido o bis-pentenilglicina (B₅) (Figura 1D). Estudos com

grampos simples de hidrocarbonetos estabeleceram que o comprimento de cadeia de cinco carbonos em B₅ é ótimo na extremidade C-terminal do grampo i,i+4, quando S-configurado e combinado com o resíduo N-terminal S₅; e na extremidade N-terminal do grampo i,i+7, quando R-configurado e combinado com um resíduo C-terminal S₈. (Schafmeister et al. J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892). Peptídeos contendo um N-terminal S₅ (i), B₅ central (i+4+7) abrigam quatro olefinas terminais, que são equivalentes eletronicamente mas diferenciado regioquímicalemente em virtude de sua anexação à cadeia estrutural do peptídeo.

[00328] Considerando-se apenas rotas intramolecular de reação, RCM-tandem pode produzir três produtos regiosoméricos, 2, 3 e 4 (Figura 1A). De atenção especial foi a possibilidade de que as duas olefinas em B₅ podem preferencialmente reagir entre si durante RCM (reação a), pelo fato do resultante anel de 9 membros poder ser menor que um ou outro daqueles produzidos através do inter-resíduo RCM.

[00329] Para investigar todos os caminhos de reação possível, recorremos a estudos de análise de cada modelo isoladamente, utilizando a seqüência do C-peptídeo de RNase A (Bierzynski, A.; Kim, PS; Baldwin, RL Proc. Acad. ScL E.U.A. 1982, 79, 2470-2474). Um peptídeo modelo projetado para testar a reação mediante a incorporação de uma só B₅, foi um substrato pobre para RCM (Tabela 5, entrada II), devido provavelmente à tensão no anel no estado de transição que leva ao produto ciclonomenil. Uma busca de literatura não conseguiu produzir qualquer exemplo relatado da RCM levando ao produto ciclononenil. O éster etílico do aminoácido B₅ Fmoc também falhou em formar o produto ciclononenil em condições semelhantes; em lugar disso, um produto de metátese de 18 membros foi formado como o produto exclusivo (Esquema 2).

Tabela 5: Sequências dos Substratos Peptídeo e Percentual de Conversões para a Reação de Metátese

	Sequência Substrato ^a			% conversão ^b		
		SEQ ID No.	Rxn modeled	2h	+2h ^c	
I	Ac-EWAETAAAKFLAAHA, 9	SEQ ID 1		-	-	
II	Ac-EWAETAAB ₅ KFLAAHA	SEQ ID 2	<i>a</i>	<2 ^d	<2 ^d	
III	Ac-EWAS ₅ TAAAKFLAAHS ₈	SEQ ID 3	<i>b</i>	<2 ^d	<2 ^d	
IV	Ac-EWAS ₅ TAAR ₅ KFLAAHA	SEQ ID 4	<i>c</i>	<2 ^d	<2 ^d	
V	Ac-EWAETAAAS ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 5	<i>d</i>	48	-	
VI	Ac-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAHA	SEQ ID 6	<i>e</i>	>98	-	
VII	Ac-EWAETAAR ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 7	<i>f</i>	>98	-	
VIII	Ac-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAH* ^e	SEQ ID 8		(product 6) 98	-	
IX	Ac-EWA*TAAR ₅ KFLAAHS ₈ ^e	SEQ ID 9		(product 5) >98	-	
X	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈	SEQ ID 10		(product 4') >98	-	
XI	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLR ₅ AHA	SEQ ID 11		(product 8') >98	-	

[00330] ^a Metátese foi realizada em suporte sólido com o peptídeo totalmente protegido utilizando 20% mol de catalisador de Grubbs em dicloroetano. ^bPorcen-tual de conversão [produto/(produto+material de partida)], conforme determinado por HPLC de fase reversa após clivagem da resina. ^cRendimento de produto em seguida a uma segunda reação de metátese de 2 horas utilizando catalisador novo. ^dProduto RCM não foi detectado. ^eAsterisco representa ácido alfa-aminoisobutírico (Aib), que foi incorporado para imitar o efeito hélice-estabilizante dos aminoácidos alfa,alfa-disubstituído S₅ e S₈. ^fProduto Duplo RCM.

[00331] Um peptídeo configurado para testar a reação b também falhou em produzir quantidades apreciáveis de produtos (entrada III, Tabela 5). Estes resultados tendo assim indicado que a rota a+b-tandem RCM é desfavorecido, as duas alternativas restantes foram c+d e e+f. Em modelos peptídicos, a reação c falhou e d produziu apenas rendimentos modestos (entradas VI e VII, respectivamente), como esperado a partir de estudos anteriores (ver Schafmeister, CE; Po, J.; Verdina, GLJ Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5891-5892). A excelente seletividade de RCM nesses peptídeos é claramente evidente pela comparação da entrada VI com IV, em que a inversão de um único centro estereogênico induz a falha de uma reação quase quantitativa.

[00332] Das seis reações mono-RCM, inobstante aqueles dois mais eficientes foram e e f. Em caso dessa reatividade preferencial ser mantida com um peptídeo contento todas as quatro amarras com um peptídeo contendo todas as quatro amarras olefínicas requeridas para introduzir um hélice interligado, então pode ser favorecido o suficiente para fornecer produto 4 de forma limpa. Para testar isso, sintetizamos peptídeos 1 e o submeteu a RCM sob as mesmas condições utilizadas nas reações de componentes, então deprotegeu o peptídeo e analisou os produtos por LCMS. Um pico único de produto representou 90% da mistura do produto, com o restante sendo material de partida que não reagiu. Este produto teve a massa molecular esperada do produto de metátese em tandem (isto é, 1 menos 2 equivalentes molar de etileno). Degradação de Edman revelou que apenas aminoácidos contendo olefina foram alterados na reação de RCM. Mediante submeter 1 resina-ligado a uma segunda rodada de RCM, fomos capazes de aumentar a conversão de produto para mais que 98%. Os resultados das reações mono-RCM sugeriu 4 ser a estrutura mais provável para o produto tandem-RCM, e essa atribuição foi confirmada por análise computacional dos dois possíveis produtos interligados, 3 e 4. A modelagem molecular indicou que o isômero de dupla ligação de mais baixa energia do produto 4 é mais baixo em energia que o isômero mais estável de 3 em ~15 kcal/mol. Isso é em parte devido a três interações syn-pentano que surgem no produto 3. A análise computacional mais aprofundada revelou uma preferência de ~2,5 kcal/mol para a olefina $i,i+4$ a ser configurada cis; a olefina $i,i+7$ não tinham tal indução configuracional, e portanto a preferência intrínseca do catalisador para produzir olefinas trans provavelmente seja dominante.

[00333] Medições de dicroísmo circular (CD) foram realizadas para determinar os efeitos da interligação sobre as preferências conformacionais e estabilidade termina dos peptídeos. O peptídeo 4 interligado apresentou a característica de assinatura CD dos alfa-helicoides, mas foi menos afetada pelo aumento de temperatura

que os peptídeos de grampo único 5 e 6 (Figura 2A, 2B e 3B). De fato, enquanto 5 experimentou uma cooperativa transição de derretimento a 57 °C, 4 manteve mais que 50% de sua alfa-helicidade mesmo a 95 °C (ver Figura 4 para dados adicionais de derretimento). A maior estabilidade de hélice do peptídeo 4 que o 5 foi acompanhada pela aumentada resistência à digestão tríptica; mesmo em presença de um grande excesso molar de tripsina, o peptídeo interligado 4 exibiu uma meia-vida de cerca de três horas (172 min, Fig. 2C).

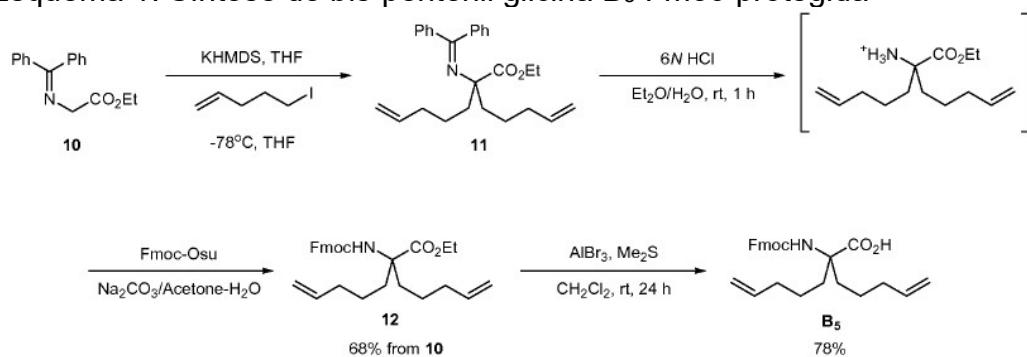
[00334] Para investigar a possibilidade de formar peptídeos interligados possuindo constituição i+4+4, foi novamente aplicada as regras de meio-sítio para designar o peptídeo 7 (Tabela 1, entrada XI). Este substrato também foi submetido a RCM eficiente que levou a um produto duplamente reticulado. Análise computacional indicou que ambas as olefinas no produto interligado 8 (Figura 1C) teria de ser cis-configuradas de modo a formar uma alfa-helicóide estável. Apesar de 8 claramente apresentar caráter helicoidal maior do que o peptídeo grampeado 5 e menos do que aquele do peptídeo 4 interligado i+4+7, o aparentemente complexo comportamento de derretimento de 8 impediu a determinação precisa Tm.

Experimento Geral

[00335] Solventes e reagentes comercialmente disponíveis foram usados como recebidos salvo indicação em contrário. Tetrahidrofurano (THF) foi destilado a partir de sódio metálico na presença de benzofenona sob nitrogênio seco. Diclorometano (CH_2Cl_2) foi destilado a partir de hidreto de cálcio sob nitrogênio seco. Reações envolvendo reagentes sensíveis a umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio seco. Todos os vidros foram secos antes do uso, e todas as transferências líquidas foram realizadas com seringas e agulhas seca. Todos os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro Varian modelo Mercury 400. Deslocamentos químicos (δ) de ^1H e ^{13}C espectros de RMN são reportados em ppm em relação ao solvente residual prótons ou átomos de carbono, respectivamente.

te. Alta resolução de espectros de massa ESI foram obtidos usando um espectrômetro de massa LCT (Micromass Inc., Beverly, MA). Peptídeos foram purificados por HPLC em fase reversa com uma coluna de fase reversa 9,4 250 mm x C₁₈ Agilent, utilizando uma série Agilent 1100 HPLC. A análise dos peptídeos purificados foi realizada em uma série Agilent 1100 LC/MSD armadilha electrospray com coluna de fase reversa 3,5 150 mm x C₁₈ Agilent.

Esquema 1. Síntese de bis-pentenil glicina B₅ Fmoc-protégida



2-(difenilmetileamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etila (11).

[00336] Um procedimento descrito anteriormente para dialquilação do éster etílico de N-(difenilmetileno)glicina 10 foi após as alterações (ver Denmark, S.E.; Stavenger, RA; Faucher, A.-M.; Edwards, JPJ Org. Chem. 1997, 62, 3375 -3389): A uma solução agitada de éster etílico de N-(difenilmetileno)glicina 10 (13,63 g, 51 mmol) em THF (250 mL) foi adicionada uma solução de KHMDS (11,2 g, 56,1 mmol, 1,1 equiv.) em THF (56 mL), através de uma cânula a -78 ° C durante 15 min. Depois de ter agitado a -78 ° C por 1 h, a solução de cor laranja resultante foi tratada com 5-iodo-1-penteno (12 g, 61,2 mmol, 1,2 equiv.). A mistura reacional deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 2 h. A suspensão resultante foi resfriada a -40 °C e uma outra solução de KHMDS (15,3 g, 76,5 mmol, 1,5 equiv.) em THF (77 mL) foi adicionada por meio de uma cânula durante 15 min e agitada por 1h. 5-iodo-1-penteno (16 g, 81,6 mmol, 1,6 equiv.) foi, então, rapidamente adicionado à mistura de cor bordô, e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite (16 h). A reação foi extinta pela adição de solução saturada de

NH₄Cl em água (100 ml). Os produtos orgânicos foram extraídos com acetato de etila (2 x 150 mL), lavados com solução Na₂S₂O₃ e depois com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi seco sob vácuo durante a noite e utilizada para a reação seguinte sem purificação adicional ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,12 (m, 10H), 5,80 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 17.2, 1,6 Hz, 2H), 4,96 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 2H), 3,74 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,45 (m, 4H) 1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H); ¹³C-RMN (100MHz, CDCl₃) δ 174,8, 166,0, 141,3, 138,9, 128,5, 128,2, 127,9, 115,0, 69,2, 60,5, 37,5, 34,4, 23,3, 14,2; HRMS (ESI) m / z para C₂₇H₃₄NO₂ [M + H]⁺ calc. 404,2589, encontrado 404,2577.

2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etila (12).

[00337] A uma solução agitada de 2-(difenilmetilenoamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etila bruto 11 (18,2 g, 45,1 mmol) em éter etílico (200 mL) foi adicionada uma solução de ácido clorídrico 6N (45 mL) a 0 °C durante 45 min e a mistura resultante foi agitada por outros 15 min. Os produtos orgânicos foram extraídos com éter etílico (2 x 100 mL), e a camada combinada etherial estava concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetona (75 mL), para que uma solução de N-(9-Fluorenilmetoxicarboniloxi) succinimida (16g, 47,5 mmol, 1,05 equiv.) em acetona (75 ml) e uma solução de carbonato de sódio (19,1 g, 180,4 mmol, 4,0 equiv.) em água (150 mL) foram adicionados consecutivamente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 16 h. O produto foi extraído com acetato de etila (2 x 150 mL) e a camada orgânica combinada foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluição com 7% acetato de etila em n-hexano) para dar 12 como um sólido branco: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 5,90 (br s, 1H),

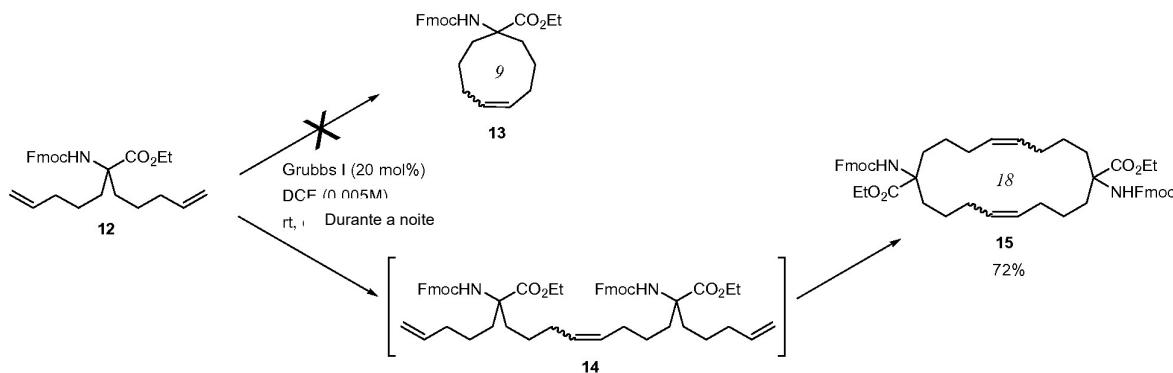
5,75 m (, 2H), 4,99 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,25 (m, 3H), 2,35 (dt, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,76 (dt, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H) 1,39 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (m, 2H); ^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3) δ 174,2, 154,0, 144,2, 141,6, 138,5, 127,9, 127,3, 125,3, 120,2, 115,1, 66,3, 64,2, 62,1, 47,6, 35,3, 33,6, 23,6, 14,5; HRMS (ESI) m / z para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ [M + H]⁺ calculado 462,2644, encontrado 462,2637.

[00338] Ácido 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enóico (B5).

[00339] Um procedimento descrito anteriormente para desalquilação de ésteres foi utilizado após as alterações (ver Node et al, J Org. Chem. 1981, 46, 1991): A uma solução agitada de brometo de alumínio (22,4 g, 84,0 mmol, 3,0 equiv.) em sulfeto de metila (90 mL) foi adicionado lentamente uma solução de 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-pent-4-enil)hept-6-enoato de etila 12 (12,7 g, 27,5 mmol) em diclorometano (90 mL) em 0 °C durante 15 min. A mistura resultante foi permitido à temperatura ambiente e agitado por 24 h. A mistura reacional foi derramada em água e acidificada com HCl diluído. O produto foi extraído com diclorometano (2 x 100 mL) e a camada orgânica combinada foi lavada com água salgada, seca com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo sólido amarelado foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluição com metanol 7% em diclorometano) para dar B₅ como um sólido branco: ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 9,94 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (dt, (d J = 7,6, 0,8 Hz, 2H), 5,75 (m, 2H), 5,00, J = 18,8 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,34 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,82 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H) 1,40 (m, 2H), 1,17 (m, 2H); ^{13}C -RMN (100MHz, CDCl_3) δ 179,2, 154,2, 144,1, 141,6, 138,3, 128,0, 127,3, 125,2, 120,3, 115,2, 66,5, 64,1, 47,5 e 35,2, 33,6, 23,5; HRMS (ESI) m / z para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ [M + H]⁺ calculado 434,2331, encontrado 434,2334.

Esquema 2. Metátese de éster etílico de bis-pentenil glicina Fmoc-protégido

12:



[00340] Uma solução de éster etílico de bis-pentenil glicina Fmoc-protégido 12 (116 mg, 0,25 mmol) em 1,2-dicloroetano (desgaseificado, 50 mL de 0,005 M) foi agitado na presença de catalisador de Grubbs 1^a geração (41 mg, 0,05 mmol, 20% mol) em temperatura ambiente. Após 19 horas, dados LC/MS provenientes da mistura reacional apresentaram que apenas 5% do material de partida não reagido foi deixado e que pelo menos cinco diferentes isômeros de produto dimérico ciclizado 15 foram formados. A presença de produto monomérico ciclizado 13 não foi detectado. O intermediário 14 não foi detectado, indicando que a segunda metátese (RCM intramolecular) pode ter procedido rapidamente. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel (eluição com acetato de etila 12,5% em n-hexano) como uma espuma branca: ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,75 (m, 4H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 4H), 6,01 (br s, 0,6H), 5,95 (br s, 0,3H), 5,92 (br s, 1,1H), 5,19-5,11 (m, 4H), 4,39 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 4H), 2,06-1,66 (m, 10H), 1,54-1,31 (m, 10H), 1,04-0,76 (m, 4H); HRMS (ESI) m / z para C₅₄H₆₆N₃O₈ [M + NH₄]⁺ calculado 884,4850, encontrado 884,4857.

Síntese de Peptídeos.

[00341] Os peptídeos foram preparados usando a química Fmoc em resina Rink Amida MBHA (Novabiochem) com uma capacidade de carga de 0,66 mmol/g. A

resina seca foi inchada com 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) por 15 minutos antes de usar. O grupo protetor Fmoc foi removido por tratamento com piperidina 25% em NMP (min 3 x 5). Amino-ácidos naturais foram acoplados por 30 min usando 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato tetrametilaminium (HCTU) como agente de ativação, 10 equivalentes aminoácido Fmoc-protégido, e 20 equivalentes de diisopropiletilamina (DIPEA) em NMP. Para o acoplamento de aminoácidos portadores de olefina, um tempo de reação de 2 horas foi utilizado com 4 equivalentes de aminoácidos e 8 equivalentes de DIPEA. Após cada acoplamento ou reação de desproteção, a resina foi lavada com NMP (min 3 x 3), CH₂Cl₂ (5 x 3 min), e NMP (min 3 x 3). Após a desproteção Fmoc final, o N-terminal livre foi acetilado por tratamento com 30 equivalentes de ácido acético e 60 equivalentes de DIPEA em NMP por 2 horas.

Metátese e Purificação.

[00342] A metátese de fechamento de anel de peptídeos capeados N-terminais resina-ligados foi realizada usando catalisador de Grubbs 20% molar em 1,2-dicloroetano (DCE) desgaseificado por 2 horas na temperatura ambiente. Quando a metátese estava incompleta, a solução de reação foi drenada e a resina foi tratada com catalisador fresco por mais 2 horas. A resina foi lavada com o DCE (5 x 3 min), CH₂Cl₂ (5 x 3 min) e metanol (3 x 3 min) e, em seguida, secas em vácuo durante a noite. Os peptídeos foram clivados da resina por tratamento com uma mistura de ácido trifluoroacético/triisopropilsilano/água (95/2,5/2,5) por 2 horas e precipitada por adição de éter etílico frio. O precipitado foi coletado por centrifugação e lavadas duas vezes com éter etílico frio. Os peptídeos brutos foram dissolvidos em metanol, filtrados para remover a resina, e purificado por HPLC de fase reversa para dar produtos peptídeo puro.

Espectroscopia de Massa por Ionização Electrospray

[00343] Peptídeo 9. ESIMS para C₇₅H₁₁₁N₂₀O₂₁ [M + H]⁺ calculado 1627,8,

encontrado 1627,6.

[00344] Peptídeo 4. ESIMS para C₉₁H₁₃₇N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1814,0, encontrado 1814,0.

[00345] Peptídeo 6. ESIMS para C₈₂H₁₂₃N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1691,9, encontrado 1691,6.

[00346] Peptídeo 5. ESIMS para C₈₅H₁₂₉N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1734,0, encontrado 1734,0.

[00347] Peptídeo 8. ESIMS para C₈₈H₁₃₁N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1772,0, encontrado 1772,0.

Dicroísmo Circular.

[00348] Peptídeos foram dissolvidos em água até as concentrações descritas, e as concentrações foram determinadas por espectroscopia de absorção (coeficiente de extinção de triptofano, $\epsilon_{280} = 5690$ centímetros⁻¹). Espectros de dicroísmo circular foram coletados em um Jasco J-710 spectropolarimeter equipado com um controlador de temperatura usando o seguintes parâmetros de medição padrão: 0,5nm resolução passo, 20 nm/s de velocidade, 10 acumulações, resposta 1 s, 1 nm de largura, 0,1 cm de espessura. Todos os espectros foram convertidos a uma escala uniforme de elipticidade molar após a subtração de fundo. O espetro CD temperatura-dependente de cada peptídeo (94-100 μ M) foram registradas em temperaturas variadas (4 °C e a cada 10 °C de 10 °C a 90 °C) de 260 a 185 nm. As medições CD com concentrações variadas (18, 48, 70 e 118 μ M) de peptídeo 4 foram realizadas a 20 °C. Para gerar as curvas térmicas desdobramento, a elipticidade em 222 nm para cada peptídeo (94-100 mM) foi medido a cada 1 °C de 4 °C a 95 °C, com subida de temperatura de 3 °C/min. Para obter T_m, analisamos as curvas térmicas desdobramento usando um modelo de dois estados, como descrito anteriormente, com intervalo de confiança de 95% (ver Favrin, G.; Irback, A.; Samuelsson, B.; Wallin, S. biofísico. J. 2003, 85, 1457-1465). Peptídeos interligados 4 e 8 não têm um

ponto de transição cooperativa de fusão nesta faixa de temperatura e, portanto, sua Tm não poderia determinada por este método. No entanto, 4 peptídeo retidos mais de 50% dos seus alfa-helicity mesmo em 95 ° C.

Ensaio de Digestão do Peptídeo

[00349] 0,4 mL de tripsina immobilizada em agarose (Pierce, Catalog # 20230) foi lavada com 0,8 mL de um tampão de digestão (0,1 M tampão NH₄HCO₃, pH 8,0). O gel foi separado do buffer depois de cada lavagem por centrifugação. A enzima lavada foi suspenso em 1,6 mL do tampão de digestão. 350 uL de uma solução de peptídeo (24 mM) em tampão de digestão foram misturados com 150 µL de suspensão da enzima e a mistura resultante foi incubada com uma rápida agitação em temperatura ambiente por 10, 30, 90, 135, 180 minutos. A incubação foi extinta por remoção da enzima por filtração, e o substrato residual no filtrado foi quantificado por detecção de pico com base em HPLC a 280 nm. O ensaio de digestão apresentou cinéticas de primeira ordem. A meia-vida t_{1/2} foi determinada pela análise da regressão linear utilizando gráfico Kaleida (Synergy Software) de uma marcação de ln[S] versus tempo (min) ($T_{1/2} = \ln 2 / \text{inclinação}$, inclinação: $4,04 \pm 0,16 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ (4); $7,11 \pm 0,66 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$ (5)).

Estudo da Modelagem Molecular

[00350] Uma pesquisa conformacional Monte Carlo foi realizada para localizar todas as conformações de baixa energia de cada articulador no estado helicoidal. Para gerar conformações de partida para a busca conformacional MC, um peptídeo polialanina de 15 resíduos foi construído com conformação helicoidal para o lado direito utilizando MacroModel's Maestro GUI (Macromodel, v.9.1, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2005). Reticulações hidrocarbonetos foram adicionadas manualmente, e foram totalmente minimizadas enquanto todos os átomos articuladores não cruzados foram mantidos congelados. Para cada isômero, duas distintas pesquisas conformacionais Monte Carlo 10.000 etapas foram corridas. Para todos os

cálculos, as energias foram avaliadas utilizando o campo de força OPLS2005, como implementado no Macromodel (Macromodel, v.9.1, Schrodinger, LLC, New York, NY, 2005). Para todas as minimizações o método Gradiente Conjugado Polak-Ribière (PRCG) foi empregado e o critério de convergência para a minimização da norma do gradiente foi definido como <0,05 kJ/mol- Å. Nós empregamos o tratamento de solvatação GB/SA (Still, W. C; Tempczyk, A.; Hawley, R. C; Hendrickson, TA, A General Treatment of Solvation for Molecular Mechanics, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6127-6129.), a modelagem do solvente como clorofórmio como todas as reações de metátese foram realizadas em 1,2-dicloroetano. Cortes de dipolo ligados foram empregados truncar os termos eletrostática e GB. Cortes não-ligados foram os seguintes: 8 Å, Van der Waals, em 99999,0 Å carga-carga (efetivamente infinita), $20^{3/2}$ (89,4 Å) na carga-dipolo e 20 Å, em dipolo-dipolo. Restrições Harmônica (100 kJ / mol) foram colocados em cada ângulo diedro da cadeia estrutural para manter a conformação helicoidal em toda a pesquisa. Em cada etapa da pesquisa Monte Carlo, 2-5 diedros articuladores cruzados foram selecionados aleatoriamente, e seus valores foram ajustados por 0-180°. O C-terminal adjacente à ligação C-C de cada olefina foi temporariamente quebrado durante cada etapa - permitindo perturbações diedro ao longo do articulador cruzado - e em seguida reanexado após modificação diedral. Após cada etapa até 500 etapas de minimização serem realizadas - se a convergência não foi atingida em menos etapas - e conformações contidas em 50 kJ do mínimo global foram economizados. Após a pesquisa, todas as estruturas restantes foram totalmente minimizadas, e todas as conformações contidas em 15 kJ do mínimo global foram mantidas, enquanto estruturas redundantes (RMSD < 0,25 Å) foram removidas. O número de novas estruturas obtidas após a mistura das conformações obtidas a partir da segunda corrida com aquelas obtidas provenientes da primeira corrida foi insignificante, sugerindo que o espaço conformacional tinha sido completamente explorado.

[00351] Estudo de modelagem molecular de sistema $i,i+4,i+4+7$ (peptídeo 4 versus 3).

[00352] Modelagem molecular sugere que o isômero de dupla ligação de mais baixa energia do produto 4 é mais baixo em energia que o isômero mais estável de 3 em ~15 kcal/mol (Tabela 6). Isso é em parte devido a três interações syn-pentano que surgem no produto 3: dois estão localizados na junção spiro, enquanto que uma está situada na anexação N-terminal do grampo (Figura 11, C e D). No produto 4, vemos também uma preferência de ~2,5 kcal/mol para uma ligação dupla cis no grampo $i,i+4$. Embora não exista aparente preferência entálpica para uma ou outra orientação da dupla ligação no grampo $i,i+7$, a dupla ligação cis parece ser entropicamente favorecida, uma vez que existem mais estados de baixa energia presentes para esse isômero (31 versus 18, Tabela 6).

Tabela 6.

	Energia (kcal / mol) ^a		Conformações ^b	
$i,i4,i+4+7$	Peptídeo 4	Peptídeo 3	Peptídeo 4	Peptídeo 3
cis / cis	0,1 (-466,4)	15,3 (-451,2)	31	25
cis / trans	0,0 (- 466,5)	15,8 (-450,7)	18	61
trans / cis	2,5 (-464,0)	14,9 (-451,6)	16	32
trans / trans	2,4 (-464,1)	15,0 (-451,5)	9	45

[00353] ^aEnergia é aquela do mínimo global em relação ao mínimo global do isômero de mais baixa energia; energias absolutas são relatadas em parênteses. ^bO número de conformações localizados dentro de 15 kJ / mol (3,59 kcal) do mínimo global de cada isômero.

Estudo de modelagem molecular de sistema $i,i+4,i+4+4$ (peptídeo 8 versus 16)

[00354] A modelagem molecular sugere que o isômero de dupla ligação de mais baixa energia do produto 8 é mais baixo em energia que o isômero estável de

16 em ~14 kcal/mol (Tabela 7). Isto é em parte devido a quatro interações syn-pentano que estão presentes no produto 16: dois estão localizados na junção spiro, enquanto um está localizado em cada um dos anexos terminais da reticulação à cadeia estrutural do peptídeo (Figura 12, C e D). Vemos que o isômero cis/cis do produto 8 é o mais favorável energeticamente. A adição de uma dupla ligação trans na articulação $i,i+4$ é desfavorável em ~2kcal, enquanto que a substituição de uma dupla ligação cis por trans no grampo $i+4,i+4+4$ custa ~6kcal. Curiosamente, o isômero de mais baixa energia quanto ao produto 16 é o isômero trans/trans. A adição de uma ligação cis N-terminal custa ~0,5 kcal, enquanto a produção dessa substituição na articulação C-terminal é desfavorecida em ~1,5 kcal.

Tabela 7.

	Energia (kcal / mol) ^a		Conformações ^b	
$i,i4,i+4+4$	Peptídeo 8	Peptídeo 16	Peptídeo 8	Peptídeo 16
cis / cis	0,0 (-462,0)	15,6 (-446,3)	4	16
cis / trans	6,1 (-455,9)	14,1 (-447,9)	12	8
trans / cis	2,3 (-459,7)	15,0 (-446,9)	8	17
trans / trans	8,0 (-453,9)	13,5 (-448,5)	19	8

[00355] ^aEnergia é aquela do mínimo global em relação ao mínimo global do isômero de mais baixa energia; energias absolutas são relatadas em parênteses. ^bO número de conformações localizados dentro de 15 kJ / mol (3,59 kcal) do mínimo global de cada isômero.

Exemplo de Interligação Múltipla

[00356] Para investigar a possibilidade de peptídeos estabilizados por três e mais ligações cruzadas, peptídeo 17 (Figura 13) foi concebido para conter S₅ em i, dois B₅ em i+4 e i+8, e S₅ em i+12 em suporte sólido e submetido a metátese de fechamento de anel utilizando catalisador de Grubbs 30% em solvente dicloroetano. Pequenas porções da resina contendo peptídeo foram retiradas do vaso

reacional no momento indicado (Figura 14), e os produtos foram analisados por LCMS após clivagem. Os resultados LCMS mostram claramente a formação de intermediários de grampo simples e duplo, muitos dos quais acabaram por ser consumidos. Um único pico de produto concorreu para 90% da mistura de produto, que tinha a massa molecular esperada do produto de reticulação tripla (peptídeo 24). Um modelo de peptídeo que abriga B₅ em i e i+4 (peptídeo 25 na Figura 15) não produziu o composto 27 de duplo grampo proporcionando somente o produto 26 de grampo simples. Adicionalmente, um peptídeo modelo contendo R⁵ em i e S₅ na posição i+4 (peptídeo 28) não experimentou RCM para produzir o peptídeo 29 (Figura 15). Os resultados deste estudo indicaram que o modelo do peptídeo 24 peptídeo, conforme representado na figura 13, é a estrutura mais provável para o produto triplo reticulado. Este resultado sugere que quatro ou mais ligações cruzadas também podem ser introduzidas ao sistema peptídeo mediante esboço racional.

Exemplo 2:

Adicionais Peptídeos I Interligados: Outros análogos RNases A

Tabela 8.

P	peptídeo Ia:	Ac- R ₈ WAETAAB ₅ KFLR ₅ AHA-NH ₂ (SEQ ID 12) [ESIMS for C ₉₁ H ₁₃₈ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calcd 907.5, found 907.6]
F	peptídeo Ib:	Ac- R ₈ WAETAAB ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 13) [ESIMS for C ₉₄ H ₁₄₄ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calcd 928.5, found 928.4]
F	peptídeo Ic:	Ac-EWAR ₅ TAAB ₅ KFLS ₅ AHA-NH ₂ (SEQ ID 14) [ESIMS for C ₈₈ H ₁₃₂ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calcd 886.5, found 886.4]
F	peptídeo Id:	Ac-S ₅ EWAB ₅ TAAB ₅ KFLS ₅ AHA-NH ₂ (SEQ ID 15) [ESIMS for C ₉₈ H ₁₄₇ N ₂₁ O ₂₀ [M/2 + H] ⁺ calcd 969.1, found 968.8]
F	peptídeo Ie:	Ac-linker1-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 16) [ESIMS for C ₁₀₁ H ₁₅₆ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calcd 1022.6, found 1022.4]
F	peptídeo If:	Ac-linker1- R ₈ WAETAAB ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 17) [ESIMS for C ₁₀₄ H ₁₆₂ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calcd 1043.6, found 1043.2]
F	peptídeo Ig:	Ac-linker1-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLR ₅ AHA-NH ₂ (SEQ ID 18) [ESIMS for C ₉₈ H ₁₅₀ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calcd 1001.6, found 1001.2]
I	peptídeo Ih:	FITC-linker1- R ₈ WAETAAB ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 19) [ESIMS for C ₁₂₃ H ₁₇₂ N ₂₃ O ₂₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 811.7, found 811.6]
F	peptídeo Ii:	FITC-linker1-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLR ₅ AHA-NH ₂ (SEQ ID 20) [ESIMS for C ₁₁₇ H ₁₆₀ N ₂₃ O ₂₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 783.7, found 783.6]

Adicionais Peptídeos II Interligados: Análogos RNases A FITC-marcados

Tabela 9.

peptídeo IIa:	FITC-linker1-EWAETAAAKFLAAHA-NH ₂ (SEQ ID 21) [ESIMS for C ₁₀₄ H ₁₃₉ N ₂₃ O ₂₉ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1102.5, found 1102.8]
peptídeo IIb:	FITC-linker1-EWAR ₅ TAAR ₅ KFLAAH <u>Aib</u> -NH ₂ (SEQ ID 22) [ESIMS for C ₁₁₁ H ₁₅₁ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1135.0, found 1134.8]
peptídeo IIc:	FITC-linker1-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAH <u>Aib</u> -NH ₂ (SEQ ID 23) [ESIMS for C ₁₁₁ H ₁₅₁ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1135.0, found 1134.8]
peptídeo IId:	FITC-linker1-EWA <u>Aib</u> TAAR ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 24) [ESIMS for C ₁₁₄ H ₁₅₇ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1156.1, found 1155.6]
peptídeo IIe:	FITC-linker1-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 25) [ESIMS for C ₁₂₀ H ₁₆₅ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1196.1, found 1195.6]

[00357] Adicionais Peptídeos III Interligados: Análogos peptídeos hidrofílicos interligados

Tabela 10.

P peptídeo IIIa:	Ac-EWS <u><i>Aib</i></u> TDN <u><i>Aib</i></u> KQEADR <u><i>Aib</i></u> -NH ₂ (SEQ ID 26) [ESIMS for C ₇₄ H ₁₁₇ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calcd 887.4, found 888.0]
P peptídeo IIIb:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQEADRS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 27) [ESIMS for C ₈₉ H ₁₃₉ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calcd 989.0, found 989.2]
P peptídeo IIIc:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQER ₅ DRA-NH ₂ (SEQ ID 28) [ESIMS for C ₈₆ H ₁₃₃ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calcd 968.0, found 968.4]

[00358] Adicionais Peptídeos IV Interligados: Peptídeos objetivados a HIV-RRE, Rev-baseados

Tabela 11

I peptídeo IVa:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEQ ID 29) [ESIMS for C ₁₁₁ H ₁₉₃ N ₄₆ O ₂₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 851.5, found 852.0]
I peptídeo IVb:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR <u><i>R</i></u> RERQR-NH ₂ (SEQ ID 30) [ESIMS for C ₁₀₈ H ₁₈₇ N ₄₆ O ₂₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 837.5, found 837.9]
I peptídeo IVc:	FITC-linker2-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEQ ID 31) [ESIMS for C ₁₃₃ H ₂₀₇ N ₄₈ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calcd 990.9, found 991.2]
I peptídeo IVd:	FITC-linker2-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR <u><i>R</i></u> RERQR-NH ₂ (SEQ ID 32) [ESIMS for C ₁₃₀ H ₂₀₁ N ₄₈ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calcd 976.8, found 977.2]

[00359] Adicionais Peptídeos V Interligados: Peptídeos objetivados a HIF-1 α , ARNT-baseados

Tabela 12

peptídeo Va:	Ac-ILS ₅ MAVB ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEQ ID 33) [ESIMS for C ₉₀ H ₁₅₈ N ₂₂ O ₁₈ S ₂ [M/2 + H] ⁺ calcd 949.6, found 950.0]
peptídeo Vb:	Ac-ILRMAVS ₅ HMKB ₅ LRGR ₅ -NH ₂ (SEQ ID 34) [ESIMS for C ₈₈ H ₁₅₅ N ₂₅ O ₁₆ S ₂ [M/2 + H] ⁺ calcd 941.1, found 941.6]
peptídeo Vc:	FITC-linker2-ILS ₅ MAVB ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEQ ID 35)
peptídeo Vd:	FITC-linker2- ILRMAVS ₅ HMKB ₅ LRGR-NH ₂ (SEQ ID 36)

[00360] Adicionais Peptídeos VI Interligados: Peptídeos objetivados a hDM-2 e hDMx, p53-baseados

Tabela 13

peptídeo Vla: i:	Ac-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 37) [ESIMS for C ₁₀₄ H ₁₆₂ N ₂₀ O ₂₆ [M/2 + H] ⁺ calcd 1053.6, found 1054.0]
peptídeo Vlb: b:	Ac-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 38) [ESIMS for C ₉₈ H ₁₅₈ N ₂₀ O ₂₆ [M/2 + H] ⁺ calcd 1015.6, found 1016.0]
peptídeo Vlc: ::	FITC-linker2-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 39) [ESIMS for C ₁₂₆ H ₁₇₆ N ₂₂ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1262.6, found 1262.8]
peptídeo Vld: d:	FITC-linker2-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 40) [ESIMS for C ₁₂₂ H ₁₇₂ N ₂₂ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1224.6, found 1224.8]
peptídeo Vle: e:	Biotin-linker1-LSS ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 41) [ESIMS for C ₁₂₂ H ₁₉₂ N ₂₄ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1260.7, found 1261.2]
peptídeo Vlf: f:	Biotin-linker1-LSS ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEQ ID 42) [ESIMS for C ₁₁₆ H ₁₈₈ N ₂₄ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1222.7, found 1222.8]
peptídeo Vlg: g:	FITC-linker2-S ₅ DFSB ₅ YWKR ₅ L-NH ₂ (SEQ ID 43) [ESIMS for C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S [M/2 + H] ⁺ calcd 916.9, found 917.2]
peptídeo Vlh: h:	FITC-linker2-R ₅ DFSB ₅ YWKS ₅ L-NH ₂ (SEQ ID 44) [ESIMS for C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S [M/2 + H] ⁺ calcd 916.9, found 917.6]

[00361] Adicionais Peptídeos VII Interligados: Peptídeos objetivados a BCL-X_L, BID-BH3-baseados

Tabela 14

peptídeo VIIa:	a: Ac-EDIIRNIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 45) [ESIMS for C ₁₁₇ H ₁₈₅ N ₂₉ O ₃₂ [M/2 + H] ⁺ calcd 1324.7, found 1325.2]
peptídeo VIIb:	b: Ac-NIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 46) [ESIMS for C ₉₀ H ₁₃₉ N ₂₁ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calcd 1011.58, found 1012.0]
peptídeo VIIc:	c: Ac-NIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 47) [ESIMS for C ₈₁ H ₁₂₁ N ₁₉ O ₂₀ [M/2 + H] ⁺ calcd 911.5, found 912.0]
peptídeo VIId:	d: FITC-linker2-EDIIRNIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 48) [ESIMS for C ₁₃₉ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₃₇ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1533.8, found 1534.4]
peptídeo VIIe:	e: FITC-linker2-NIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEQ ID 49) [ESIMS for C ₁₁₂ H ₁₅₃ N ₂₃ O ₂₈ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1220.6, found 1221.2]
peptídeo VIIf:	f: FITC-linker2-NIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEQ ID 50) [ESIMS for C ₁₀₃ H ₁₃₇ N ₂₁ O ₂₅ S [M/2 + H] ⁺ calcd 1120.6, found 1120.8]

N_L = norleucina

[00362] Adicionais Peptídeos VIII Interligados: Peptídeos objetivados a proteínas Id, hE47-baseados

Tabela 15

peptídeo VIIIa:	Ac-L ₅ ILQB ₅ AVQR ₅ ILGLEQQVRER-NH ₂ (SEQ ID 51) [ESIMS for C ₁₁₆ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calcd 854.9, found 855.2]
peptídeo VIIIb:	Ac-L ₅ ILQB ₅ AVQVILS ₈ LEQQVVRER-NH ₂ (SEQ ID 52) [ESIMS for C ₁₂₂ H ₂₁₁ N ₃₁ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calcd 882.9, found 883.2]
peptídeo VIIc:	Ac-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQR ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 53) [ESIMS for C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ [M/3 + H] ⁺ calcd 863.9, found 864.0]
peptídeo VIId:	Ac-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 54) [ESIMS for C ₁₂₃ H ₂₁₈ N ₃₁ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calcd 877.6, found 877.6]
peptídeo VIIe:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILR ₅ LEQQVVRER-NH ₂ (SEQ ID 55) [ESIMS for C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ [M/3 + H] ⁺ calcd 863.9, found 864.4]
peptídeo VIIf:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILGLES ₈ QVRER-NH ₂ (SEQ ID 56) [ESIMS for C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₂₉ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calcd 854.2, found 854.4]

peptídeo VIIIa:	Ac-LLILS ₅ QAVB ₅ VILB ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 57) [ESIMS for C ₁₂₅ H ₂₁₅ N ₂₉ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calcd 876.2, found 876.4]
peptídeo VIIIh:	FITC-linker2-LS ₅ ILQB ₅ AVQR ₅ ILGLEQQVLER-NH ₂ (SEQ ID 58) [ESIMS for C ₁₃₈ H ₂₁₆ N ₃₃ O ₃₄ S [M/3 + H] ⁺ calcd 994.2, found 994.5]
peptídeo VIIIi:	FITC-linker2-LS ₅ ILQB ₅ AVQVILS ₈ LEQQVLER-NH ₂ (SEQ ID 59) [ESIMS for C ₁₄₄ H ₂₂₈ N ₃₃ O ₃₄ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1022.2, found 1022.4]
peptídeo VIIIi:	FITC-linker2-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQR ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 60) [ESIMS for C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1003.2, found 1003.6]
peptídeo VIIIk:	FITC-linker2-LLILQQAVS ₅ VILB ₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 61) [ESIMS for C ₁₄₅ H ₂₃₂ N ₃₃ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1016.9, found 1017.2]
peptídeo VIIIi:	FITC-linker2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILR ₅ LEQQVLER-NH ₂ (SEQ ID 62) [ESIMS for C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1003.2, found 1003.6]
peptídeo VIIIm:	FITC-linker2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILGLES ₈ QVRER-NH ₂ (SEQ ID 63) [ESIMS for C ₁₄₂ H ₂₂₆ N ₃₁ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calcd 993.6 found 994.0]
peptídeo VIIIin:	FITC-linker2-LLILS ₅ QAVB ₅ VILB ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEQ ID 64) [ESIMS for C ₁₄₇ H ₂₃₂ N ₃₁ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1024.9, found 1015.6]

[00363] Adicionais Peptídeos IX Interligados: Peptídeos objetivados a receptor GLP-1, GLP-1-baseados

Tabela 16

peptídeo IXa:	HAEGTFTSDVSSYS ₅ EGQB ₅ AKEB ₅ IAWS ₅ VKGR-NH ₂ (SEQ ID 65) [ESIMS for C ₁₅₉ H ₂₄₅ N ₄₀ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calcd 1144.94, found 1145.1]
peptídeo IXb:	HAEGTFTSDVSSYS ₅ EGQB ₅ AKEFIA ₈ LVKGR-NH ₂ (SEQ ID 66) [ESIMS for C ₁₅₆ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calcd 1128.6, found 1128.8]
peptídeo IXc:	HAEGTFTSDVSSYLEGQS ₅ AKEB ₅ IAWLVKS ₈ R-NH ₂ (SEQ ID 67) [ESIMS for C ₁₆₂ H ₂₅₅ N ₄₀ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calcd 1160.3, found 1160.8]
peptídeo IXd:	HAEGTFTSDVSSYLEGS ₅ AAKB ₅ FIAB ₅ LVKS ₅ R-NH ₂ (SEQ ID 68) [ESIMS for C ₁₆₀ H ₂₅₃ N ₃₈ O ₄₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1126.3, found 1126.4]
peptídeo IXe:	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKS ₅ FIAB ₅ LVKR ₅ R-NH ₂ (SEQ ID 69) [ESIMS for C ₁₅₅ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 1113.9, found 1114.4]
peptídeo IXf:	HAEGTFTSDR ₈ SSYLEGB ₅ AAKEFIS ₈ WLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 70) [ESIMS for C ₁₆₆ H ₂₅₆ N ₃₉ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 1166.6, found 1166.4]

peptídeo IXg:	HAEGTFTSDVSSYLES ₅ QAA B ₅ EFLAWLS ₈ KGR-NH ₂ (SEQ ID 71) [ESIMS for C ₁₆₃ H ₂₄₈ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calcd 1157.2, found 1156.8]
peptídeo IXh:	HAEGTFTSDVSS R ₈ LEGQAA B ₅ EFLAWLS ₈ KGR-NH ₂ (SEQ ID 72) [ESIMS for C ₁₅₉ H ₂₄₈ N ₃₉ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 1135.9, found 1135.6]
peptídeo IXi:	HAEGTFTSDVSS ₅ YLE B ₅ QAAKEFS ₈ AWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 73) [ESIMS for C ₁₆₅ H ₂₅₃ N ₄₀ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 1166.3, found 1166.0]
peptídeo IXj:	HAEGTFTSDS ₅ SSY B ₅ EGQAAKS ₈ FIAWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 74) [ESIMS for C ₁₆₀ H ₂₄₅ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 1138.3, found 1138.0]
peptídeo IXk:	HAEGTFTS ₅ DVS B ₅ YLEGQAS ₈ KEFLAWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 75) [ESIMS for C ₁₆₇ H ₂₅₇ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 1170.3, found 1170.0]
peptídeo IXl:	HAEGTFTS ₅ DVS B ₅ YLER ₅ QAAKEFIAWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 76) [ESIMS for C ₁₆₅ H ₂₅₃ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 1161.0, found 1160.8]
peptídeo IXm:	HAEGTFTS ₅ DVS B ₅ YLEB ₅ QAA S ₅ EFLAWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 77) [ESIMS for C ₁₆₉ H ₂₅₆ N ₃₉ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 1173.3, found 1173.2]
peptídeo IXn:	HAEGTFTSDVSS ₅ YLEB ₅ QAA R ₅ EFLAWLVKGR-NH ₂ (SEQ ID 78) [ESIMS for C ₁₆₂ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calcd 1147.3, found 1146.8]

[00364] Adicionais Peptídeos X Interligados: Peptídeos objetivados a Vírus da Epatite C, NS5A-baseados

Tabela 17

peptídeo Xa:	SGSWLRD S ₅ WDWB ₅ CTVLTDS ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 79) [ESIMS for C ₁₆₁ H ₂₄₅ N ₃₈ O ₄₀ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1127.6, found 1127.6]
peptídeo Xb:	SGSWLRDVWDWIS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 80) [ESIMS for C ₁₇₄ H ₂₅₉ N ₃₈ O ₃₇ [M/3 + H] ⁺ calcd 1157.7, found 1157.6]
peptídeo Xc:	SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVL S ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 81) [ESIMS for C ₁₆₇ H ₂₅₀ N ₃₅ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1123.3, found 1123.6]
peptídeo Xd:	SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 82) [ESIMS for C ₁₆₄ H ₂₄₄ N ₃₅ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1109.3, found 1109.2]
peptídeo Xe:	SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLT S ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 83) [ESIMS for C ₁₇₀ H ₂₅₄ N ₃₅ O ₃₅ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1126.0, found 1126.0]
peptídeo Xf:	SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFK S ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 84) [ESIMS for C ₁₆₉ H ₂₅₅ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1141.7, found 1141.6]

peptídeo Xg:	SGSWLRDVWS₅WICB₅VLTR₅FKTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 85)
	[ESIMS for C ₁₆₆ H ₂₄₈ N ₃₈ O ₃₅ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1123.0, found 1122.8]
peptídeo Xh:	SGSWLRR₈VWDWICB₅VLTDfkS₈WLQSKL-NH₂ (SEQ ID 86)
	[ESIMS for C ₁₇₂ H ₂₆₁ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1155.7, found 1155.6]
peptídeo Xi:	Ac-SGSWLRDS₅WDWB₅CTVLTDS₈KTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 87)
	[ESIMS for C ₁₆₃ H ₂₄₇ N ₃₈ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1141.6, found 1141.6]
peptídeo Xj:	Ac-SGSWLRDVWDWLS₅TVLB₅DFKB₅WLQS₅KL-NH₂ (SEQ ID 88)
	[ESIMS for C ₁₇₆ H ₂₆₁ N ₃₈ O ₃₈ [M/3 + H] ⁺ calcd 1171.7, found 1171.6]
peptídeo Xk:	Ac-SGSWLS₅DVWB₅WICTVLS₈DFKTLQSKL-NH₂ (SEQ ID 89)
	[ESIMS for C ₁₆₉ H ₂₅₂ N ₃₅ O ₃₈ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1137.3, found 1137.2]
peptídeo XI:	Ac-SGSWLS₅DVWB₅WICR₅VLTDfkTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 90)
	[ESIMS for C ₁₆₆ H ₂₄₆ N ₃₅ O ₃₈ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1123.3, found 1123.2]
peptídeo Xm:	Ac-SGSWLS₅DVWB₅WICB₅VLTS₅FKTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 91)
	[ESIMS for C ₁₇₂ H ₂₅₆ N ₃₅ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1140.0, found 1140.0]
peptídeo Xn:	Ac-SGSWLRDVWS₅WICB₅VLTDfkS₈WLQSKL-NH₂ (SEQ ID 92)
	[ESIMS for C ₁₇₁ H ₂₅₇ N ₃₈ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1155.7, found 1155.6]
peptídeo Xo:	Ac-SGSWLRDVWS₅WICB₅VLTR₅FKTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 93)
	[ESIMS for C ₁₆₈ H ₂₅₃ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1137.0, found 1136.8]
peptídeo Xp:	Ac-SGSWLR₈VWDWICB₅VLTDfkS₈WLQSKL-NH₂ (SEQ ID 94)
	[ESIMS for C ₁₇₄ H ₂₆₃ N ₃₈ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1169.7, found 1169.6]
peptídeo Xq:	Ac-linker1-SGSWLRDS₅WDWB₅CTVLTDS₈KTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 95)
	[ESIMS for C ₁₇₃ H ₂₆₅ N ₄₀ O ₄₅ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1218.7, found 1218.6]
peptídeo Xr:	Ac-linker1-SGSWLRDVWDWLS₅TVLB₅DFKB₅WLQS₅KL-NH₂ (SEQ ID 96)
	[ESIMS for C ₁₈₆ H ₂₇₉ N ₄₀ O ₄₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1248.7, found 1248.9]
peptídeo Xs:	Ac-linker1-SGSWLS₅DVWB₅WICTVLS₈DFKTLQSKL-NH₂ (SEQ ID 97)
	[ESIMS for C ₁₇₉ H ₂₇₀ N ₃₇ O ₄₂ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1214.4, found 1214.4]
peptídeo Xt:	Ac-linker1-SGSWLS₅DVWB₅WICR₅VLTDfkTWLQSKL-NH₂ (SEQ ID 98)
	[ESIMS for C ₁₇₆ H ₂₆₄ N ₃₇ O ₄₂ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1200.3, found 1200.3]

peptídeo Xu:	Ac-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 99)
peptídeo Xv:	Ac-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 100)
	[ESIMS for C ₁₈₁ H ₂₇₅ N ₄₀ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1232.7, found 1232.7]
peptídeo Xw:	Ac-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 101)
	[ESIMS for C ₁₇₈ H ₂₇₁ N ₄₀ O ₄₀ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1214.0, found 1214.1]
peptídeo Xx:	Ac-linker1-SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 102)
	[ESIMS for C ₁₈₄ H ₂₈₁ N ₄₀ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1246.7, found 1246.5]
peptídeo Xy:	FITC-linker1-SGSWLRDS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 103)
	[ESIMS for C ₁₉₂ H ₂₇₄ N ₄₁ O ₄₉ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1334.4, found 1334.1]
peptídeo Xz:	FITC-linker1-SGSWLRDVWDWI ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 104)
	[ESIMS for C ₂₀₅ H ₂₈₈ N ₄₁ O ₄₆ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1364.4, found 1364.4]
peptídeo Xaa:	FITC-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 105)
	[ESIMS for C ₁₉₈ H ₂₇₉ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1330.0, found 1330.2]
peptídeo Xab:	FITC-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 106)
	[ESIMS for C ₁₉₅ H ₂₇₃ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1316.0, found 1316.1]
peptídeo Xac:	FITC-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 107)
	[ESIMS for C ₂₀₀ H ₂₈₁ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1348.4, found 1348.2]
peptídeo Xad:	FITC-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 108)
	[ESIMS for C ₂₀₀ H ₂₈₁ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1348.4, found 1348.2]
peptídeo Xae:	FITC-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 109)
	[ESIMS for C ₁₉₇ H ₂₈₀ N ₄₁ O ₄₄ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1329.7, found 1330.0]
peptídeo Xaf:	FITC-linker1-SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 110)
	[ESIMS for C ₂₀₃ H ₂₉₀ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1362.4, found 1362.4]

peptídeo Xag: 5:	Biotin-linker1-SGSWLRDS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 111)
	[ESIMS for C ₁₈₁ H ₂₇₇ N ₄₂ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1279.7, found 1280.1]
peptídeo Xah: 1:	Biotin-linker1-SGSWLRDVWDWIS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEQ ID 112)
	[ESIMS for C ₁₉₄ H ₂₇₆ N ₄₂ O ₄₃ S [M/3 + H] ⁺ calcd 1309.7, found 1310.1]
peptídeo Xai: :	Biotin-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 113)
	[ESIMS for C ₁₈₇ H ₂₈₂ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1275.4, found 1275.6]
peptídeo Xaj: :	Biotin-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLTDFKTLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 114)
	[ESIMS for C ₁₈₄ H ₂₇₆ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1261.4, found 1261.8]
peptídeo Xak: :	Biotin-linker1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLT ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 115)
	[ESIMS for C ₁₈₉ H ₂₈₇ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1293.7, found 1294.2]
peptídeo Xal: :	Biotin-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 116)
	[ESIMS for C ₁₈₆ H ₂₈₃ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1275.1, found 1275.3]
peptídeo Xam: :	Biotin-linker1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 117)
	[ESIMS for C ₁₉₂ H ₂₉₃ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calcd 1307.7, found 1308.3]
peptídeo Xan: 1:	Biotin-linker1-SGSWLR ₈ VWDWICB ₅ VLTDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEQ ID 118)
	[ESIMS for C ₁₃₃ H ₂₁₂ N ₃₅ O ₃₈ [M/3 + H] ⁺ calcd 992.6, found 992.6]

[00365] Adicionais Peptídeos XI Interligados: Peptídeos objetivados a Myc, Max-baseados

Tabela 18

peptídeo Xla:	Ac-KATEYI ₁ QYN ₁ S ₅ RKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEQ ID 119)
	[ESIMS for C ₁₃₃ H ₂₁₂ N ₃₅ O ₃₈ [M/3 + H] ⁺ calcd 992.6, found 992.6]
peptídeo Xlb:	Ac-KATEYI ₁ R ₈ YN ₁ RRKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEQ ID 120)
	[ESIMS for C ₁₃₇ H ₂₂₂ N ₃₇ O ₃₇ [M/3 + H] ⁺ calcd 1015.9, found 1016.3]

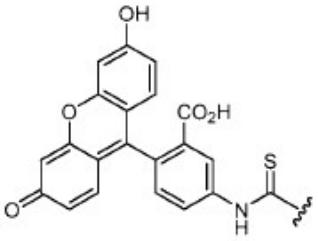
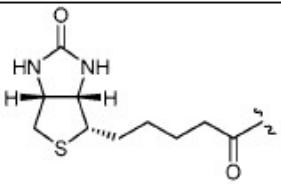
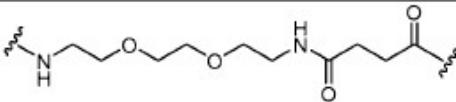
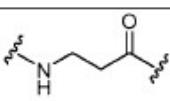
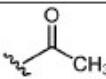
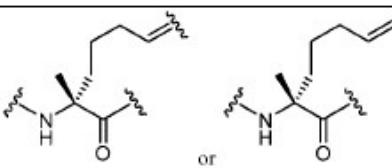
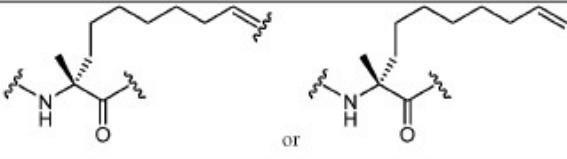
[00366] Adicionais Peptídeos XII Interligados: Peptídeos objetivados a MITF, MITF-baseados

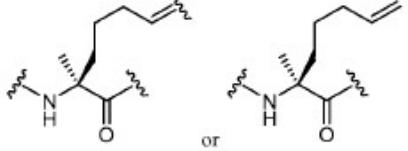
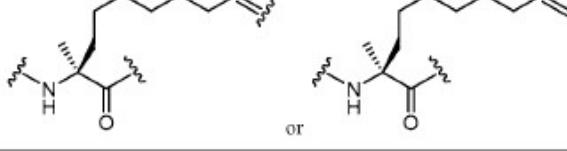
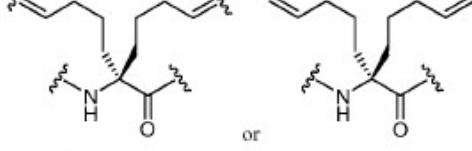
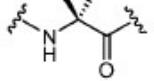
Tabela 19

Pep	peptídeo XIIa:	-TILKASVDYS ₅ RKL B ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEQ ID 121) [¹¹ C]SIMS for C ₁₂₈ H ₂₂₀ N ₃₅ O ₃₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 972.6, found 972.8]
Pep	peptídeo XIIb:	-TILKAS R ₈ DYIRKL B ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEQ ID 122) [¹¹ C]SIMS for C ₁₃₂ H ₂₂₈ N ₃₅ O ₃₃ [M/3 + H] ⁺ calcd 991.3, found 991.4]

Listagem de Abreviaturas

Tabela 20*

FITC	
Biotin	
linker1	
linker2	
Ac	
R₅	 or
R₈	

S ₅	
S ₈	
B ₅	
Aib	

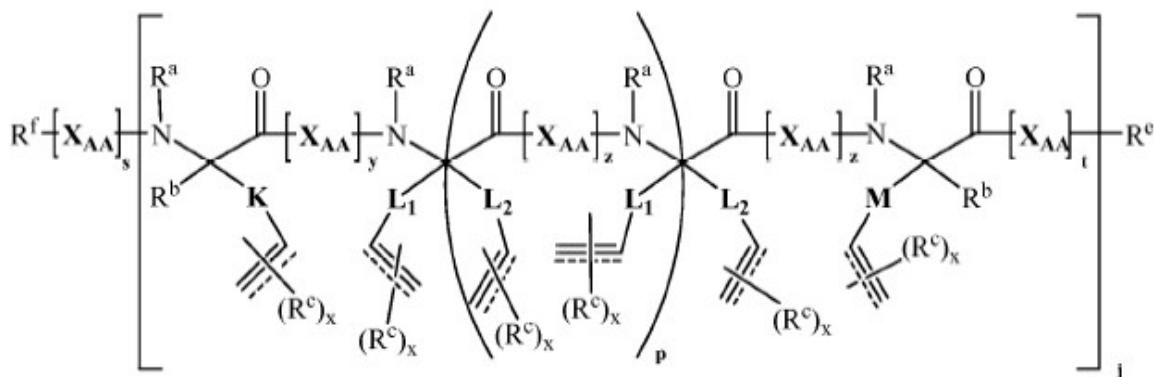
* onde \equiv^{\ddagger} se refere a 1/2 de uma dupla ligação C-C que está unida a um outro 1/2 de uma outra dupla ligação C-C (um “grampo” do peptídeo interligado).

Outras modalidades

[00367] O mencionado até agora foi uma descrição de algumas modalidades preferidas não limitantes da invenção. Será notado por aqueles usualmente versados na técnica que diversas alterações e modificações a essa descrição podem ser feitas sem se afastar do espírito ou o âmbito da presente invenção, tal como definido nas reivindicações apresentadas adiante.

REIVINDICAÇÕES

1. Polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula (I):



em que:

5 cada ocorrência de L₁ e L₂ é, independentemente, aquíleno C₃₋₇ cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;

cada ocorrência de K e M é, independentemente, uma ligação, alquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cíclica ou acíclica, substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

cada ocorrência de R^b é, independentemente, uma cadeia lateral de amino-

ácido adequada; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cíclica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

5 cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificada ou não ramificada, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cíclica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

10 cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, onde cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila adequada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E que juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

15 cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, em que o ligante é selecionado de alquilenos cíclicos ou acíclicos, ramificados ou não ramificados, substituídos ou não substituídos; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado,

substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

5 cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

10 y e z são, independentemente, um número inteiro entre 2 e 6;

j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;

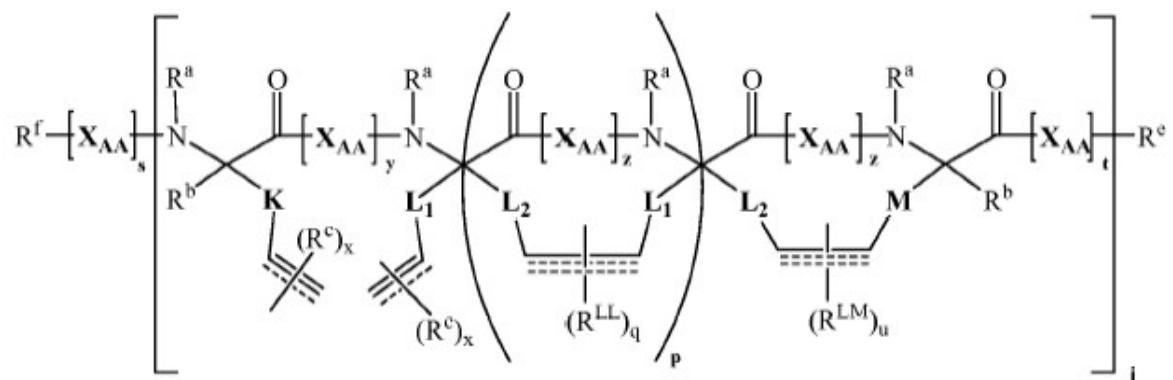
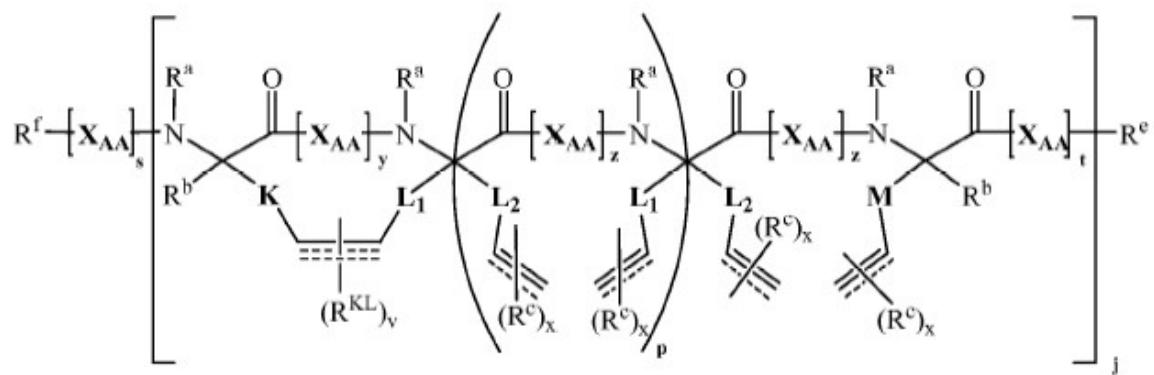
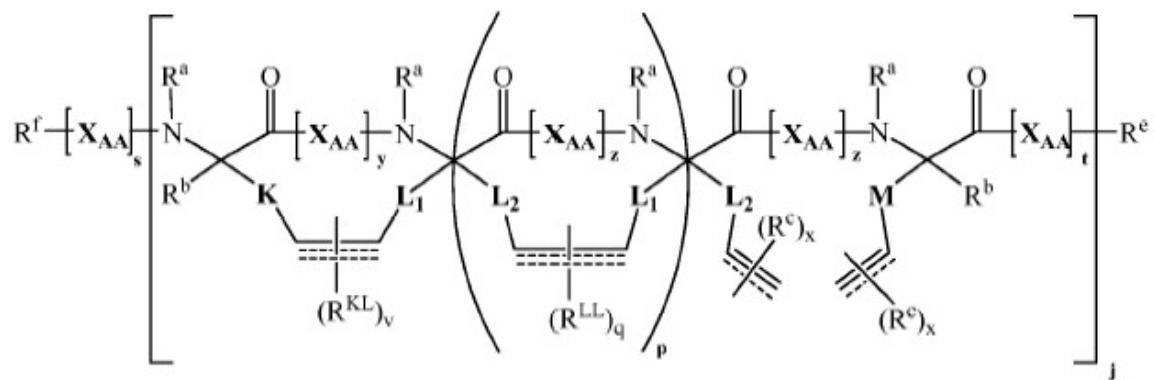
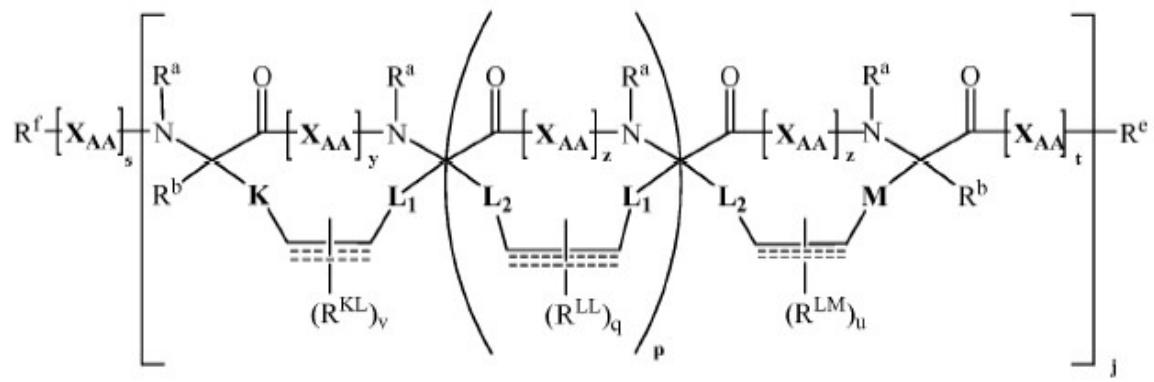
p é um número inteiro entre 0 e 10;

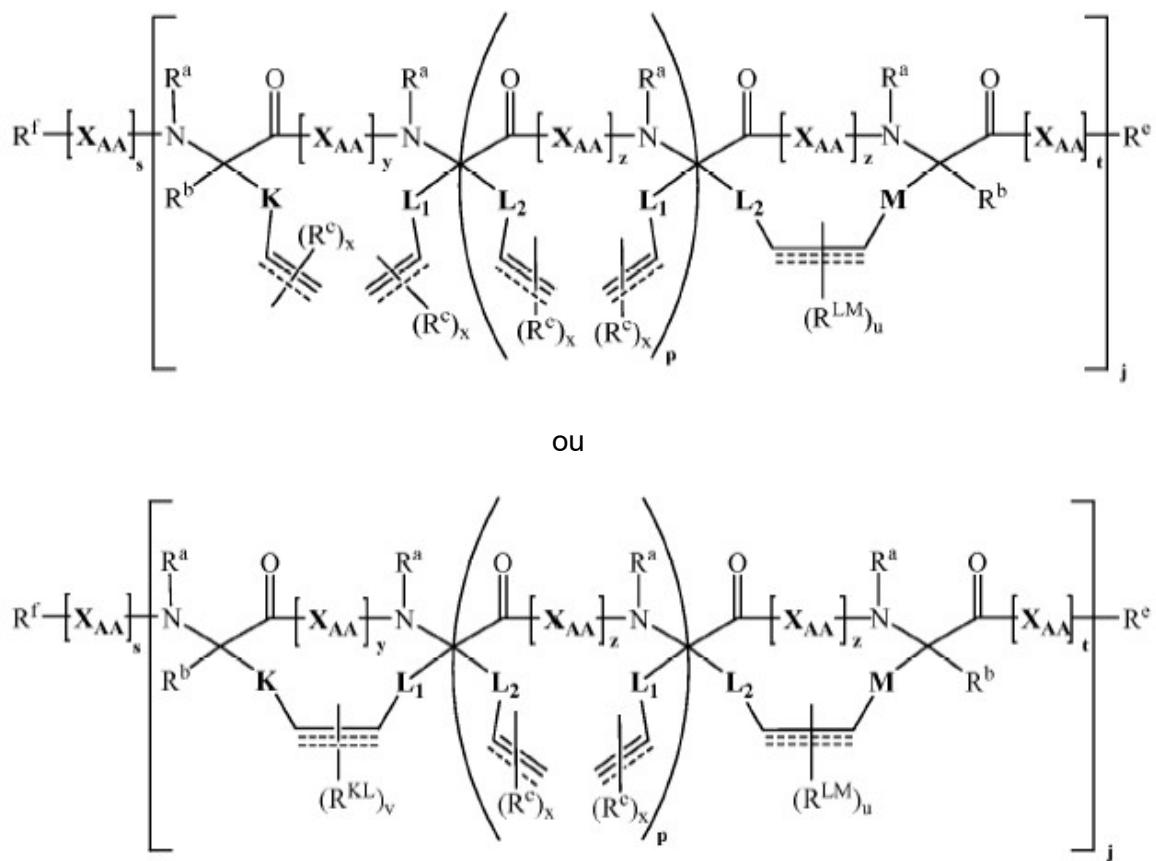
cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100; e

15 em que  corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e

em que um ou mais substituintes são selecionados do grupo consistindo em alifático, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclico, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxila, tiol e halo.

2. Polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula:





em que:

cada ocorrência de L₁ e L₂ é, independentemente, aquíleno C₃₋₇ cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;

cada ocorrência de K e M, é, independentemente, uma ligação, alquíleno cí-

5 clico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; al-
quenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substi-
tuído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não
10 substituído; heteroalquíleno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substi-
tuído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ra-
mificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramifi-
cado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não
substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou
não substituído;

cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou

15 acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático

cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino adequado;

5 cada ocorrência de R^b é, independentemente, uma cadeia lateral de aminoácido adequada; hidrogênio; alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

10 cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio; alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

15 cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, em que cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila adequada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E que juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

20 cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila

substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, em que o ligante é selecionado de alquilenos cíclicos ou acíclicos, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;

5 alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico,

10 ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a juntos formam um anel heteroaromático ou hererocílico de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

cada ocorrência de R^{KL}, R^{LL}, e R^{LM} é, independentemente, hidrogênio; alifáti-
 15 co cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não subs-
 tituída; acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída;
 tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; azido; cia-
 20 no; isociano; halo; nitro;

ou dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; dois grupos adjacentes R^{LL} são uni-
 25 dos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído; ou dois grupos adjacentes R^{LM} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 mem-

bros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituído;

cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou não natural;

5 cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;
 y é 2 e z é 3, ou y é 2 e z é 5, ou y é 2 e z é 6, ou y é 3 e z é 2, ou y é 3 e z é 3, ou y é 3 e z é 5, ou y é 3 e z é 6, ou y é 5 e z é 2, ou y é 5 e z é 3, ou y é 5 e z é 6, ou y é 6 e z é 2, ou y é 6 e z é 3, ou y é 6 e z é 5;

cada ocorrência de j é, independentemente, um número inteiro entre 1 e 10;

10 cada ocorrência de p é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 10;
cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100;

cada ocorrência de u , v , e q , é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 4;

15 e em que:

corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e

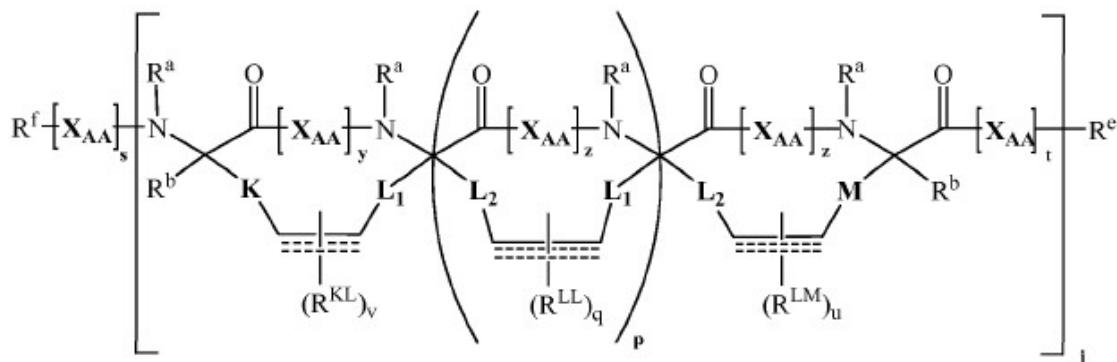
corresponde a uma ligação simples, dupla ou tripla; e

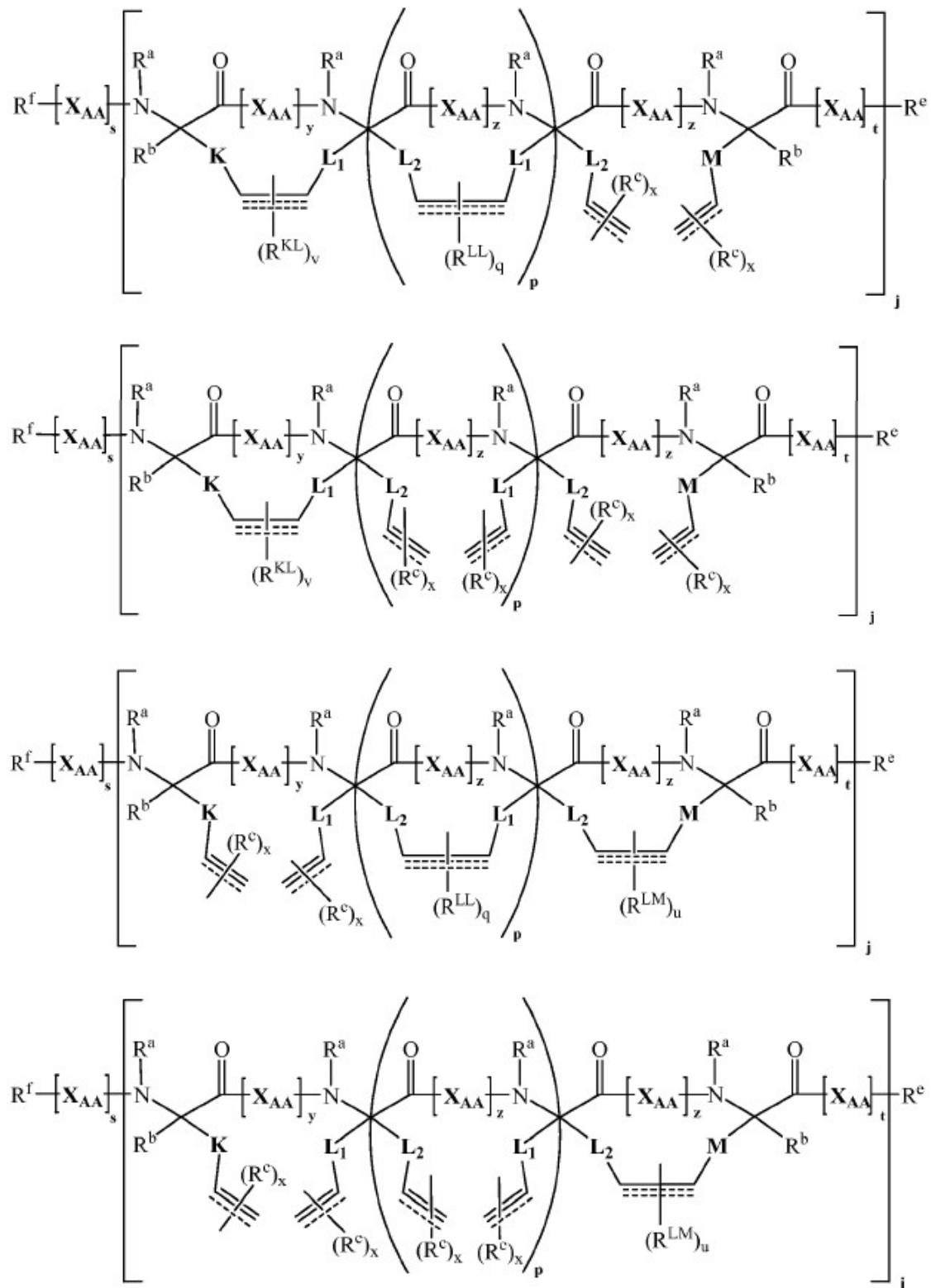
em que um ou mais substituintes são selecionados do grupo consistindo em

alifático, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclico, arila, heteroarila,

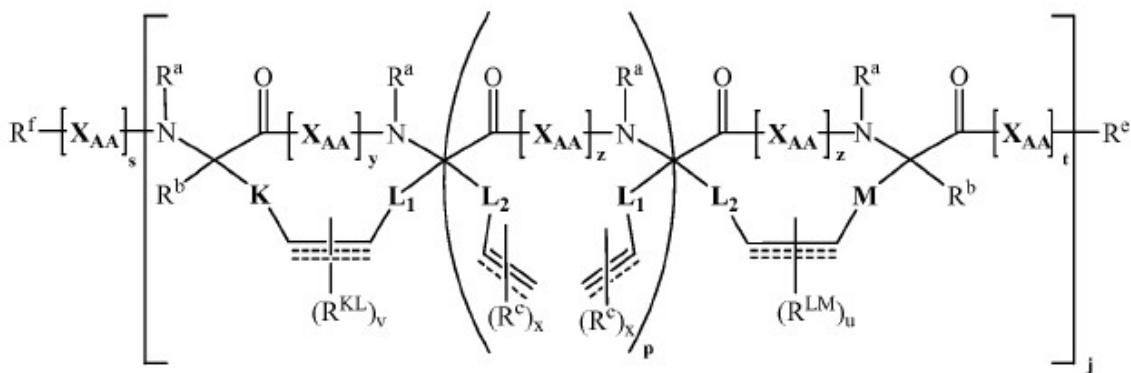
20 acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxila, tiol e halo.

3. Polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem a fórmula:





or



em que:

cada ocorrência de L_1 e L_2 é, independentemente, aquileno C₃₋₇ cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;

5 cada ocorrência de K e M é, independentemente, uma ligação, alquileno cílico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído, heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído;

15 cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino 20 adequado;

 cada ocorrência de R^b é, independentemente, uma cadeia lateral de aminoácido adequada; hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou cílico, ramificado ou não

ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cíclica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

5 cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio; alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cíclica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

10 cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, em que cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; uma hidroxila apropriada; grupo de proteção amino ou tiol; ou dois grupos R^E que juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

15 cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; um rótulo opcionalmente unido com um ligante, em que o ligante é selecionado de alquilenó cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; alquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado,

substituído ou não substituído; heteroalquenileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalquinileno cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arileno substituído ou não substituído; heteroarileno substituído ou não substituído; ou acileno substituído ou não substituído; ou R^f e R^a que juntos formam um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

5 cada ocorrência de R^{KL}, R^{LL}, e R^{LM} é, independentemente, hidrogênio; alifáti-
co cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído;
heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não
10 substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não subs-
tituída; acila substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída;
tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; azido; cia-
no; isociano; halo; nitro;

ou dois grupos adjacentes R^{KL} são unidos para formar um anel cicloalifático
15 de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8
membros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou
anel heteroarila substituído ou não substituído; dois grupos adjacentes R^{LL} são uni-
dos para formar um anel cicloalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substitu-
ído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 membros substituído ou não substituído; anel
20 arila substituído ou não substituído; ou anel heteroarila substituído ou não substituí-
do; ou dois grupos adjacentes R^{LM} são unidos para formar um anel cicloalifático de 5
a 8 membros substituído ou não substituído; anel cicloheteroalifático de 5 a 8 mem-
bros substituído ou não substituído; anel arila substituído ou não substituído; ou anel
heteroarila substituído ou não substituído;

25 cada ocorrência de X_{AA} é, independentemente, um aminoácido natural ou
não natural;

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

cada ocorrência de y e z são, independentemente, um número inteiro entre 2
e 6;

cada ocorrência de p é um número inteiro entre 0 e 10;

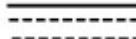
cada ocorrência de s e t é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 100;

cada ocorrência de u, v, e q, é, independentemente, um número inteiro entre

5 0 e 4;



corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e



corresponde a uma ligação simples, dupla ou tripla; e

em que um ou mais substituintes são selecionados do grupo consistindo em

alifático, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclico, arila, heteroarila,

10 acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxila, tiol e halo.

4. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que todos correspondem a ligações duplas.

5. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO**

15 pelo fato de que todos correspondem a ligações duplas.

6. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que L₁ e L₂ são, independentemente, alquileno de cadeia linear C₃₋₇ não substituído.

7. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que L₁ e L₂ são ambos -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- .

8. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que K e M é, independentemente, alquileno de cadeia linear C₃₋₇ não substituído.

25 9. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^a é hidrogênio.

10. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

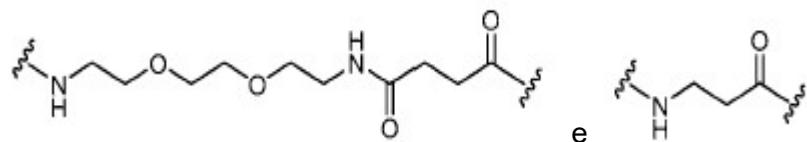
CARACTERIZADO pelo fato de que R^b é hidrogênio.

11. Polipeptídeo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3,

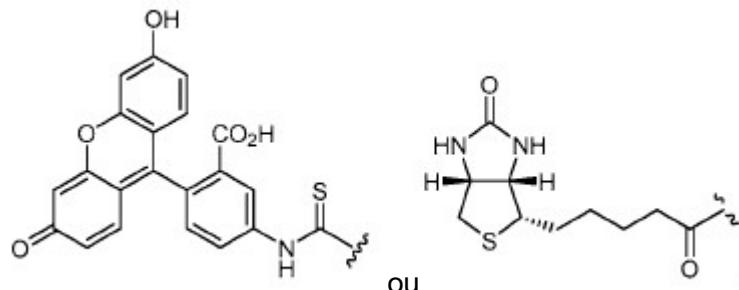
CARACTERIZADO pelo fato de que R^f é um rótulo opcionalmente unido por um ligante.

12. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^f é um rótulo unido por um ligante heteroalquíleno.

5 13. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o ligante heteroalquíleno é selecionado de:



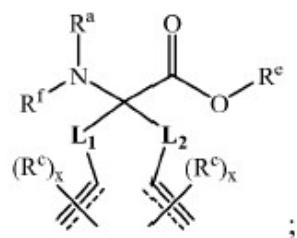
14. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o rótulo é selecionado de:



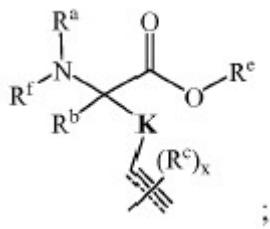
10 15. Polipeptídeo, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido polipeptídeo é selecionado de polipeptídeos da SEQ ID 1 a SEQ ID 122.

16. Método para fabricação de polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, como definido na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido método compreende as etapas de:

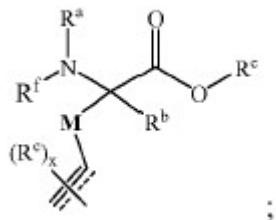
15 (i) fornecer um aminoácido de Fórmula (A):



(ii) fornecer um aminoácido da Fórmula (B):



(iii) fornecer um aminoácido da Fórmula (C):



(iv) fornecer pelo menos um aminoácido adicional;

(v) acoplar os referidos aminoácidos das fórmulas (A), (B), e (C) com pelo menos um aminoácido da etapa (iv) para fornecer um polipeptídeo da fórmula

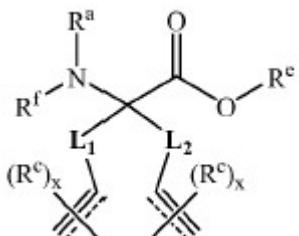
5 (I).

17. Método para fabricação de polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, como definido na reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido método compreende adicionalmente as etapas de:

10 (vi) tratar o polipeptídeo da etapa (v), como definido na reivindicação 16, com um catalisador.

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido catalisador é catalisador de rutênio.

19. Aminoácido **CARACTERIZADO** pelo fato de ter a fórmula:



em que:

15 cada ocorrência de L₁ e L₂ é, independentemente, aquíleno C₃₋₇ cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; cada ocorrência de R^a é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou

acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; ou R^a é um grupo protetor de amino

5 adequado;

cada ocorrência de R^c é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila cílica ou acíclica, substituída ou não substituída; hidroxila substituída ou não substituída; tiol substituído ou não substituído; amino substituído ou não substituído; ciano; isociano; halo; ou nitro;

10

cada ocorrência de R^e é, independentemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, ou -SR^E, em que cada ocorrência de R^E é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina, uma hidroxila adequada, grupo protetor de amino ou tiol; ou dois grupos R^E que juntos formam um anel heteroaromático ou heterocíclico de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

15

cada ocorrência de R^f é, independentemente, hidrogênio, alifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; heteroalifático cíclico ou acíclico, ramificado ou não ramificado, substituído ou não substituído; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; acila substituída ou não substituída; uma resina; um grupo protetor de amino adequado; ou R^f e R^a juntos formando um anel heterocíclico ou heteroaromático de 5 a 6 membros substituído ou não substituído;

20

cada ocorrência de x é, independentemente, um número inteiro entre 0 e 3;

e

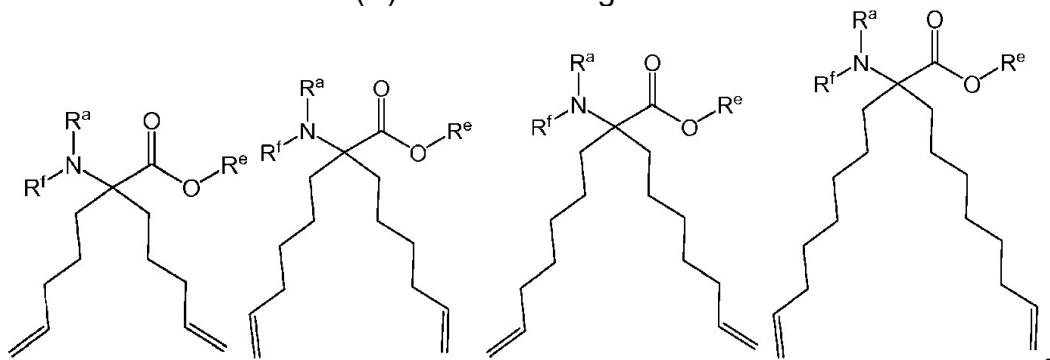
corresponde a uma ligação dupla ou tripla; e

em que um ou mais substituintes são selecionados do grupo consistindo em alifático, alquila, alquenila, alquinila, heteroalifático, heterocíclico, arila, heteroarila, acila, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxila, tiol e halo.

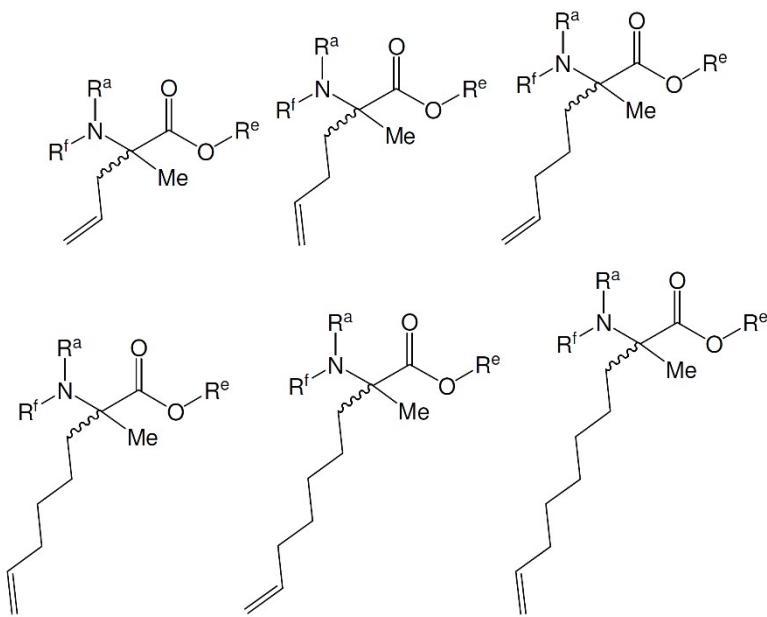
5 20. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, como definido na reivindicação 2 ou 3.

10 21. Polipeptídeo substancialmente alfa-helicoidal, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso no tratamento de uma doença.

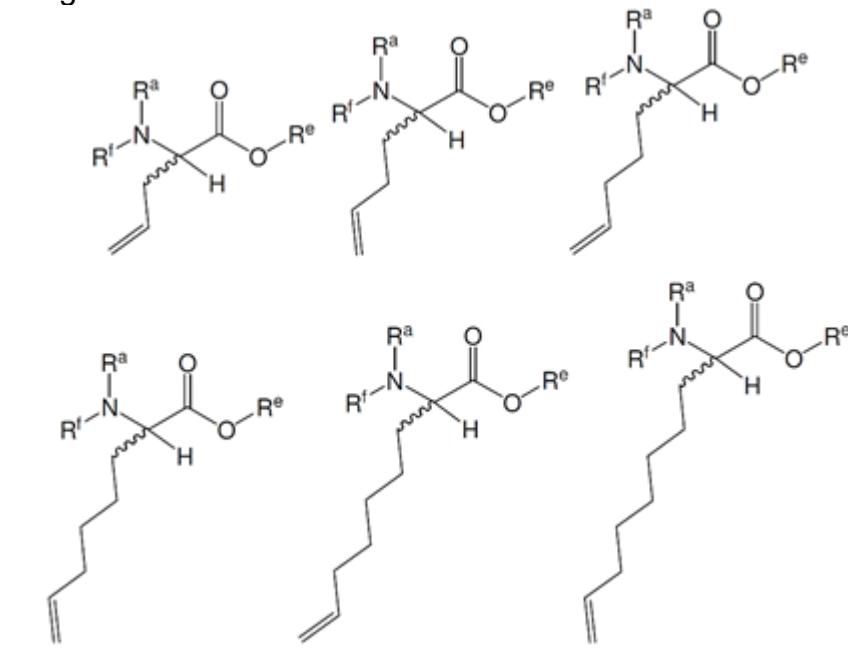
22. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o aminoácido da fórmula (A) é uma das seguintes fórmulas:



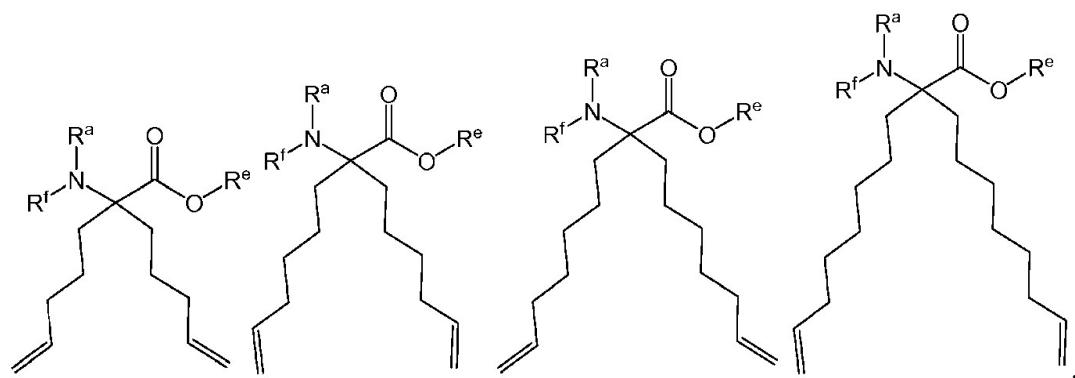
15 23. Método, de acordo com a reivindicação 15 ou 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um aminoácido das fórmulas (B) e (C) são, independentemente, de uma das seguintes fórmulas:

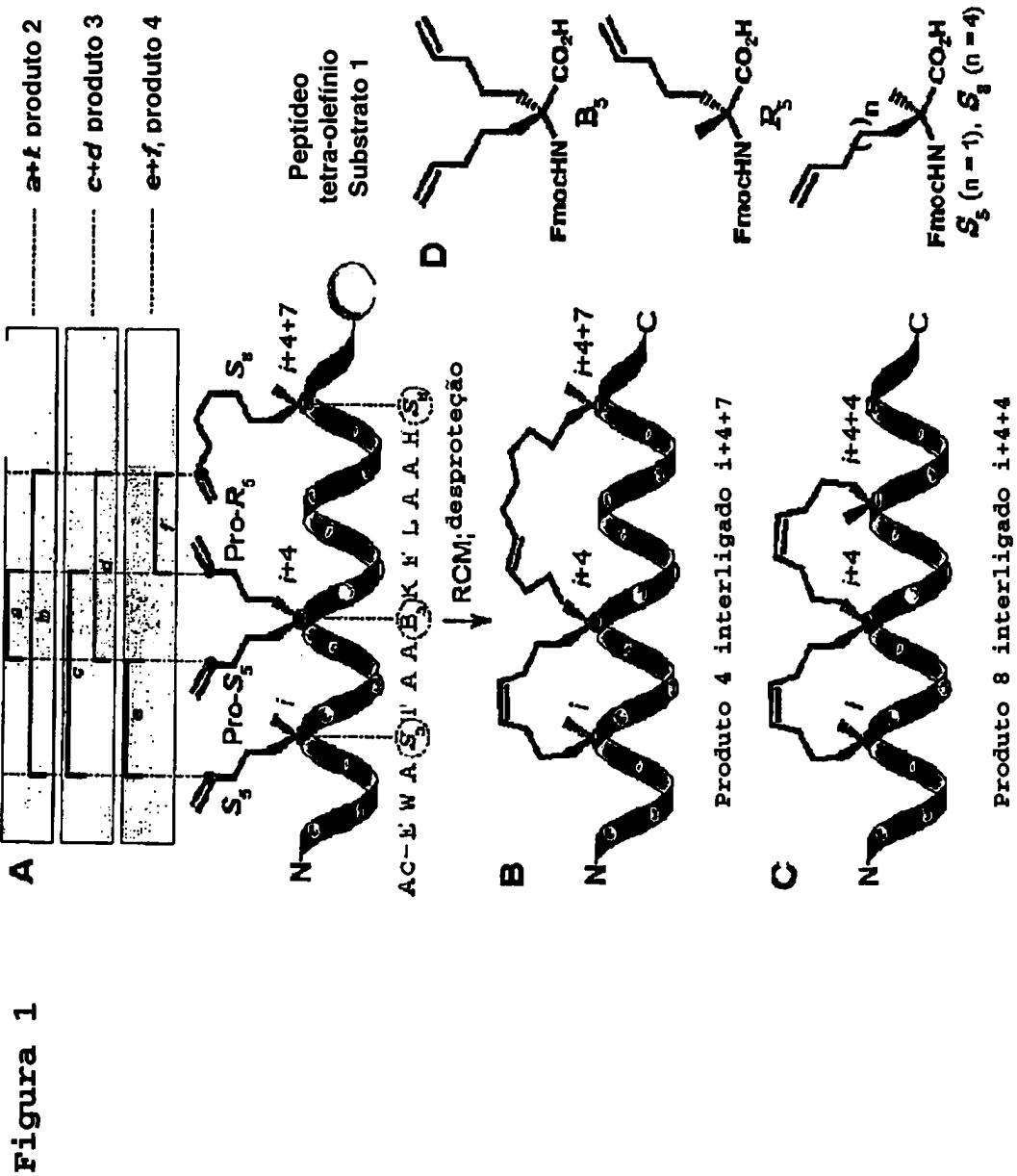


24. Método, de acordo com a reivindicação 15 ou 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que um aminoácido das fórmulas (B) e (C) são, independentemente, de uma das seguintes fórmulas:



25. Aminoácido, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o aminoácido é de uma das seguintes fórmulas:





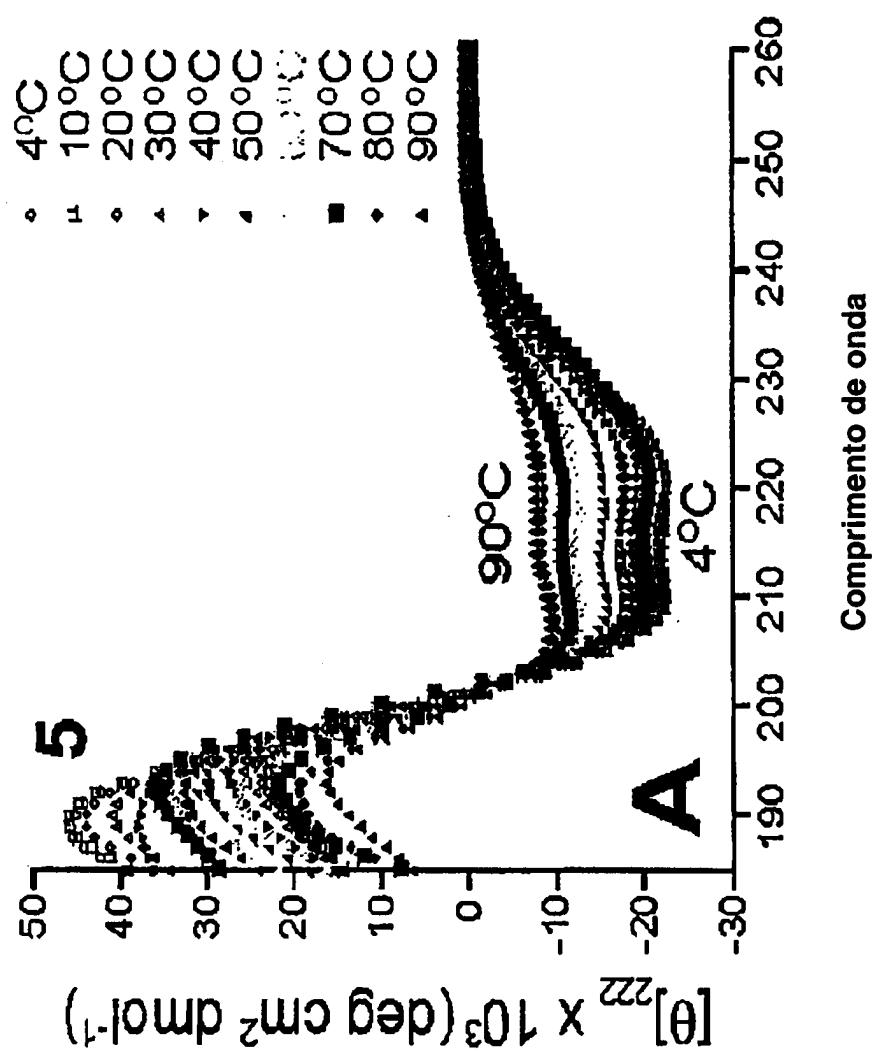


Figura 2A

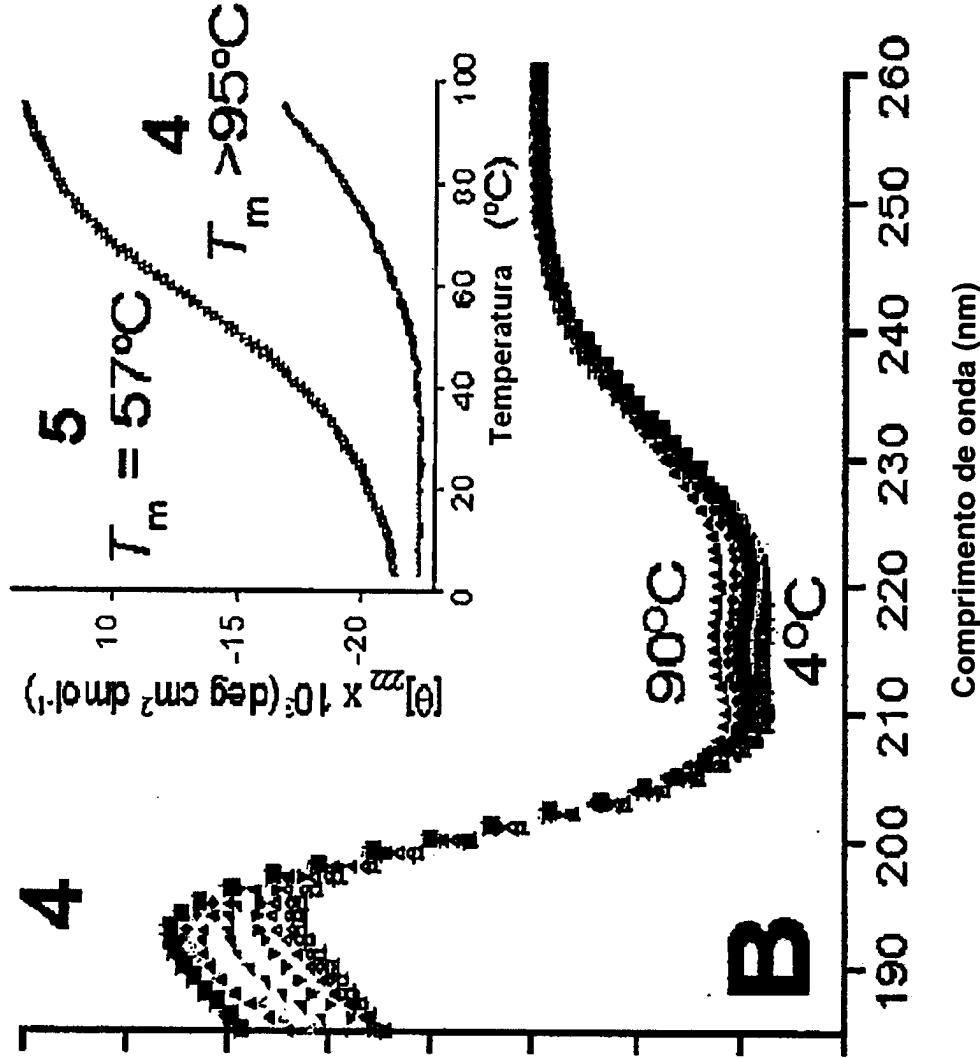


Figura 2B

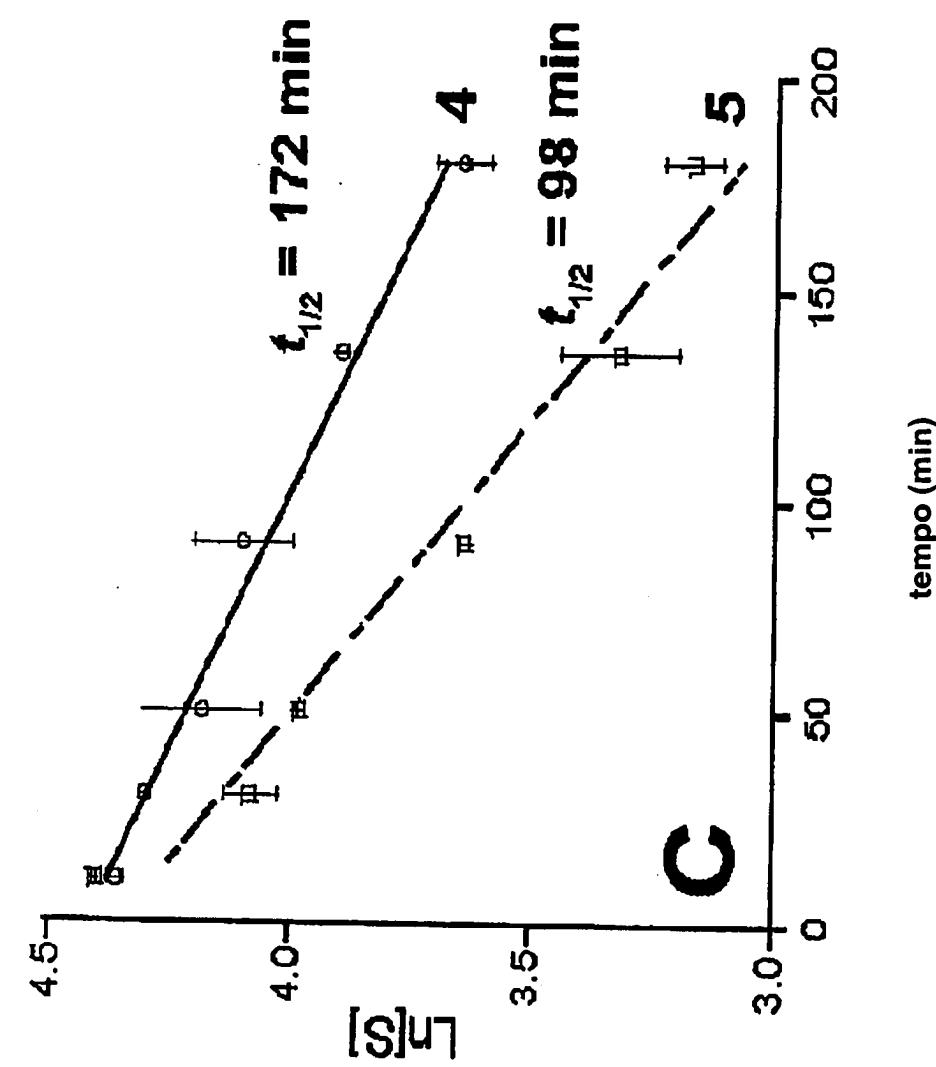


Figura 2C

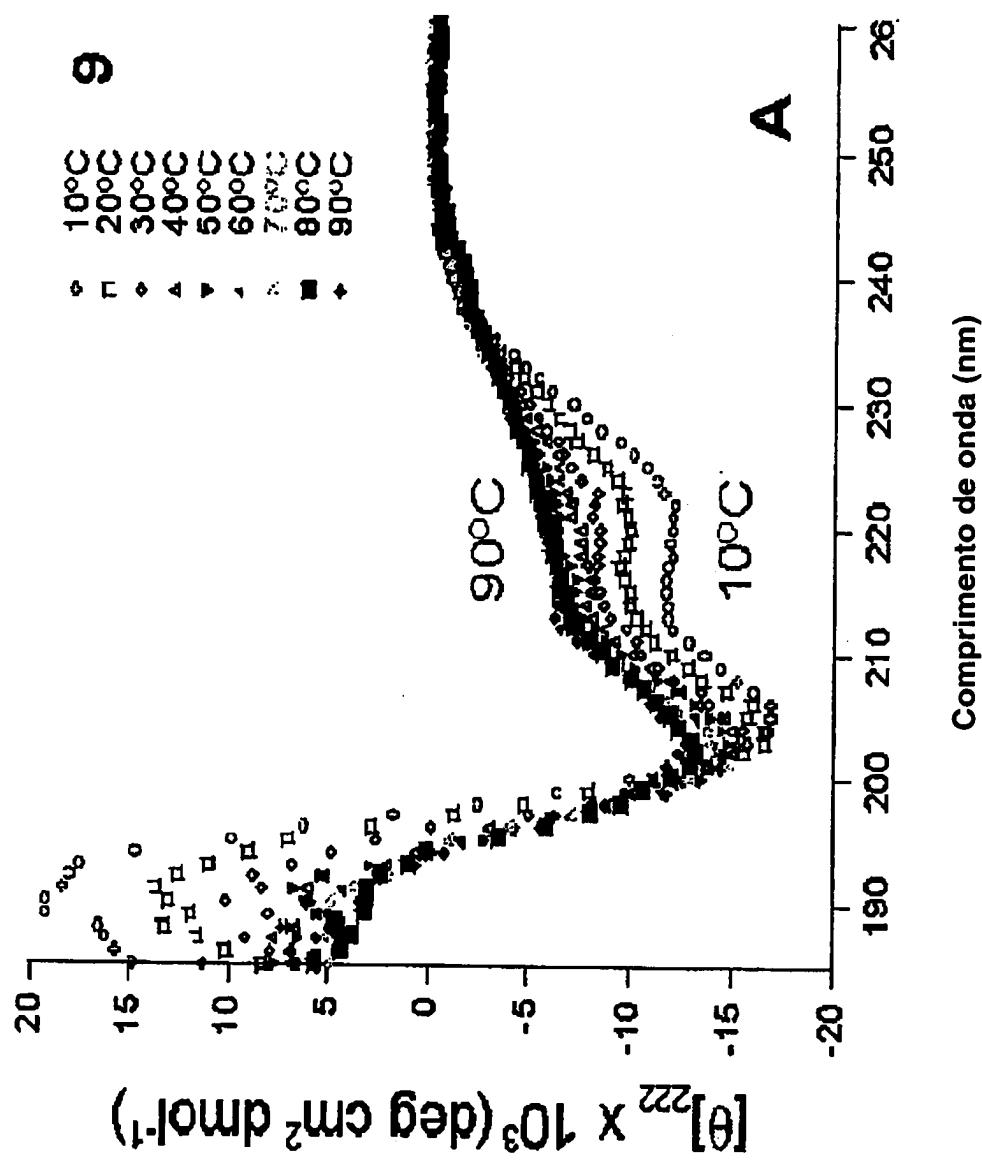
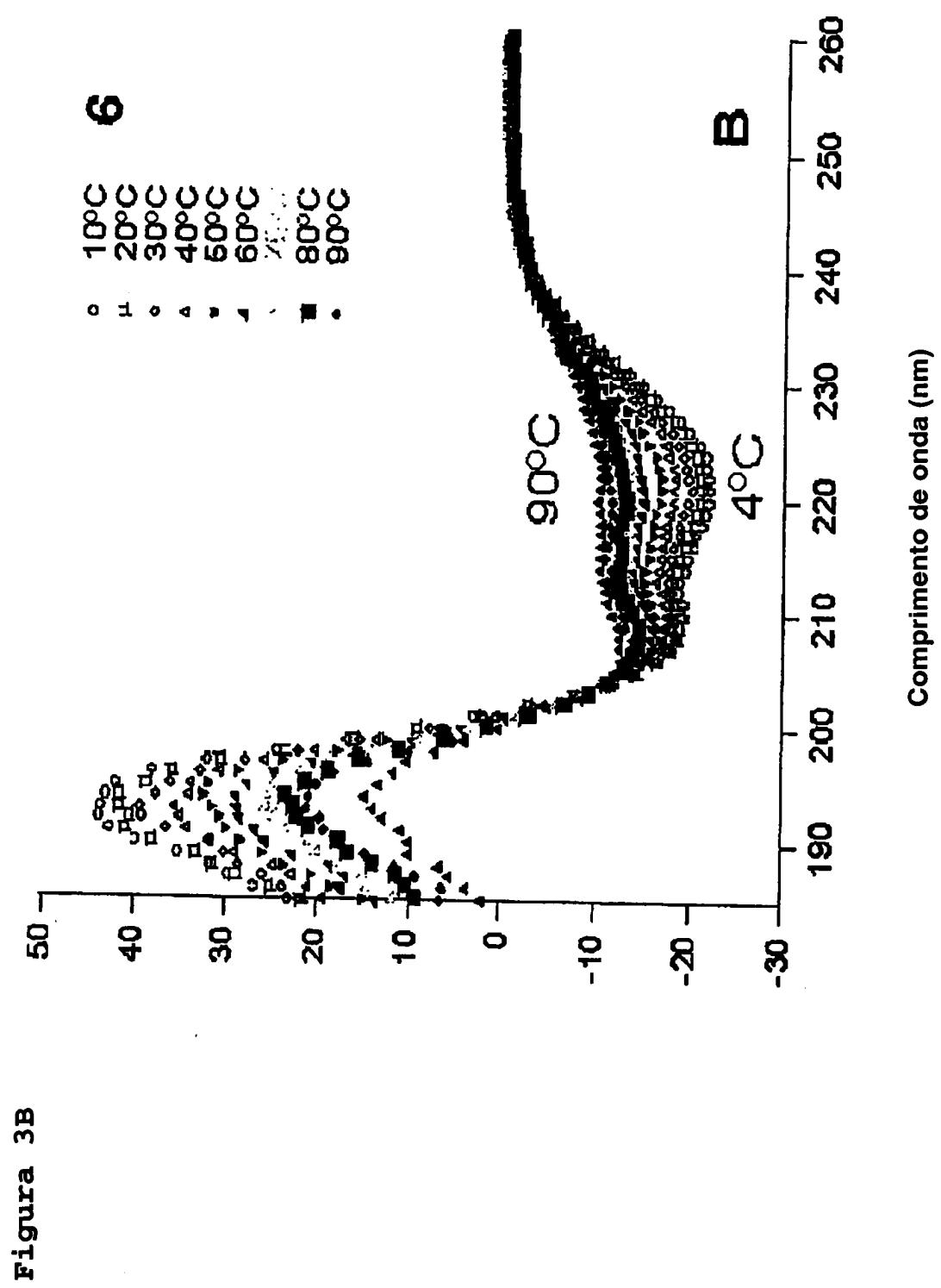


Figura 3A



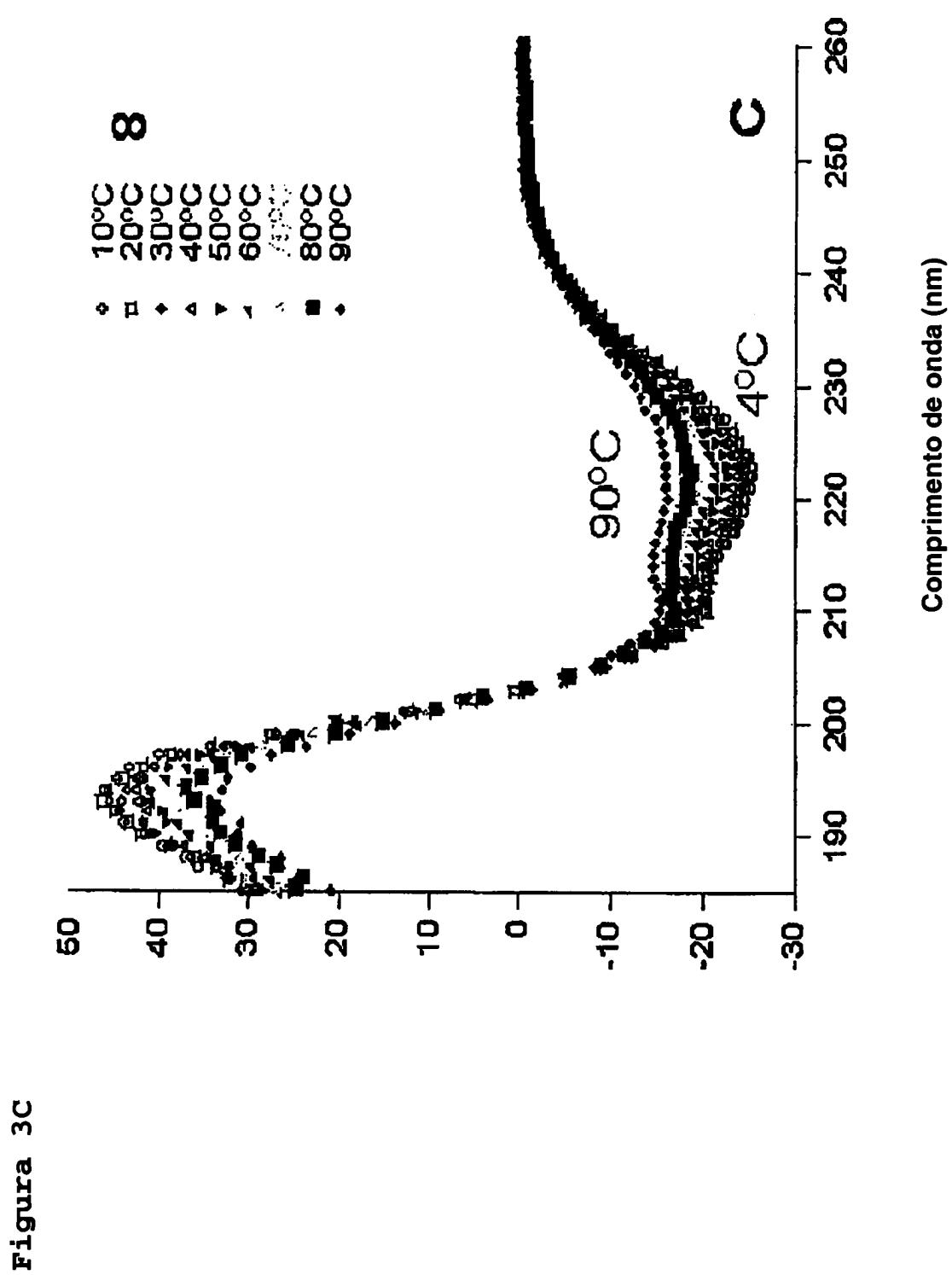


Figura 3c

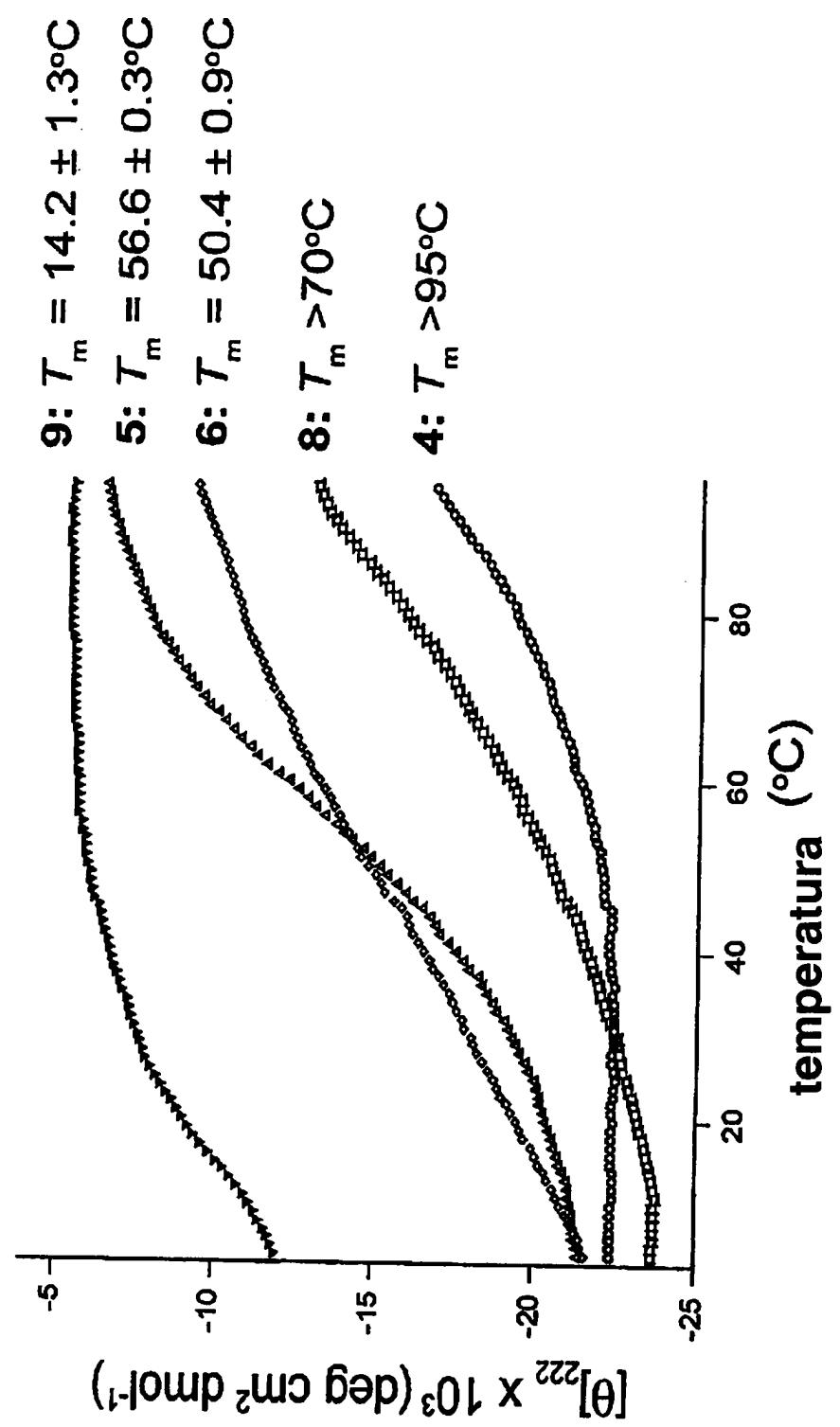


Figura 4

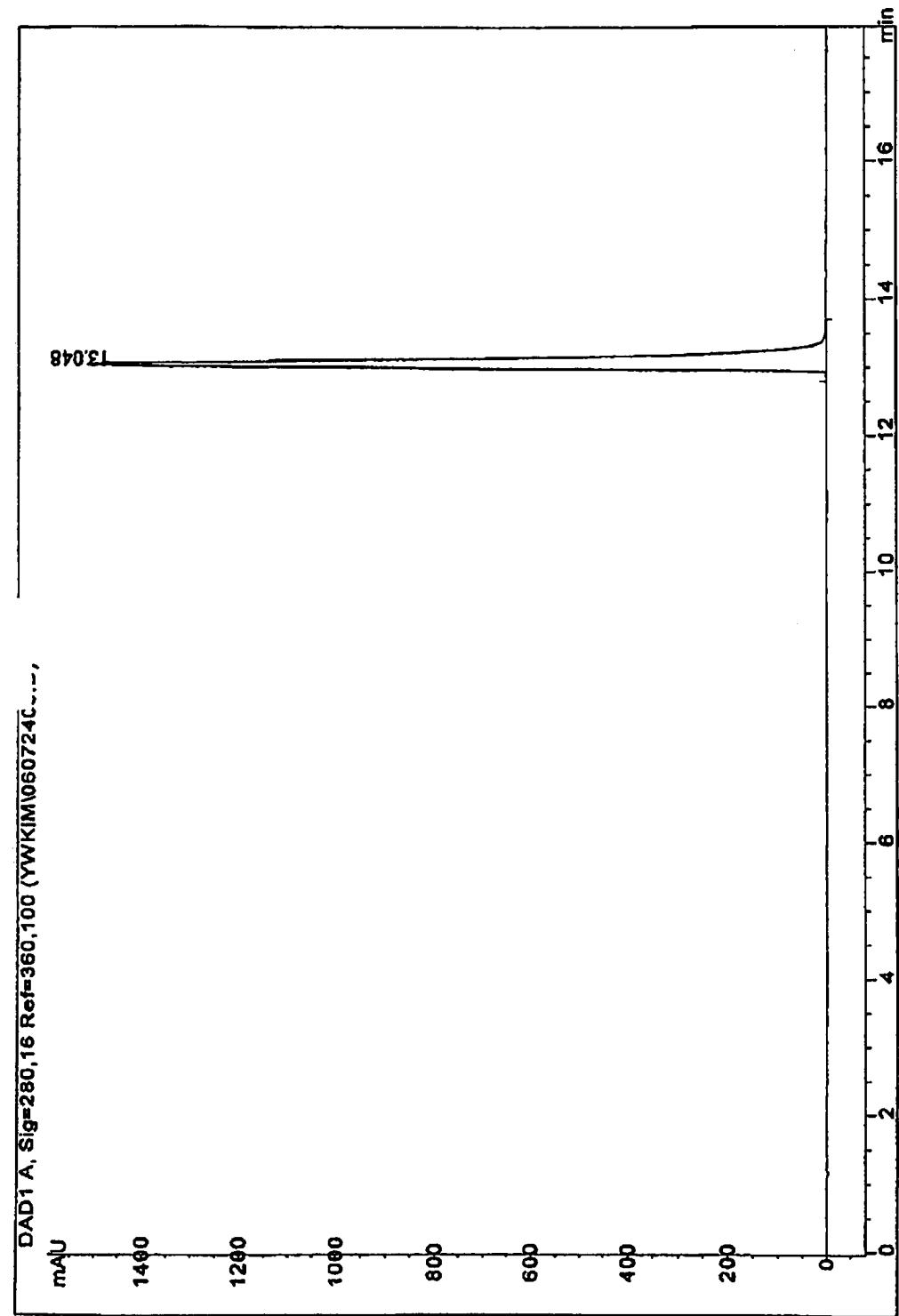


Figura 5

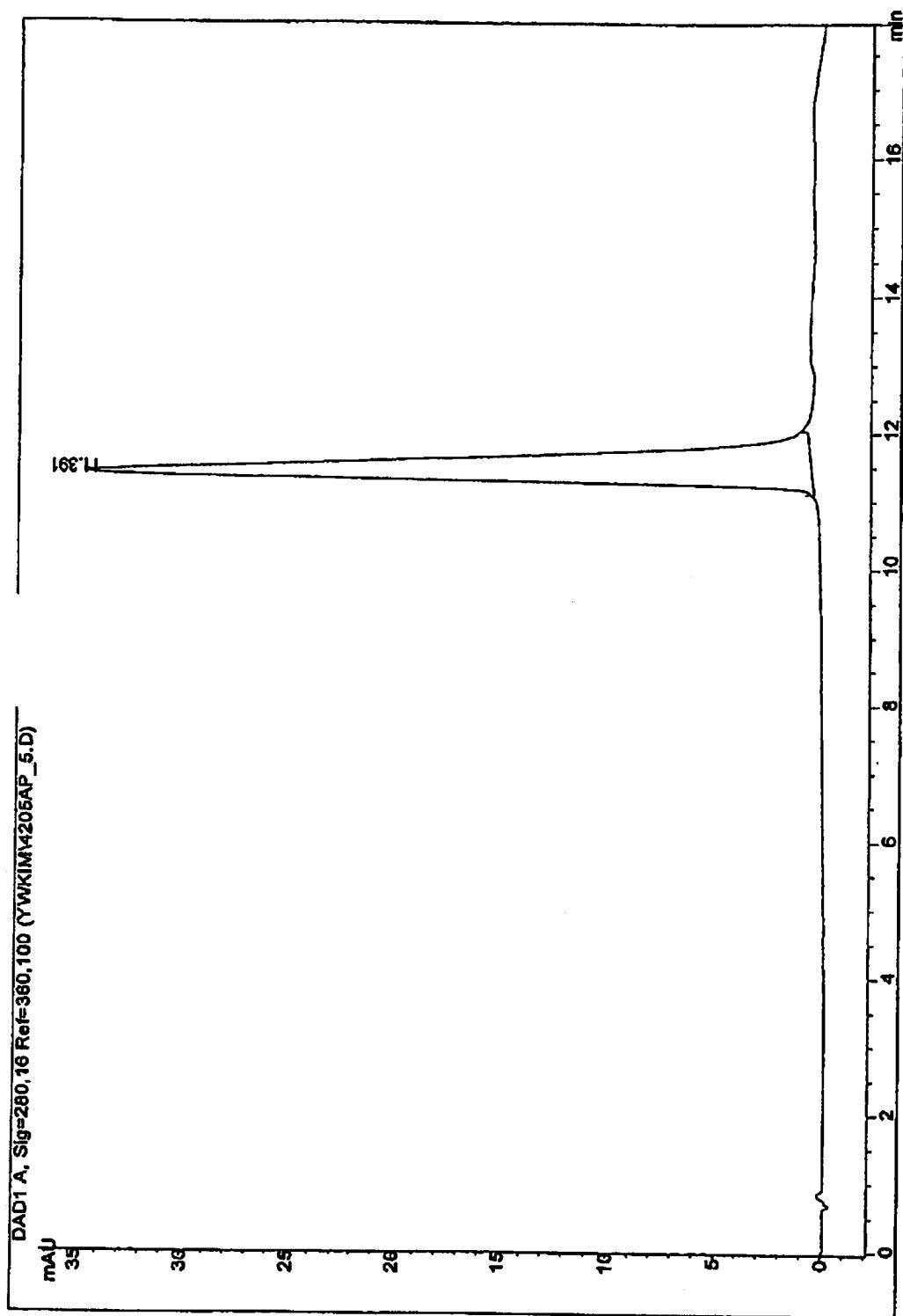


Figura 6

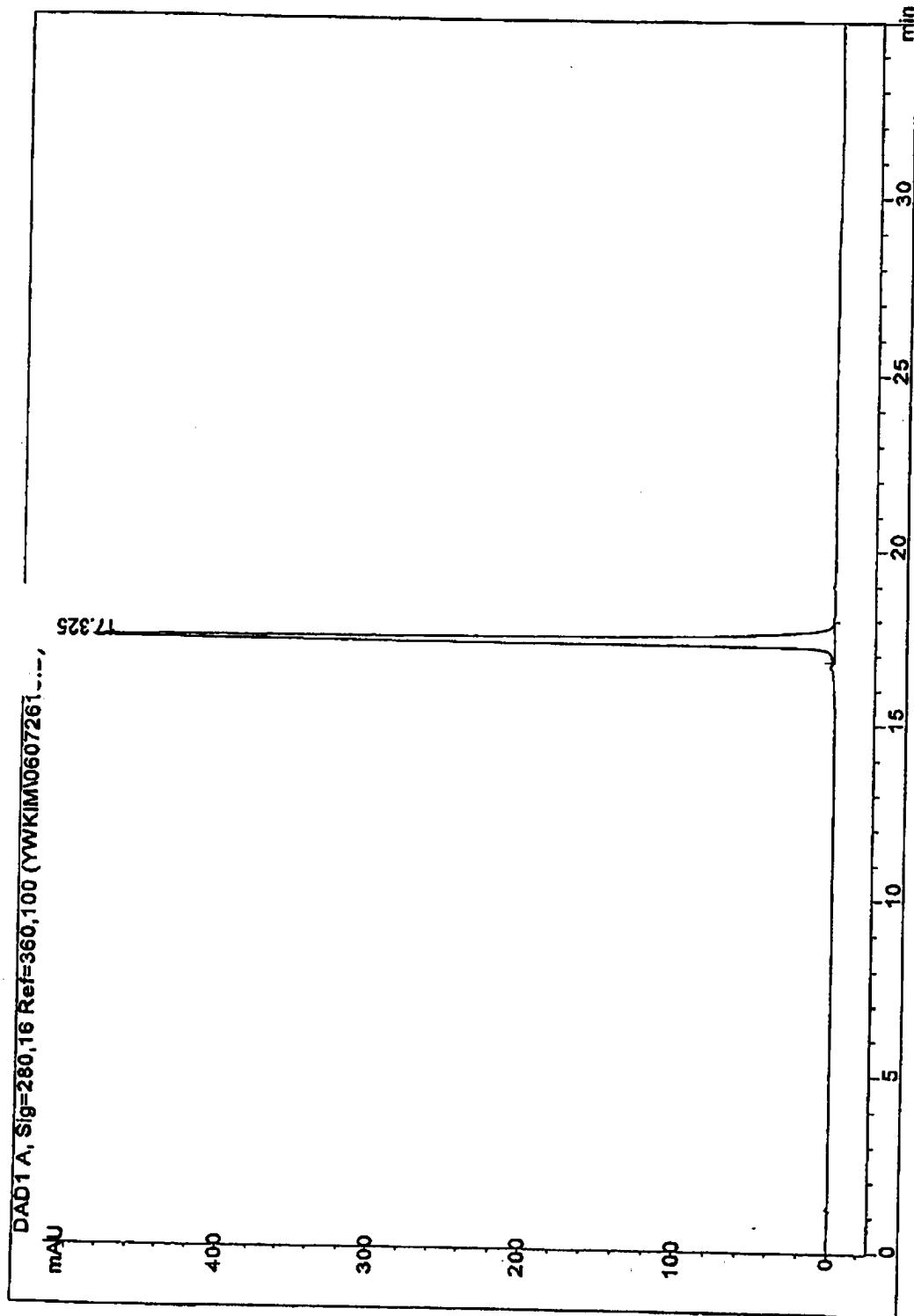


Figura 7

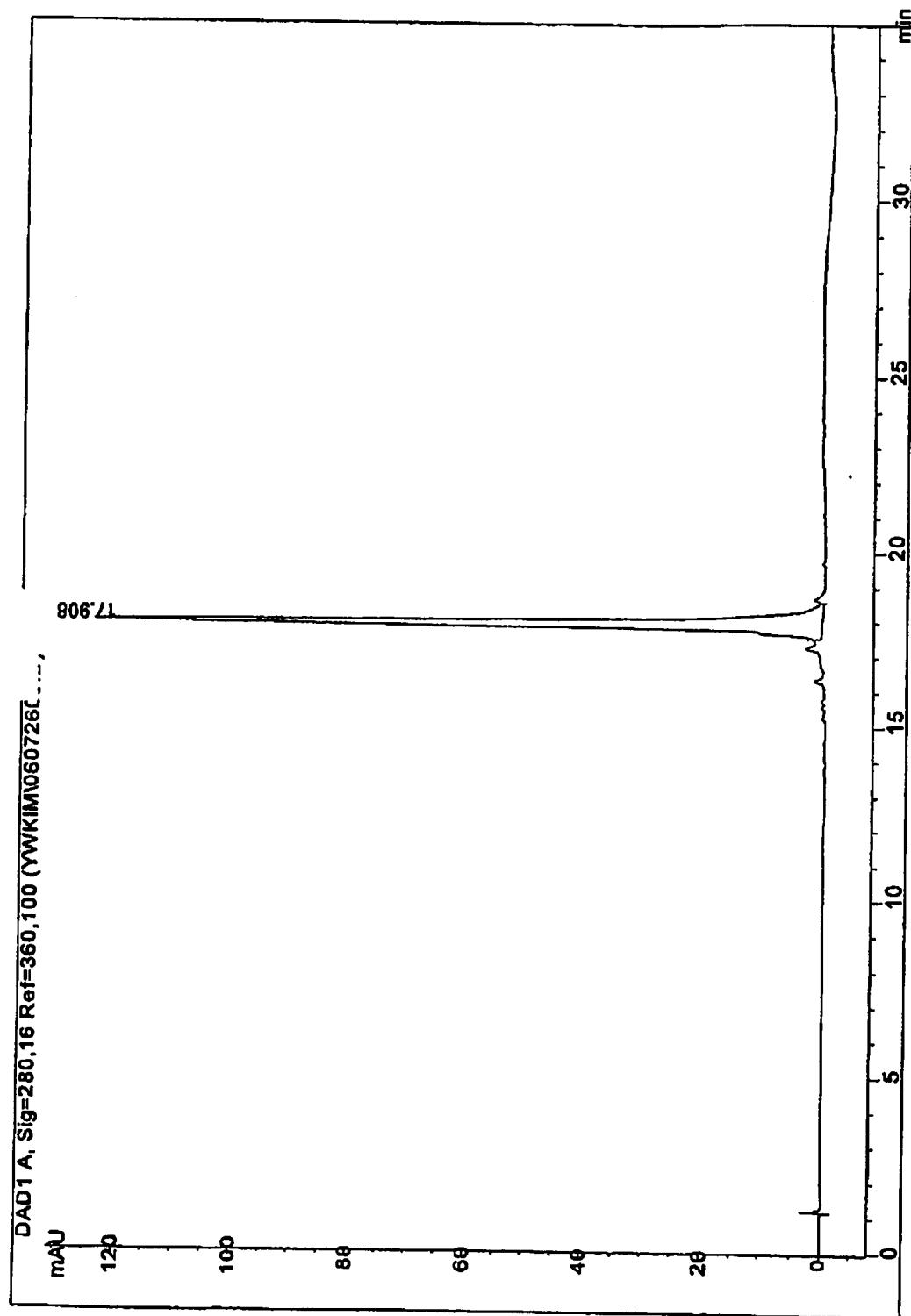


Figura 8

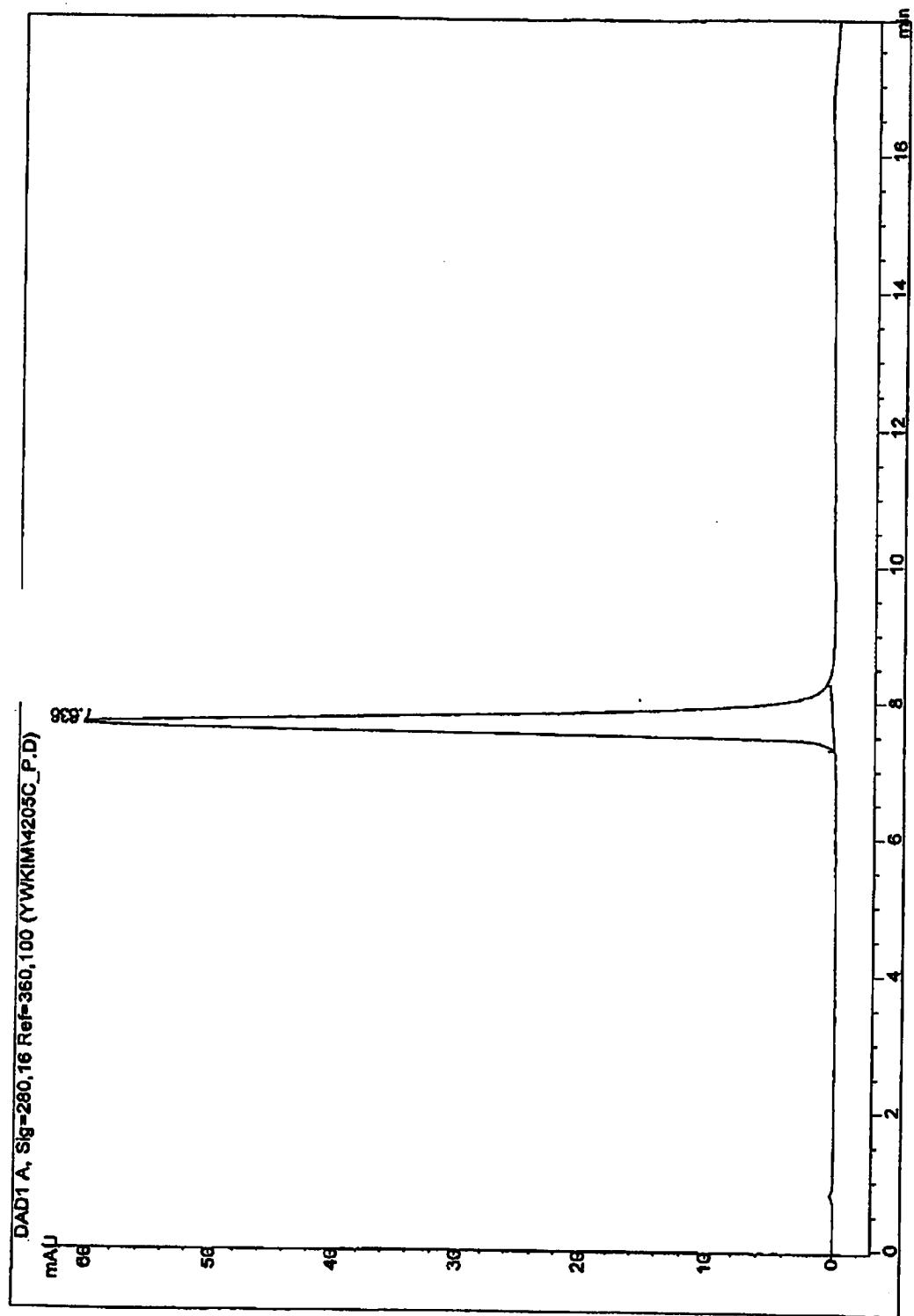
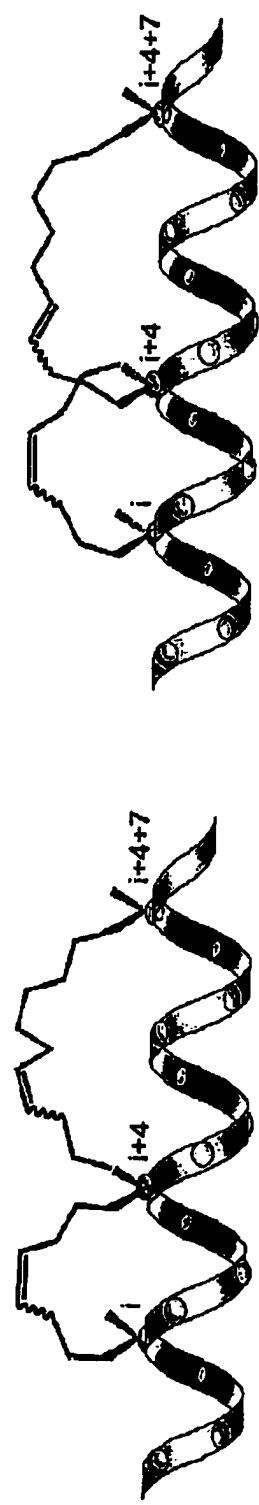
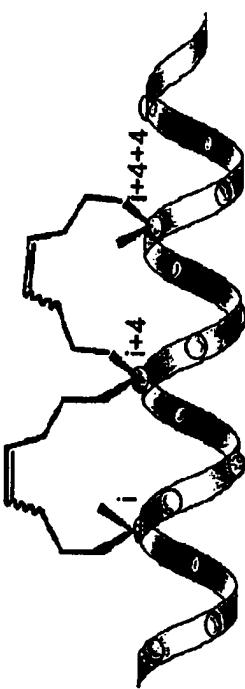


Figura 9

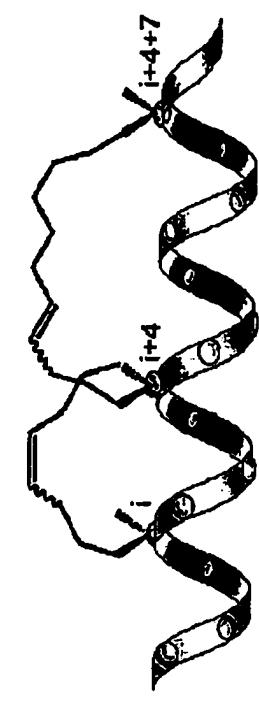
Figura 10



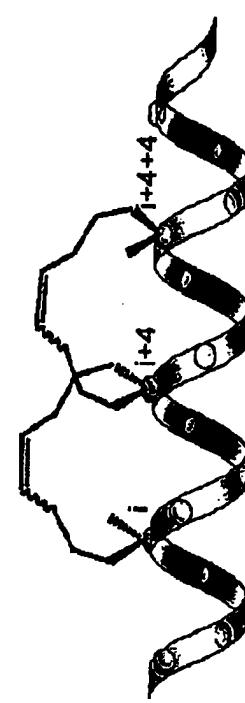
Peptídeo 3



Peptídeo 8



Peptídeo 4



Peptídeo 16

Figura 11

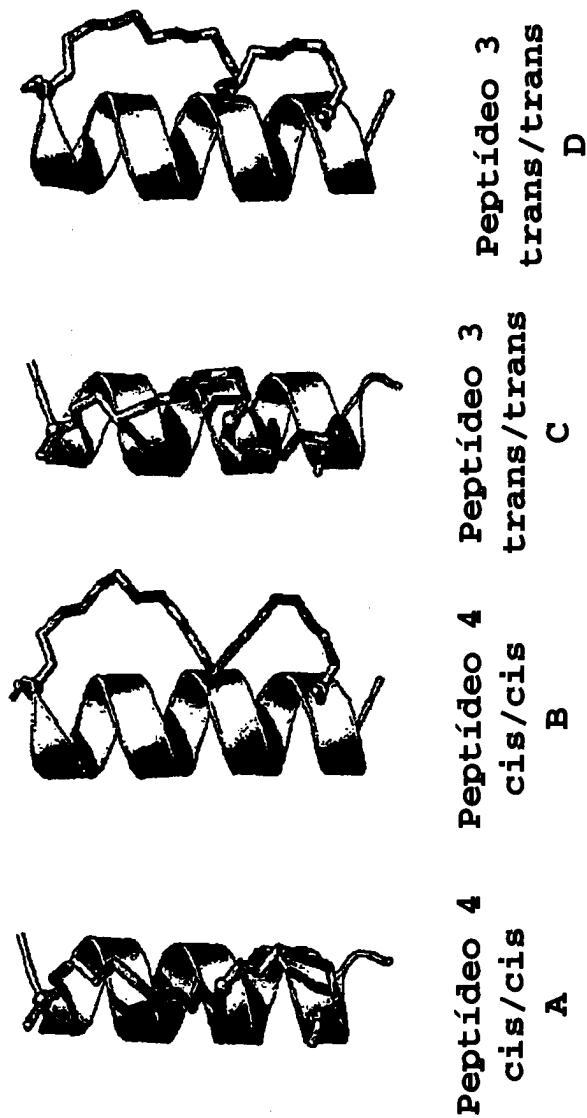


Figura 12

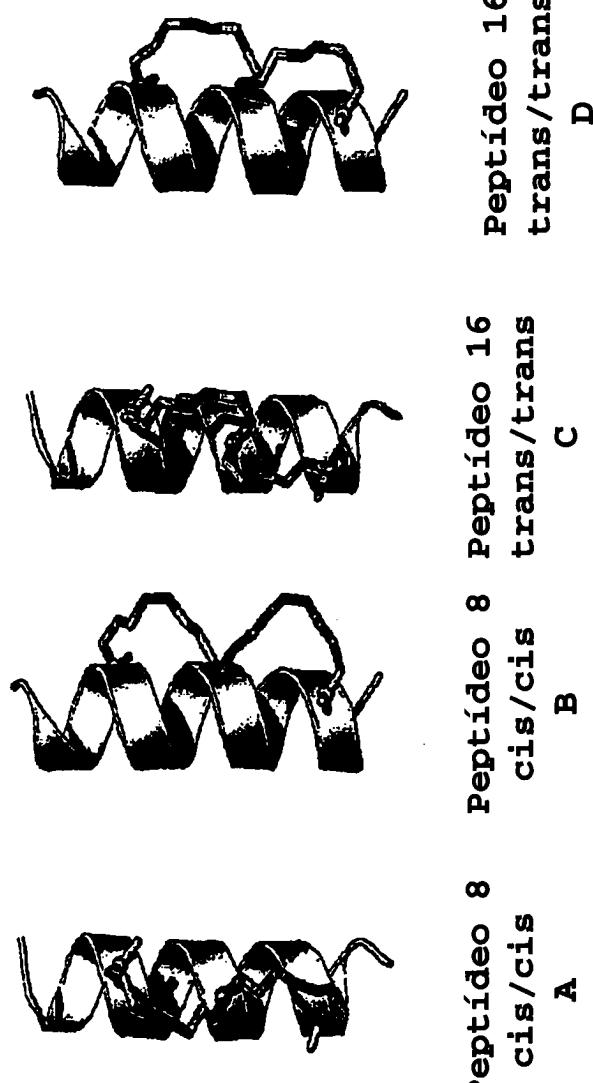
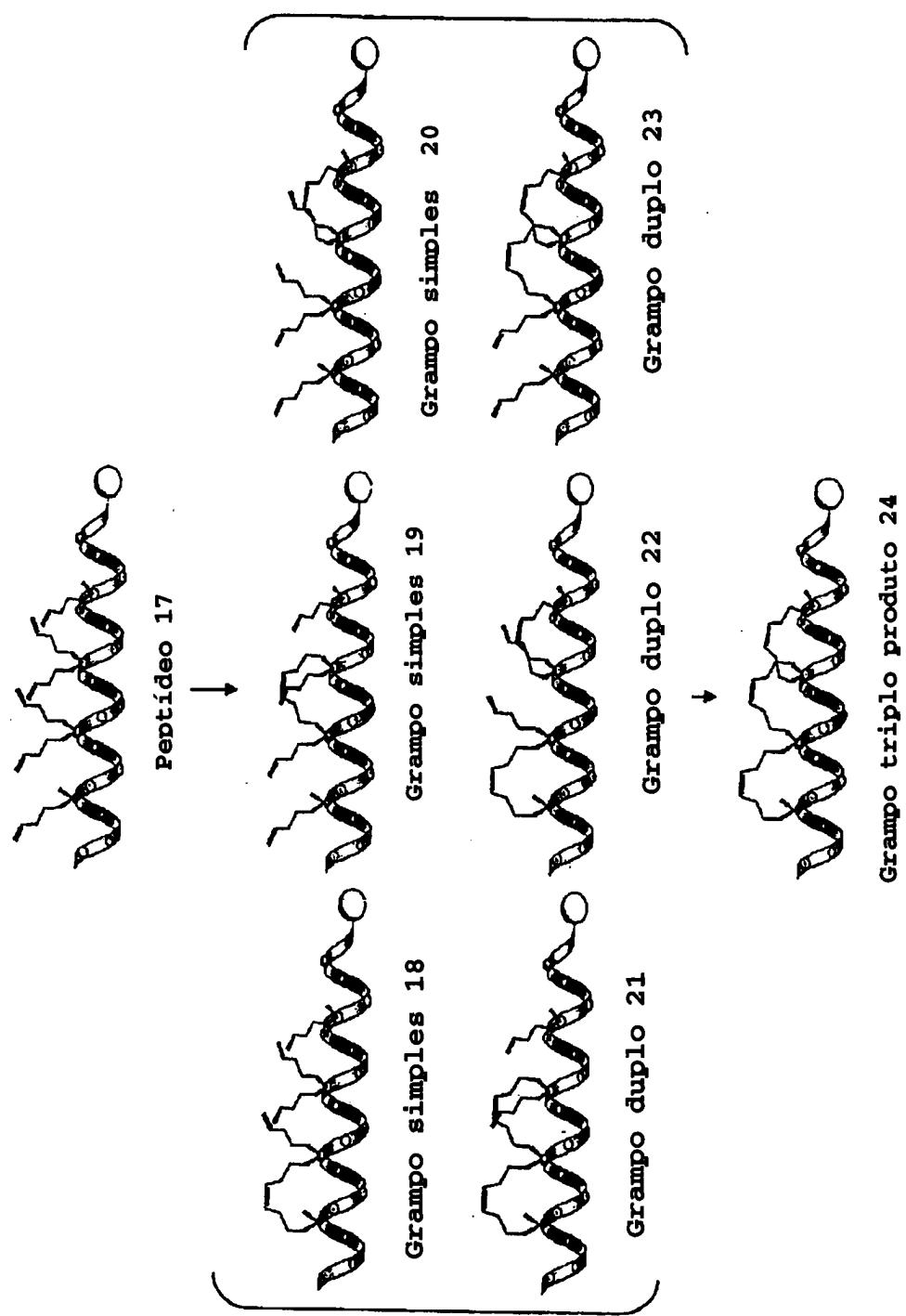


Figura 13

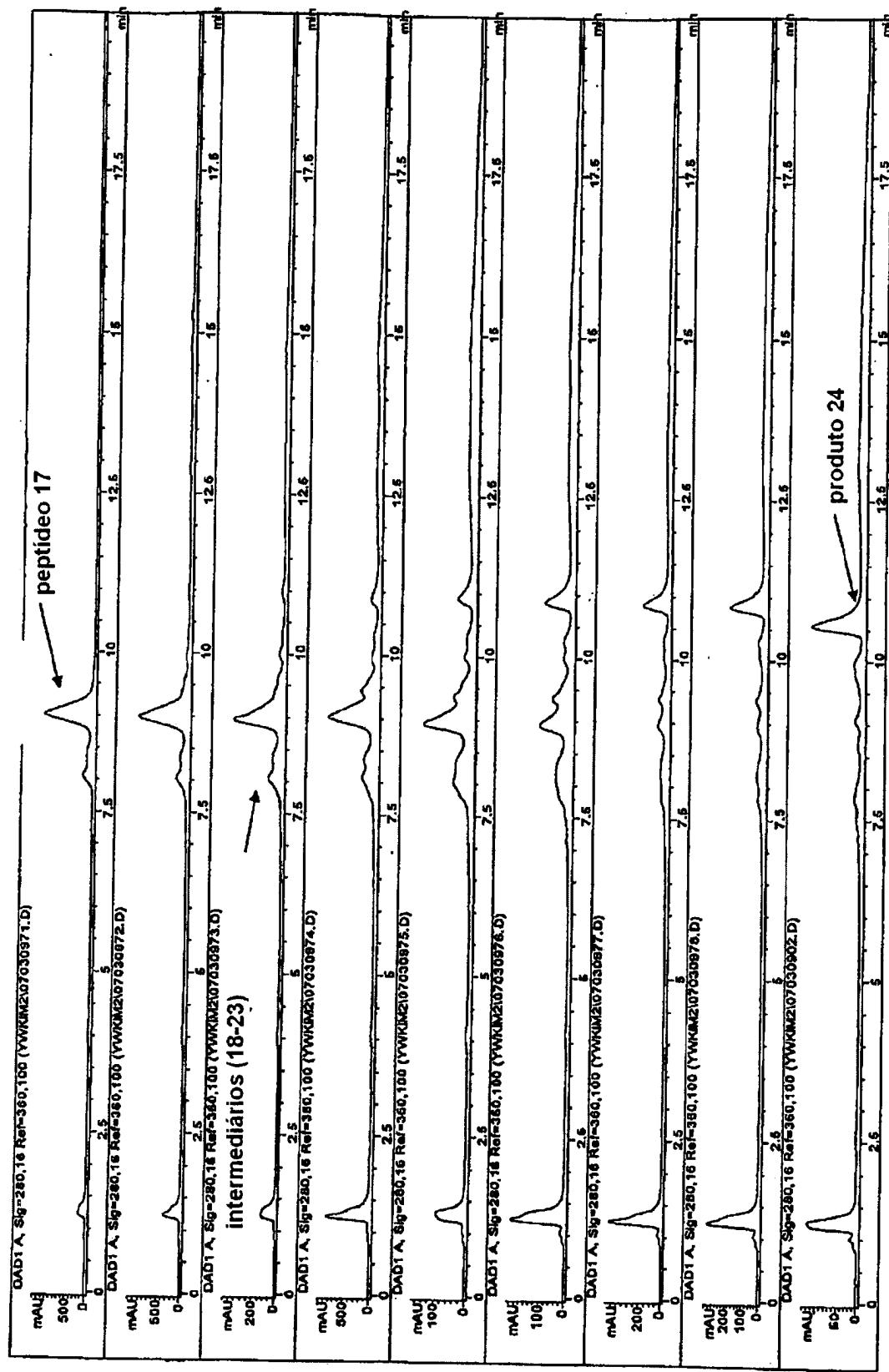


Figura 14

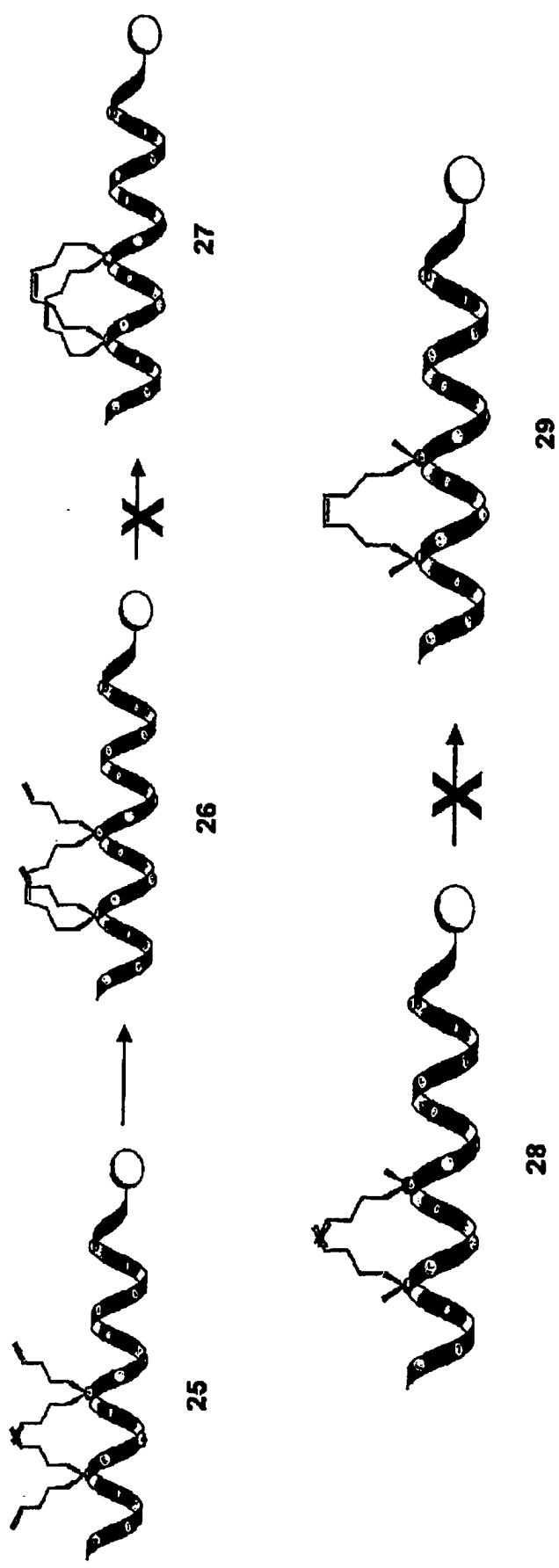
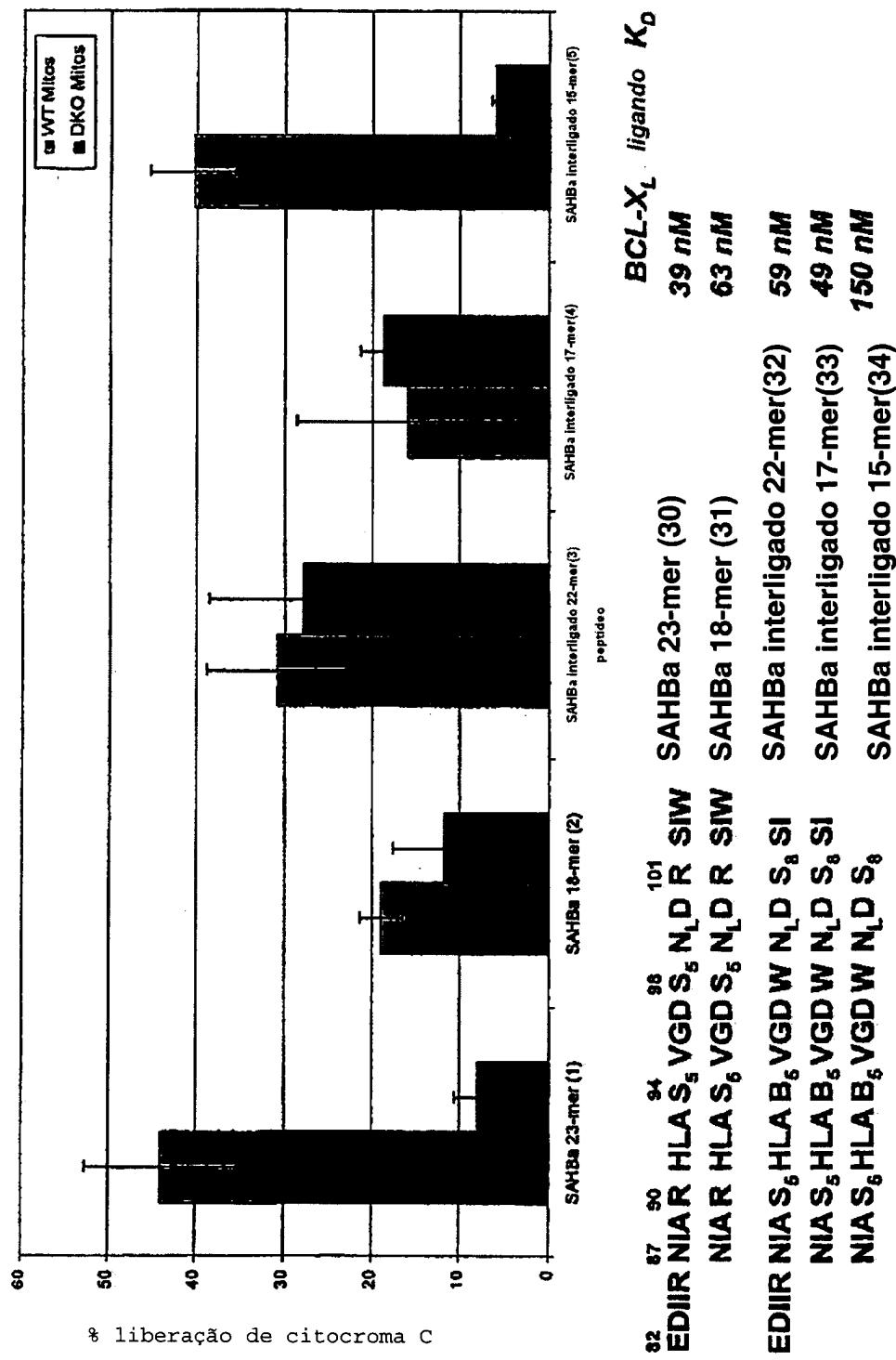


Figura 15

α -Hélice estabilizado de Domínio BID BH3

Figura 16 % de liberação de citocromo C em dose de 400 nM em tipo selvagem (WT) & mitocôndria de duplo nocaute (DKO) BAX/BAK



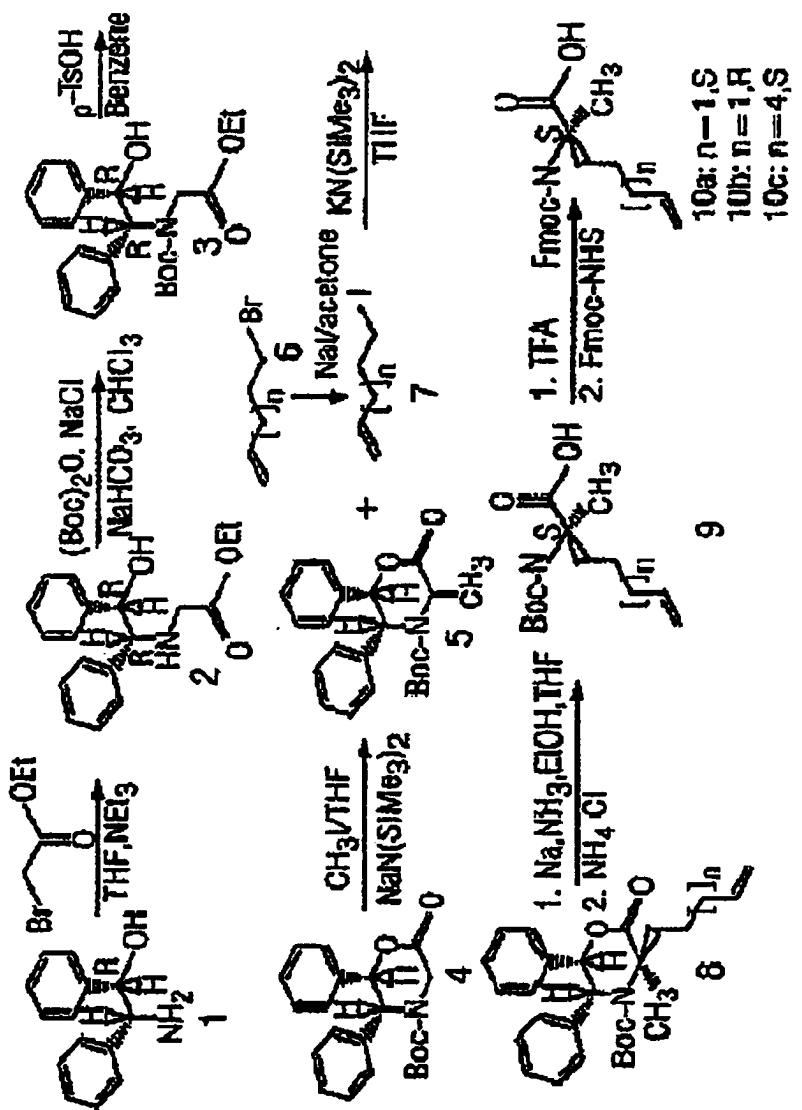


Figura 17

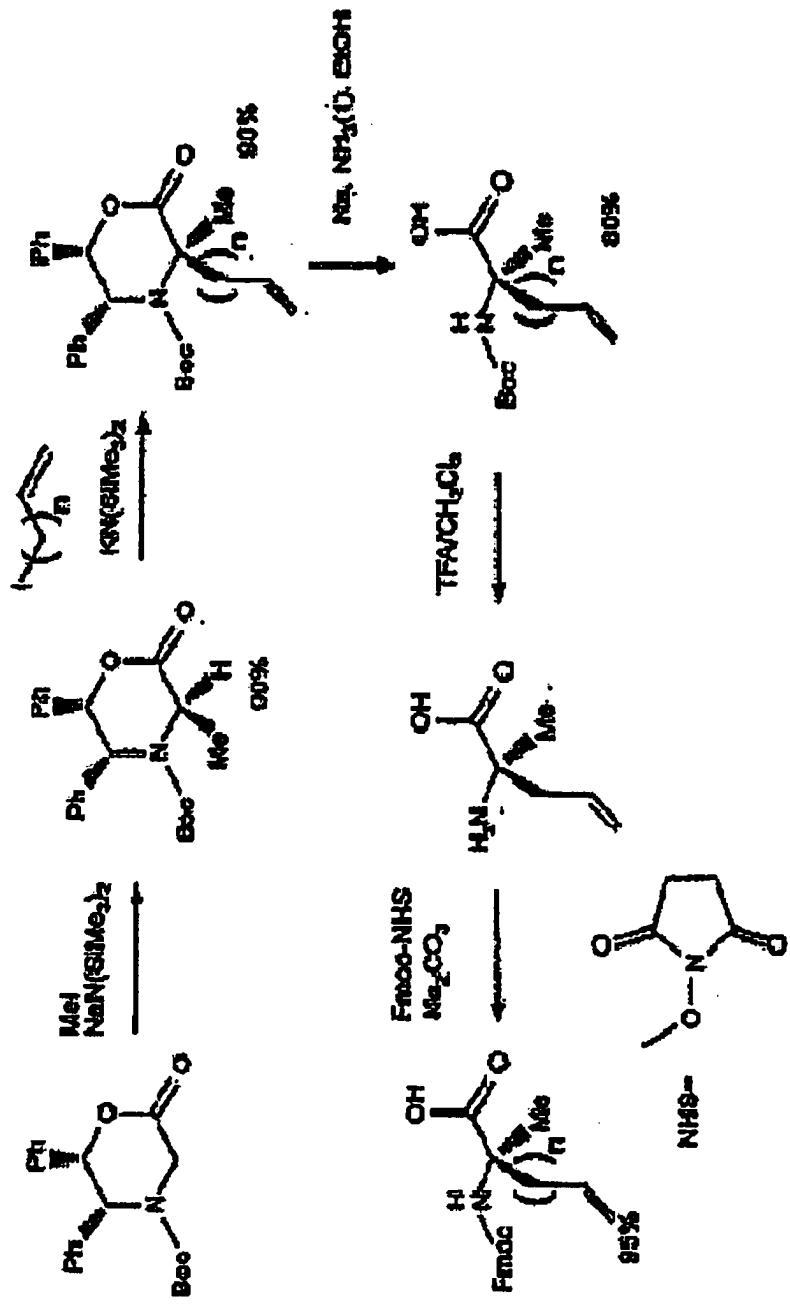


Figura 18

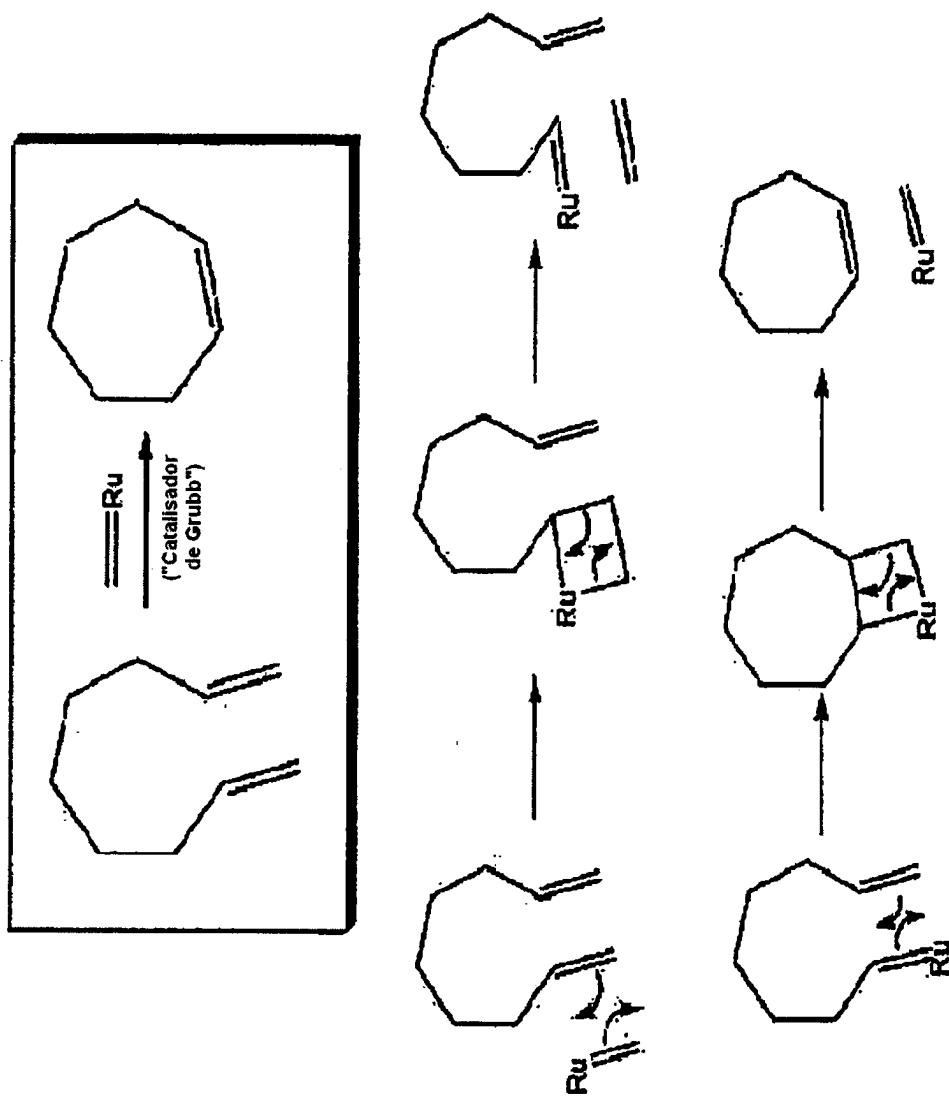


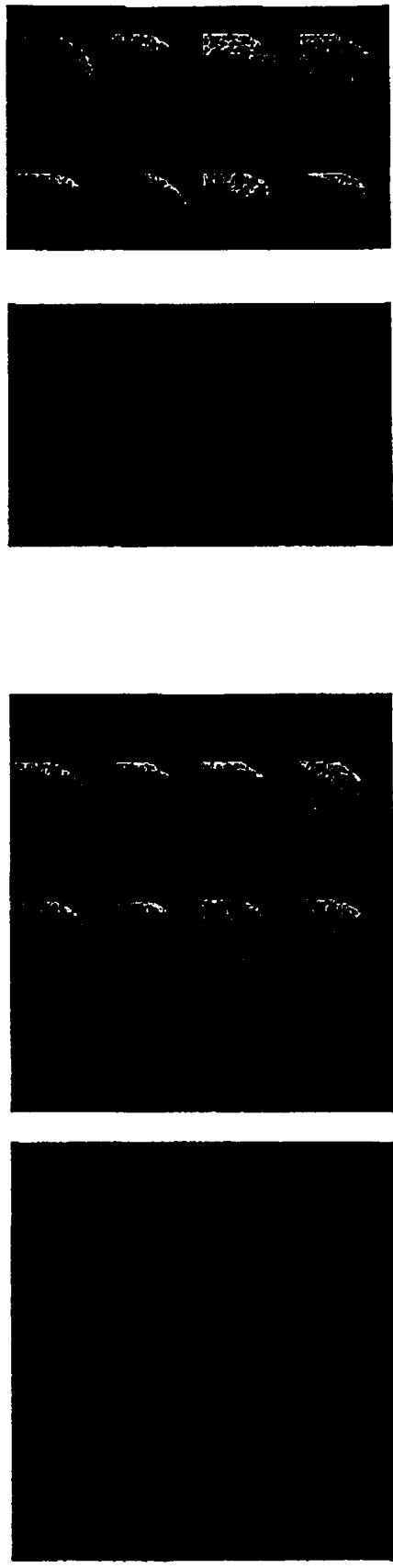
Figura 19

Retomada de peptídeos SAH-p53 e SAH_A

SAH-p53

SAH_A

Tipo	Grampeado	Interligado	Tipo	Grampeado Interligado
Selvagem			Selvagem	



5µM, 18hour Incubation

Figura 20

(A) Tipo Selvagem (Peptídeo 9)

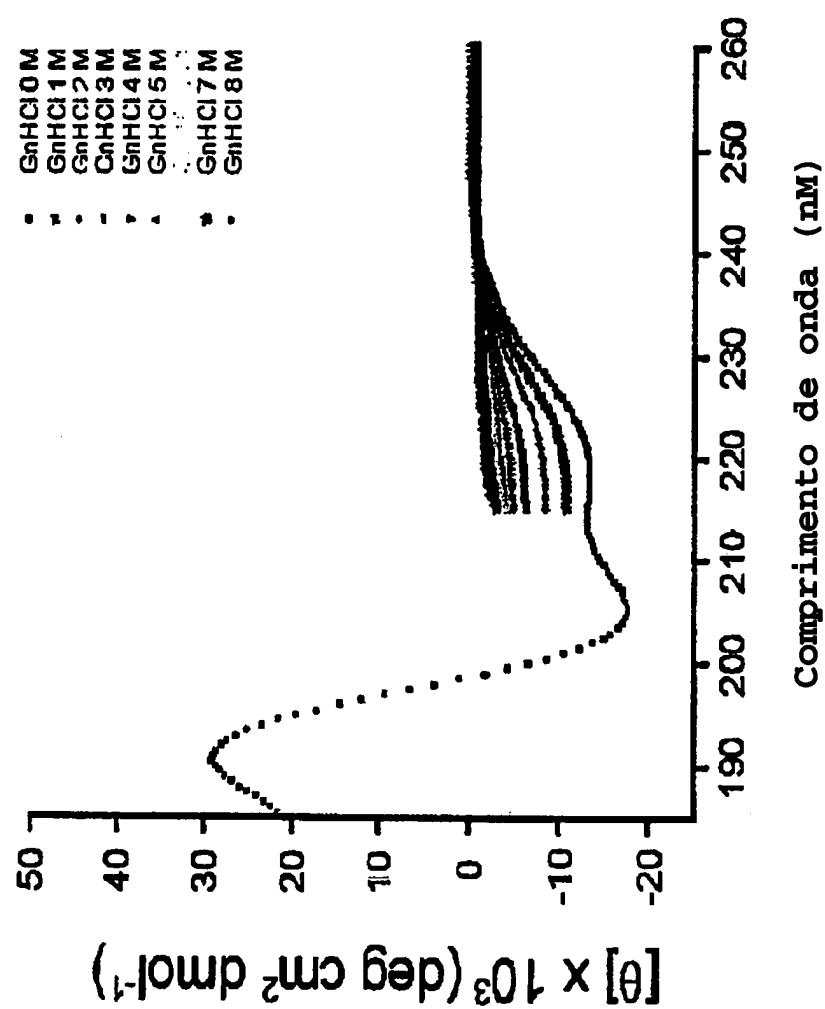


Figura 21A

Figura 21B

(B) Interligado i+7 (Peptídeo 5)

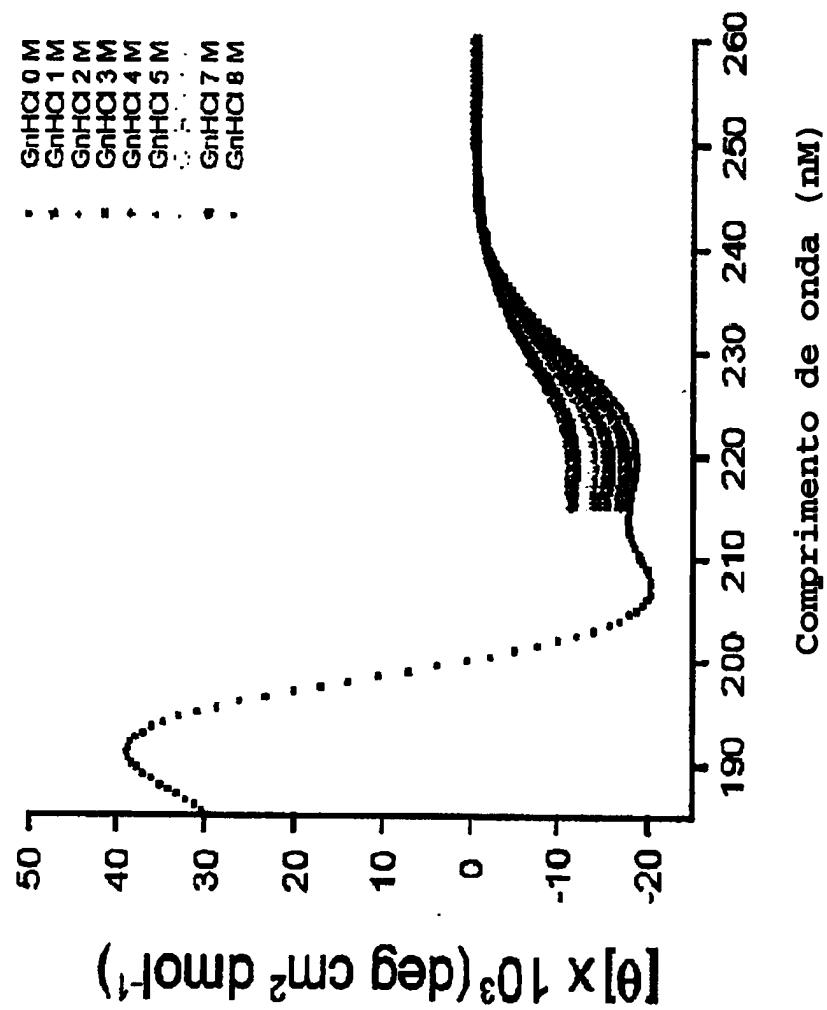


Figura 21C

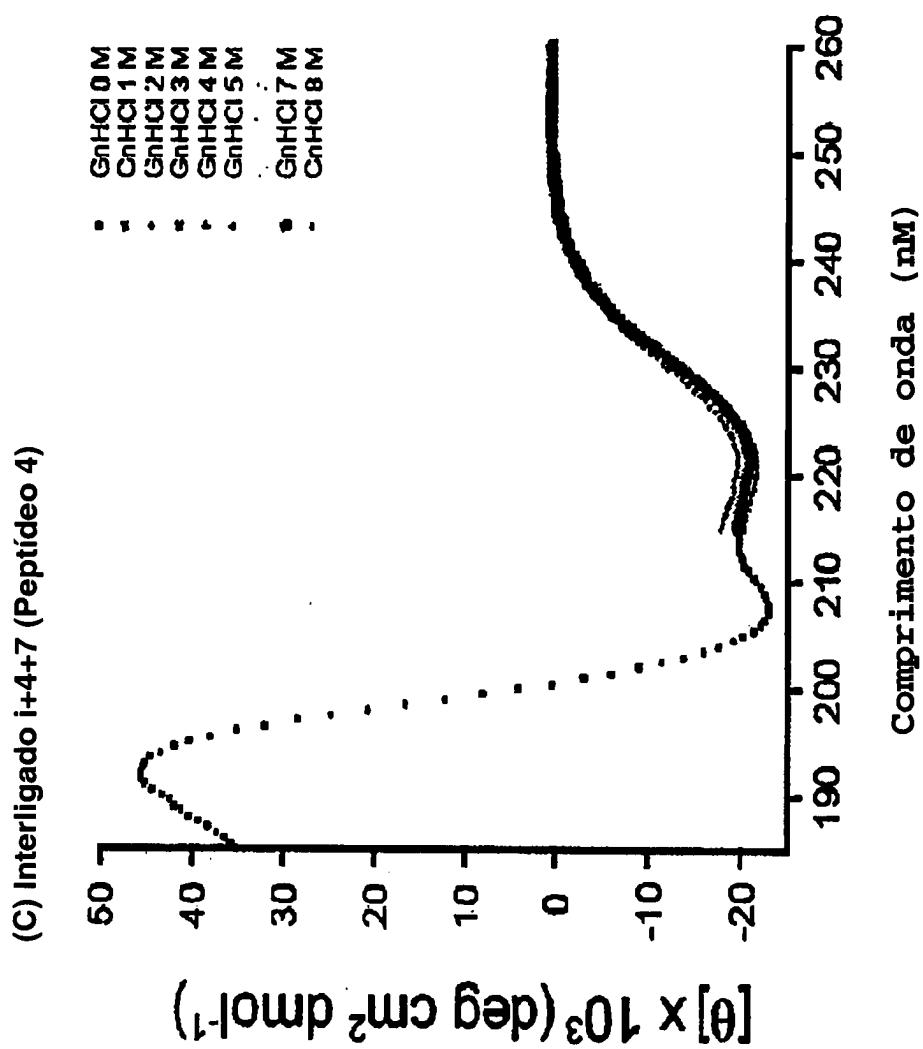


Figura 21D

(D) Comparação de Estabilidades

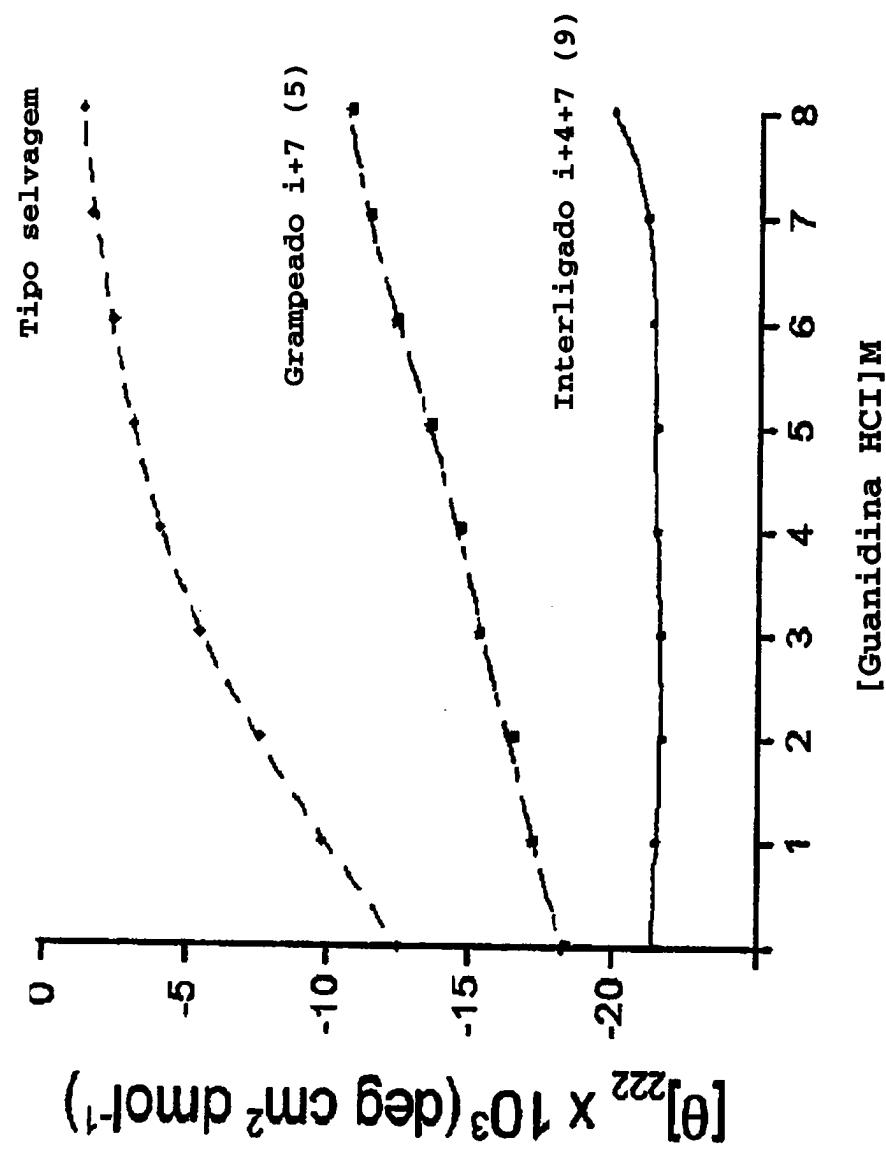
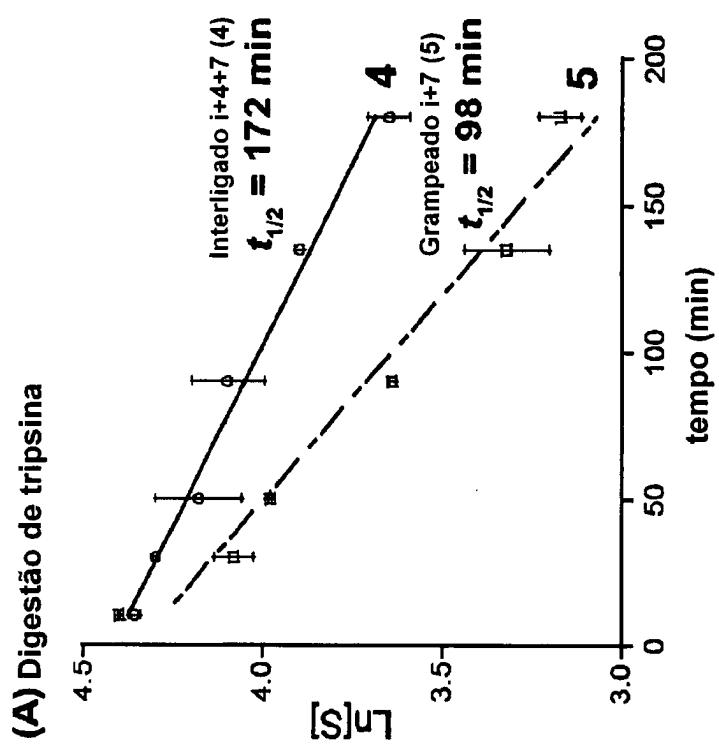


Figura 22A



(A) Digestão de quimotripsina

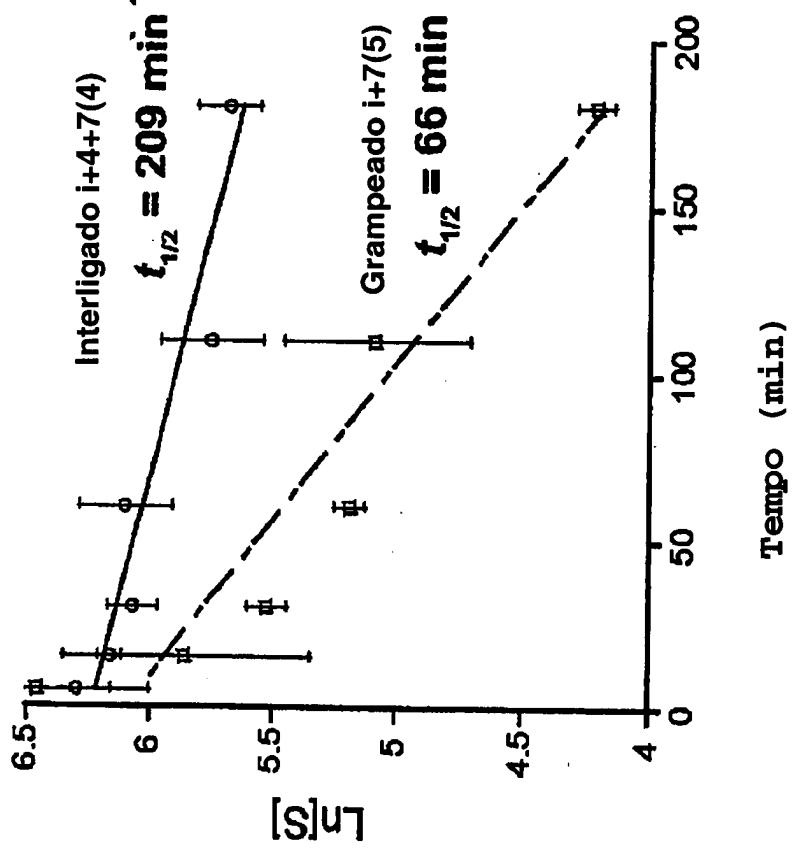


Figura 22B

Figura 23A

(A) Peptídeo la (i+7+4)

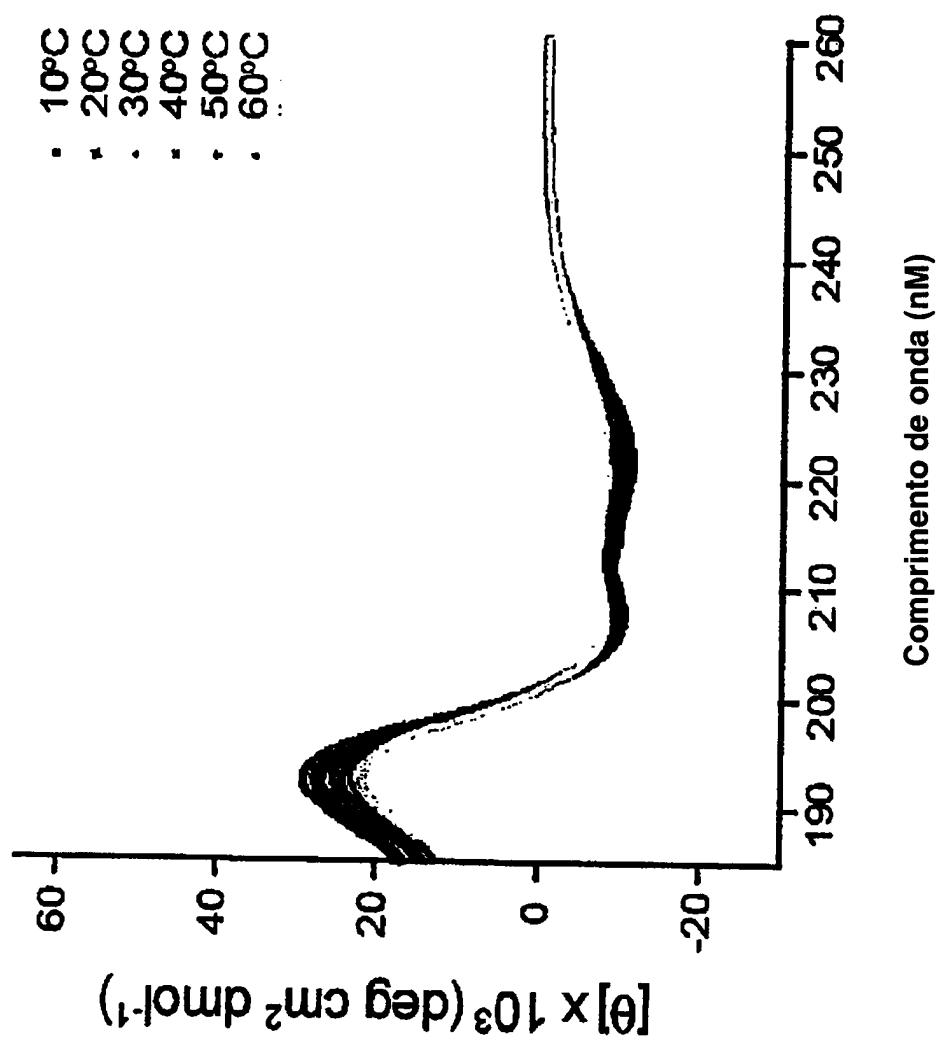


Figura 23B

(B) Peptídeo Ib (i+7+7)

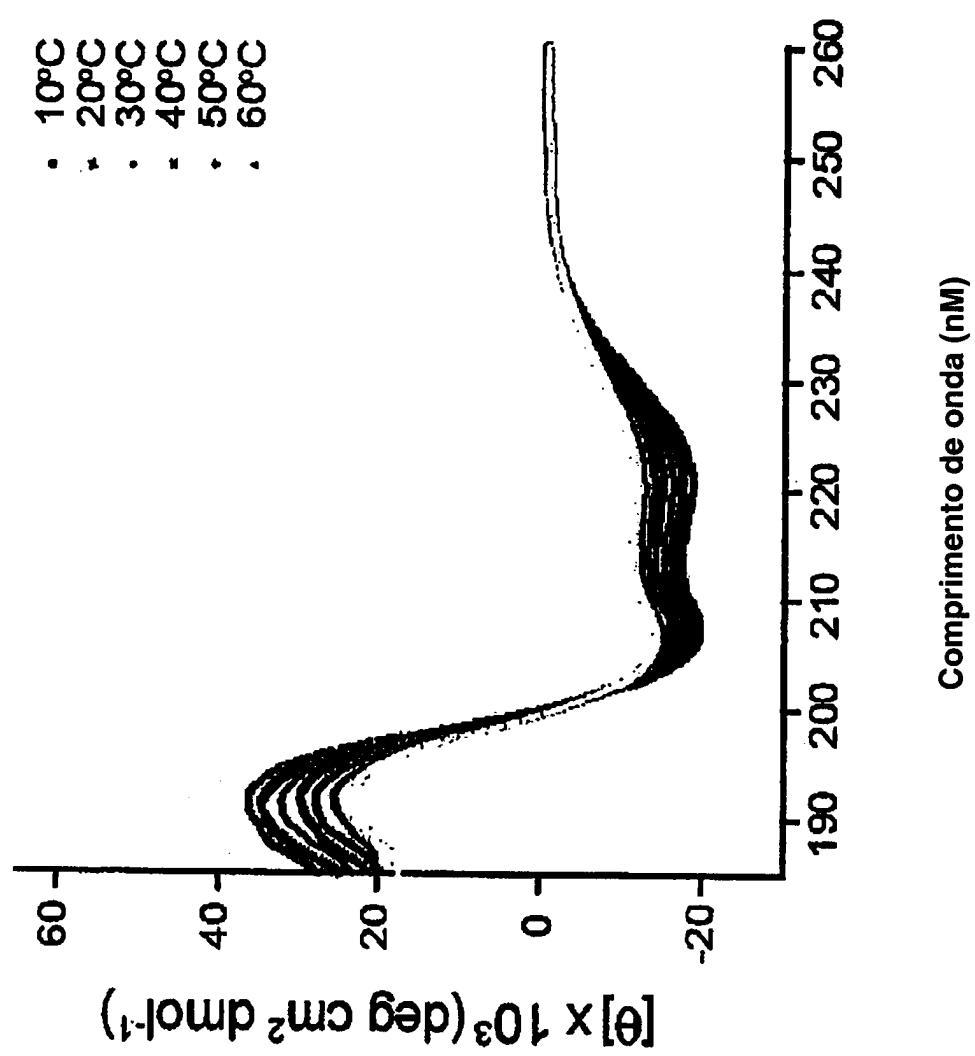


Figura 23 C

(C) Peptídeo Ic (i+4+4)

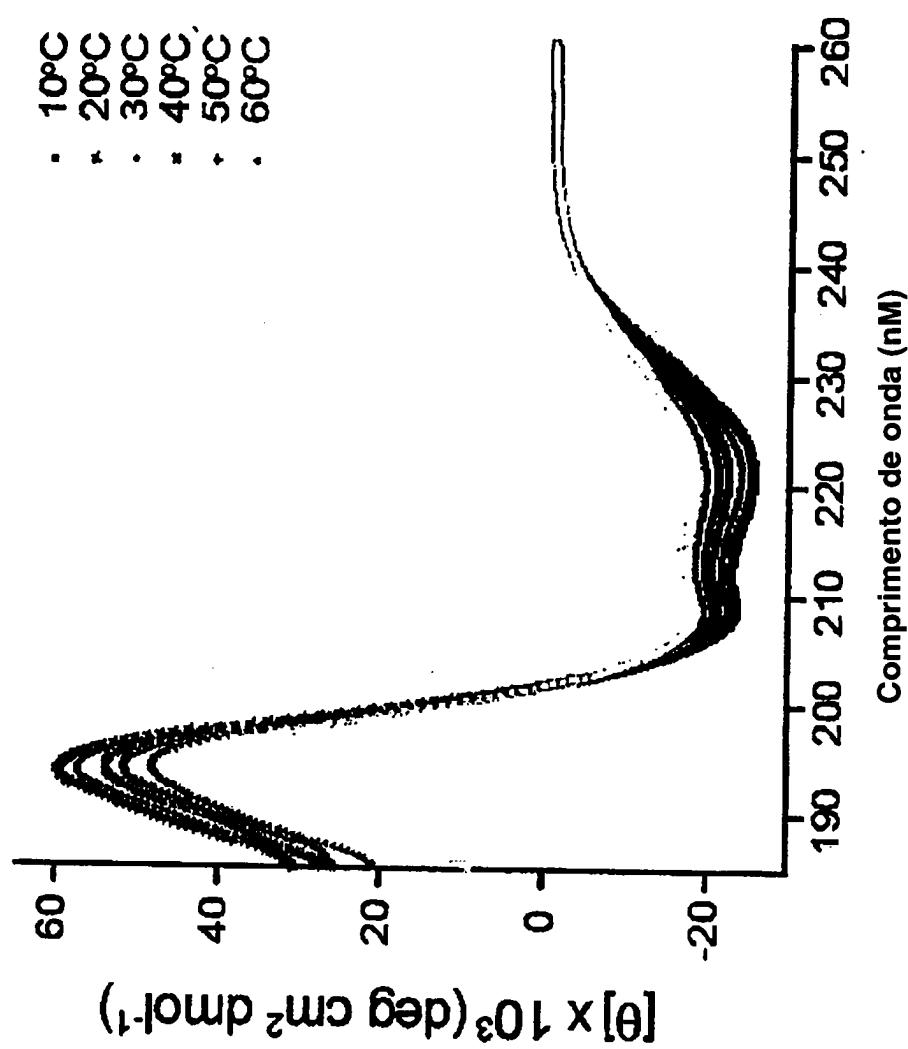
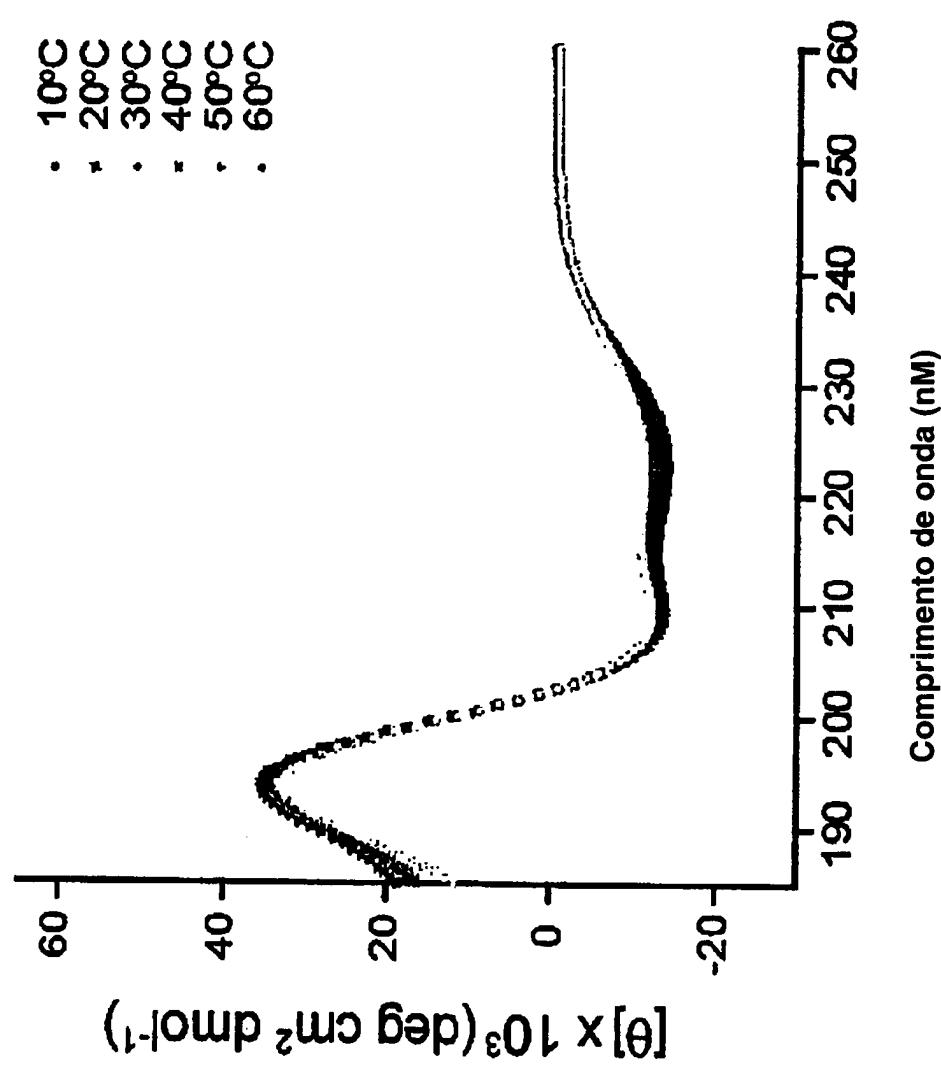


Figura 23D

(D) Peptídeo Id (i+4+4+4)



| Figura 23E
(E) Curvas de Derretimento

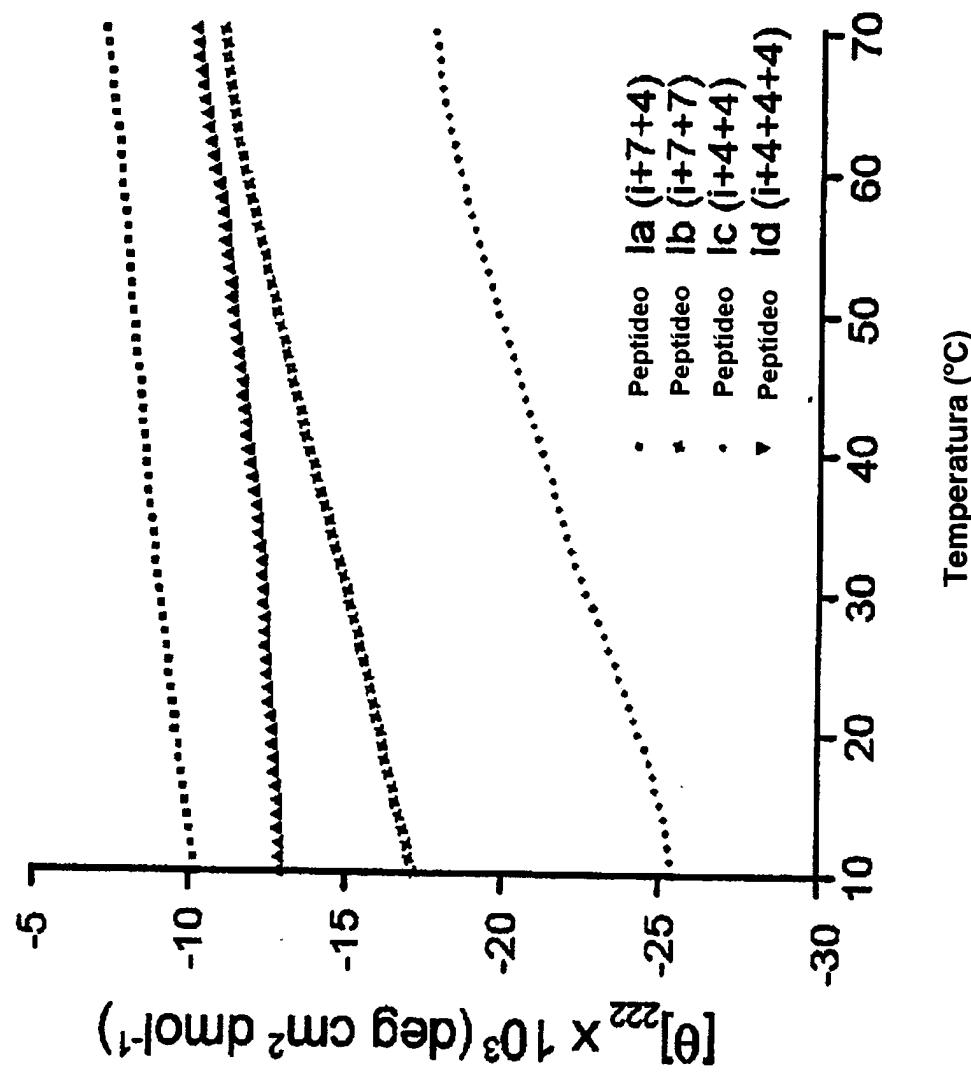


Figura 23F
(F) Espectro CD a 20° C

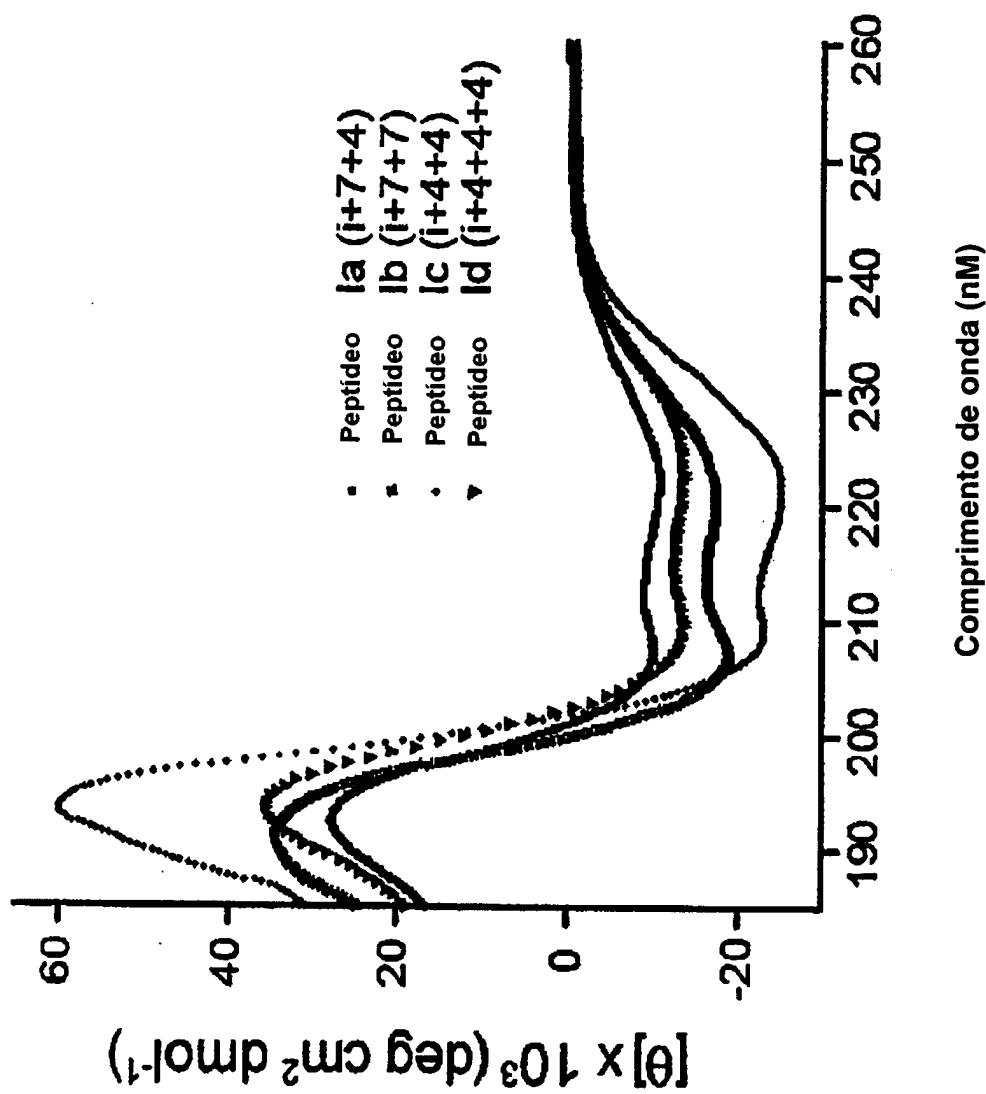


Figura 24A

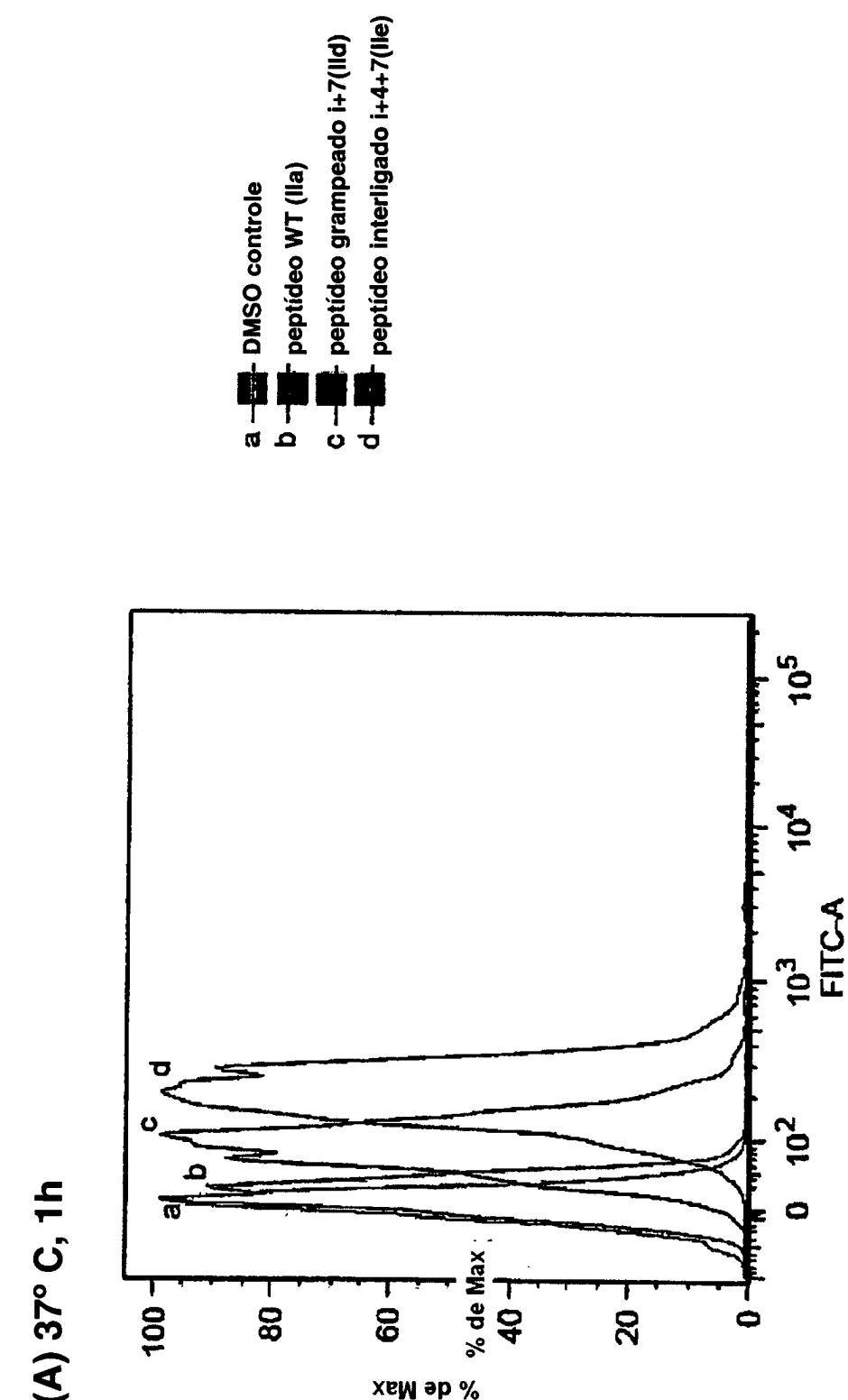
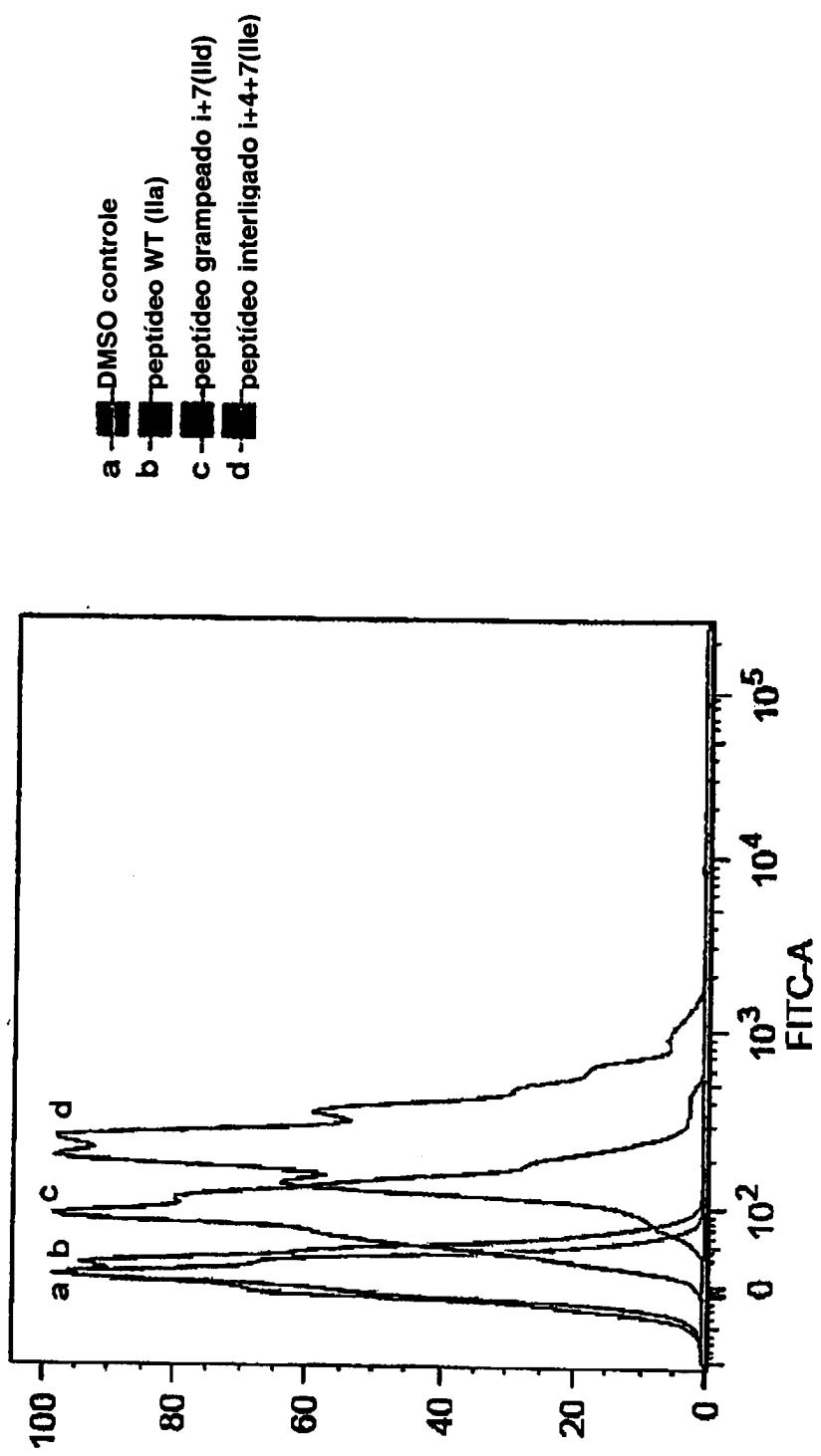


Figura 24B
(B) 37° C, 2h



(C) 37° C. 4h

Figura 24C

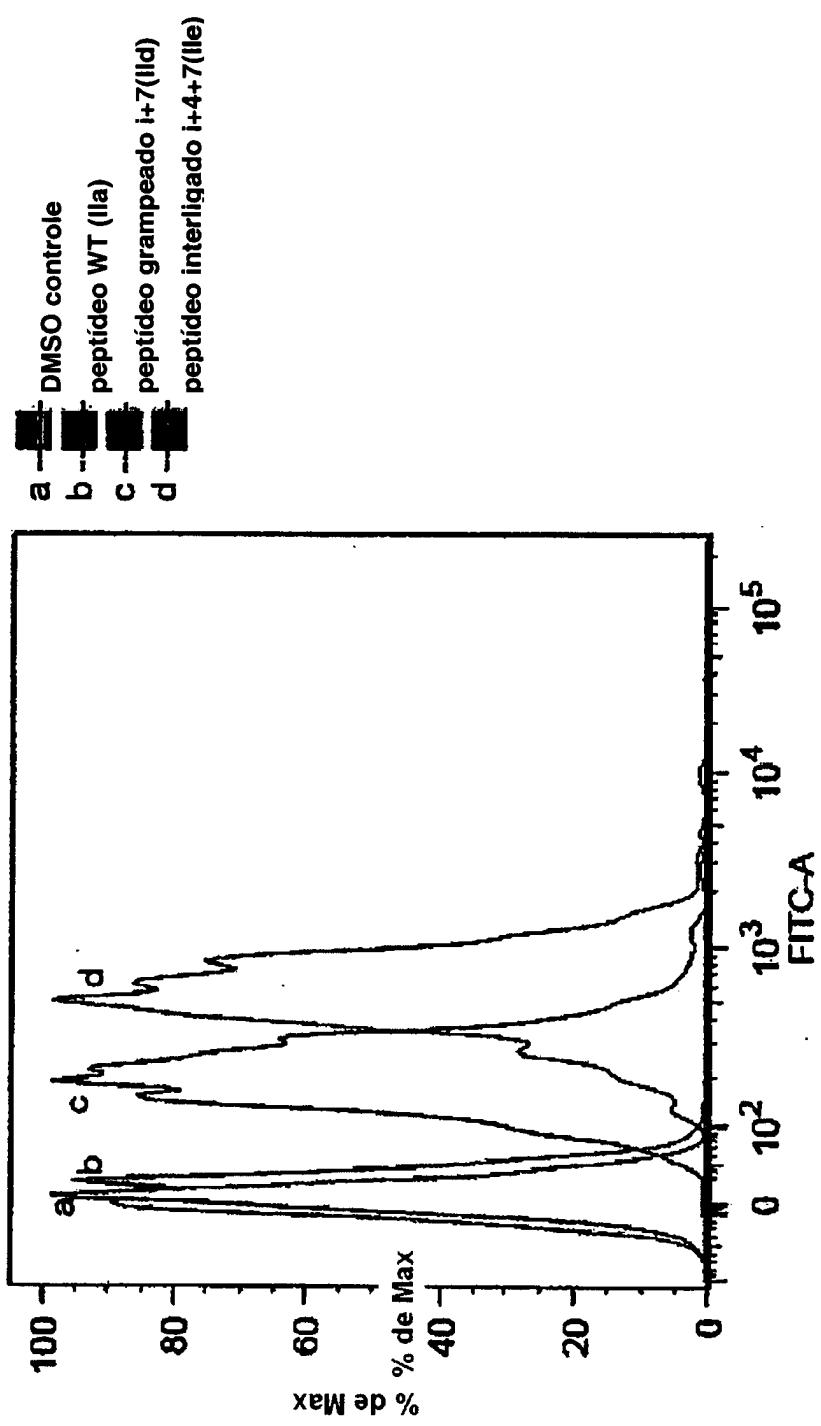


Figura 25A

(A) 4° C, 4h

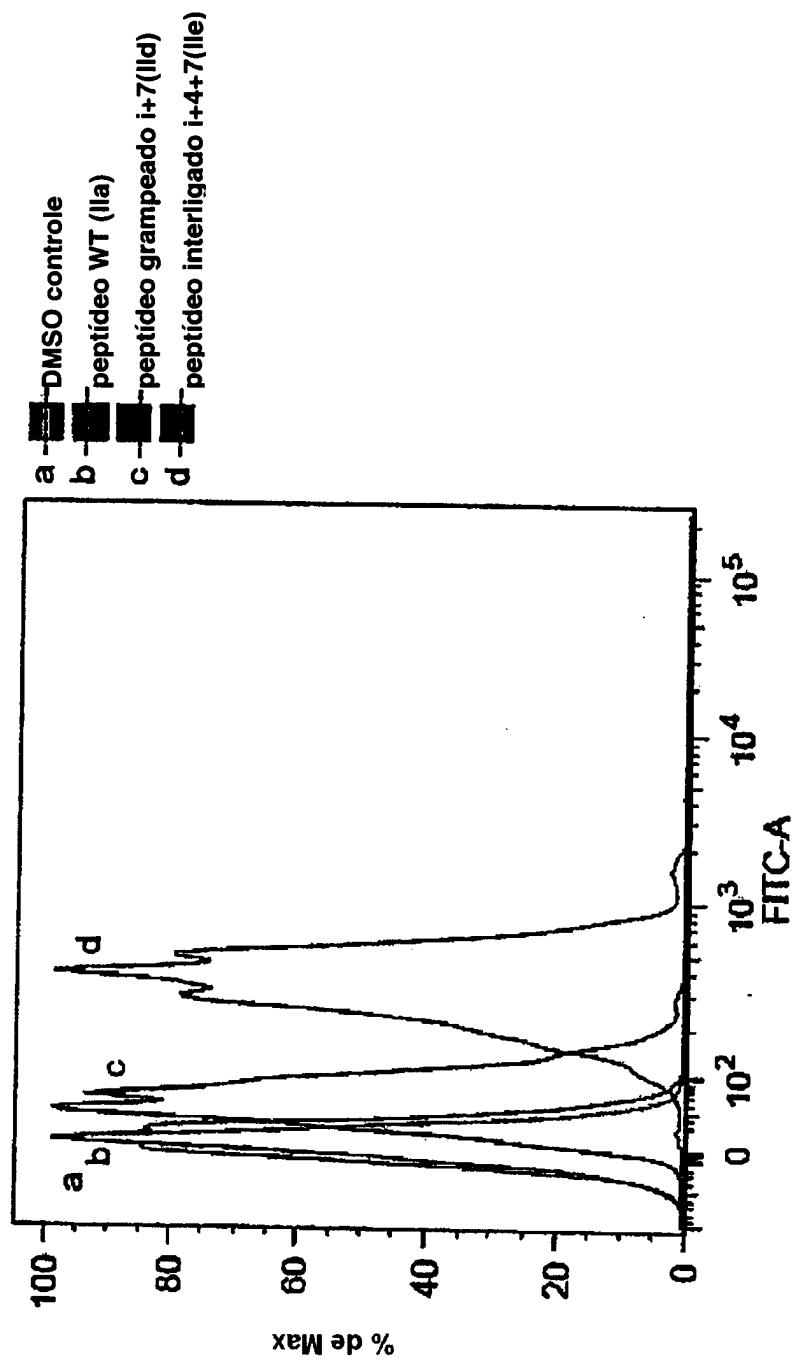
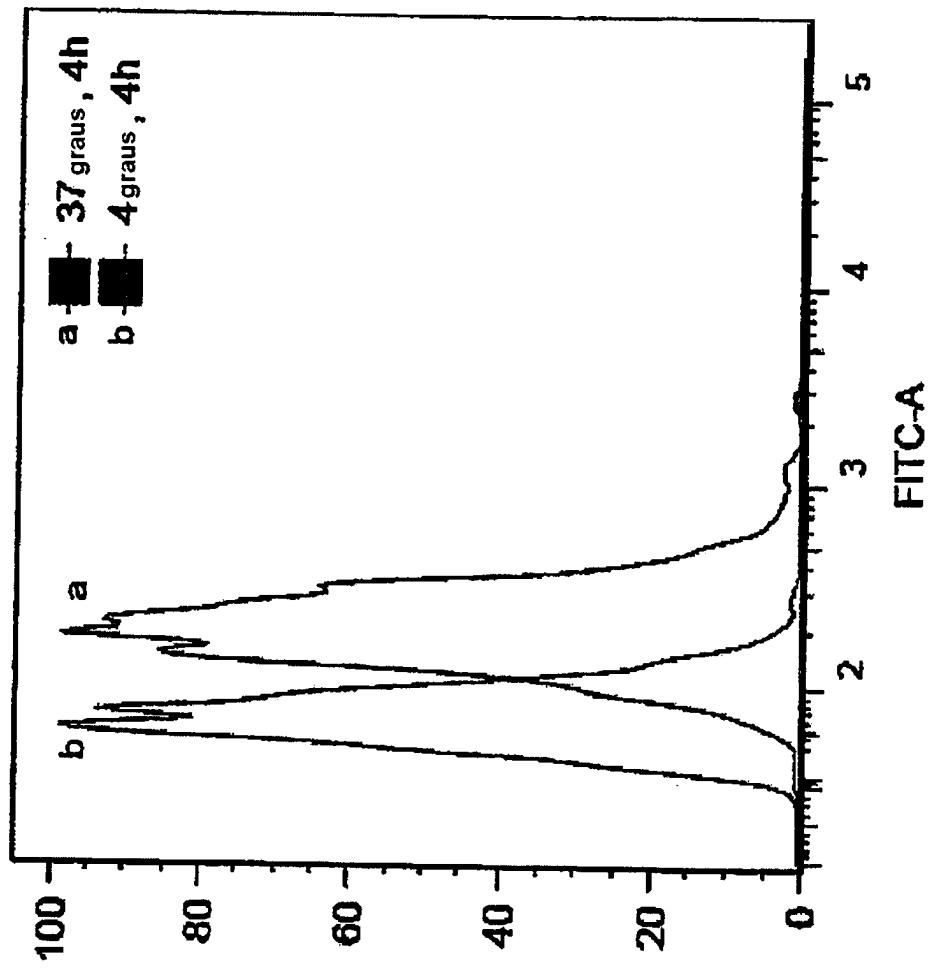


Figura 25B

(B) Peptídeo grameado i+7(IId)



(C) Peptídeo grampeado i+4+7(Ile)

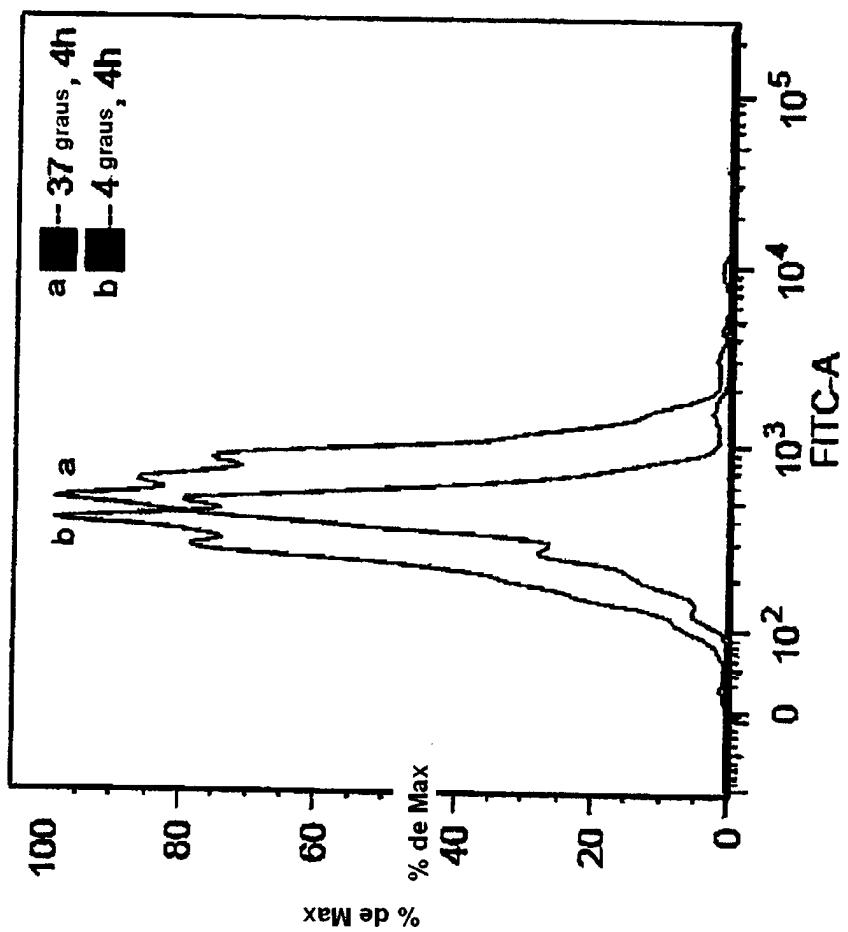


Figura 25c