

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.07.19	(73) Titular(es): PHARMAPHELIX S.R.L VIA MADONNA DELLA GRAZIE, 6 80040 CERCOLA (NA)	IT
(30) Prioridade(s): 2006.08.09 IT MI20061607		
(43) Data de publicação do pedido: 2010.08.04	(72) Inventor(es): MARIA VINCENZA CARRIERO VINCENZO PAVONE MARIO DE ROSA	IT IT IT
(45) Data e BPI da concessão: 2013.03.20 089/2013	(74) Mandatário: JOSÉ RAUL DE MAGALHÃES SIMÕES RUA CASTILHO, 167 - 2.º 1070-050 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **PÉPTIDOS QUE POSSUEM UMA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À MIGRAÇÃO DE CÉLULAS ALTERADAS, TAIS COMO O CANCRO**

(57) Resumo:

PÉPTIDOS E SEUS DERIVADOS FUNCIONALMENTE EQUIVALENTES, NA FORMA SALIFICADA OU NÃO SALIFICADA, COM A FÓRMULA GERAL L1-X1-X2-X3-X4, EM QUE: L1 É H, OU ACILO, OU QUALQUER AMINOÁCIDO NATURAL OU NÃO NATURAL, OPCIONALMENTE N-ACILADO, N-ALQUILADO E/OU CA-ALQUILADO; X1 E X3, QUE SÃO IGUAIS OU DIFERENTES, SÃO QUALQUER AMINOÁCIDO NATURAL OU NÃO NATURAL BÁSICO, OPCIONALMENTE N-ALQUILADO E/OU CA-ALQUILADO; X2 É QUALQUER AMINOÁCIDO NATURAL OU NÃO NATURAL, OPCIONALMENTE N-ALQUILADO E/OU CA-ALQUILADO, COM A CONDIÇÃO DE NÃO SER GLICINA E AMINOÁCIDOS MONO-SUBSTITUÍDOS NO ÁTOMO DE CARBONO COM UM GRUPO ALQUILO LINEAR OU CÍCLICO, DESDE 1 ATÉ 10 ÁTOMOS DE CARBONO, E AMINOÁCIDOS MONO-SUBSTITUÍDOS NO ÁTOMO DE CARBONO COM UM GRUPO ALQUILO LINEAR OU CÍCLICO CONTENDO 4 ATÉ 10 ÁTOMOS DE CARBONO, OU AMINOÁCIDOS MONO-SUBSTITUÍDOS NO ÁTOMO DE CARBONO COM UM GRUPO ALQUILO CONTENDO 1 ATÉ 8 ÁTOMOS DE CARBONO, OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDO COM UM GRUPO CARBAMOÍLO, HIDROXILO OU AROMÁTICO; X4 É QUALQUER AMINOÁCIDO HIDROFÓBICO NATURAL OU NÃO NATURAL, OPCIONALMENTE CAALQUILADO E/OU AMIDADO NA EXTREMIDADE C-TERMINAL, OU QUALQUER AMINOÁLCOOL HIDROFÓBICO, OU UMA GEM-DIAMINA HIDROFÓBICA, OPCIONALMENTE N'-ALQUILADA OU N'-ACILADA.

RESUMO**PÉPTIDOS QUE POSSUEM UMA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À MIGRAÇÃO DE CÉLULAS ALTERADAS, TAIS COMO O CANCRO**

Péptidos e seus derivados funcionalmente equivalentes, na forma salificada ou não salificada, com a fórmula geral $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$, em que: L_1 é H, ou acilo, ou qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-acilado, N-alquilado e/ou Ca-alquilado; X_1 e X_3 , que são iguais ou diferentes, são qualquer aminoácido natural ou não natural básico, opcionalmente N-alquilado e/ou Ca-alquilado; X_2 é qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou Ca-alquilado, com a condição de não ser glicina e aminoácidos mono-substituídos no átomo de carbono com um grupo alquilo linear ou cíclico, desde 1 até 10 átomos de carbono, e aminoácidos mono-substituídos no átomo de carbono com um grupo alquilo linear ou cíclico contendo 4 até 10 átomos de carbono, ou aminoácidos mono-substituídos no átomo de carbono com um grupo alquilo contendo 1 até 8 átomos de carbono, opcionalmente substituído com um grupo carbamoílo, hidroxilo ou aromático; X_4 é qualquer aminoácido hidrofóbico natural ou não natural, opcionalmente Ca-alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal, ou qualquer aminoálcool hidrofóbico, ou uma gem-diamina hidrofóbica, opcionalmente N'-alquilada ou N'-acilada.

DESCRIÇÃO

PÉPTIDOS QUE POSSUEM UMA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS À MIGRAÇÃO DE CÉLULAS ALTERADAS, TAIS COMO O CANCRO

Descrição

Esta invenção refere-se a péptidos lineares e aos seus derivados funcionalmente equivalentes, sejam salificados ou não salificados, contendo cinco resíduos de aminoácidos, dos quais pelo menos um é hidrofóbico e pelo menos dois dos quais são básicos, daqui em diante denominados "PICM" (Peptide Inhibitors of Cell Motility) e às composições farmacêuticas que os contêm como ingredientes ativos. Os compostos de acordo com a invenção são eficazes no tratamento e prevenção de tumores, especialmente aqueles que são altamente invasivos e/ou suscetíveis de metastatizar, e no tratamento de distúrbios ligados a neoangiogénese e neovascularização, e aqueles associados a mobilidade celular alterada tal como doenças autoimunes e distúrbios inflamatórios crónicos como artrite reumatoide e psoríase, distúrbios granulomatosos crónicos, retinopatias, degeneração macular e edema, sarcoma de Kaposi e doenças associadas com infeção do vírus herpes.

Antecedentes da Invenção

Os presentes tratamentos de tumor são limitados pela existência de tipos celulares altamente malignos, que intrinsecamente falham em responder aos tratamentos convencionais (gliomas, sarcomas, etc.), ou pelo surgimento

de vantagens seletivas, que promovem a seleção e consequente proliferação de clones tumorais resistentes durante o tratamento (Woodhouse, E.C., *et al.*, *Cancer* 80:1529-1537, 1997). Os tratamentos convencionais são principalmente concebidos para inibir o crescimento do tumor em vez de prevenir a sua disseminação metastática, que é ainda a principal causa de falhas no tratamento (Shevde LA *et al.* *Cancer Lett*, 198: 1-20, 2003).

A característica geral dos presentes tratamentos tumorais é a utilização de compostos altamente citotóxicos que, embora atuem seletivamente em células malignas, possuem inevitavelmente efeitos sistémicos devastadores sobre o corpo. O resultado é que os presentes tratamentos envolvem geralmente custos sociais, humanos e financeiros muito elevados.

Esta imagem global demonstra que: a) existe uma necessidade urgente de desenvolver tratamentos eficazes para tumores atualmente sem tratamento; b) existe uma forte necessidade de reduzir os efeitos colaterais que tornam a qualidade de vida do doente inaceitável quando são tratados com os atuais fármacos anti-tumorais, e podem mesmo provocar a morte em doentes debilitados; c) a eficácia dos tratamentos necessita de ser melhorada através da utilização de fármacos que interferem, quer com o processo de crescimento, quer com a disseminação metastática do tumor; d) o custo dos tratamentos tumorais necessita de ser tornado mais aceitável.

Foi relatado recentemente que as numerosas ações biológicas do péptido Metastina, de derivação humana e de

murino (WO 00/24890, WO 01/75104, WO 02/85399) incluem um efeito na prevenção ou tratamento do cancro. O documento WO 06/001499, que se refere a Metastina e seus derivados, reivindica uma série muito vasta de compostos, estimados em mais de 10^{10} estruturas diferentes, contendo 4 a 54 resíduos de aminoácidos, naturais e não naturais, para os quais é relatada uma variedade muito vasta de atividade biológica, tais como inibição de disseminação metastática e crescimento de tumores, controlo da função pancreática e prevenção de pancreatite aguda e crónica, controlo da função da placenta e utilização no tratamento de hipoplasia fetal, metabolismo anormal da glucose, anormalidades no metabolismo lipídico, infertilidade, endometriose, puberdade prematura, doença de Alzheimer, distúrbios que afetam a esfera cognitiva, obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellitus de tipo II, hiperglicemia, hipertensão, neuropatias diabéticas, nefropatias diabéticas, retinopatias diabéticas, edema, distúrbios urinários, resistência à insulina, diabetes instáveis, atrofia adiposa, alergias à insulina, aterosclerose, distúrbios trombóticos, lipotoxicidade, e utilização nos tratamentos para melhorar a função das gónadas e estimular a ovulação. A existência simultânea dessas diferentes ações biológicas para cada um desses compostos representa certamente uma limitação importante, não uma vantagem, com o objetivo de uma aplicação terapêutica desta classe de moléculas. Esta vasta variedade de funções biológicas está intimamente associada à interação da Metastina e seus derivados com o recetor celular específico GPR54, também conhecido como Kiss-1R, recetor de Kisspeptinas, recetor de Metastina, hipogonadotropina 1 ou hOT7T175 (Ohtaki T., et al., *Nature* 411: 613-617, 2001; Clements M.K., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 284:

1189-1193, 2001; Muir A.I., et al., *J. Biol. Chem.* 276: 28969-28975; 2001; Kotani M., et al., *J. Biol. Chem.* 276: 34631-34636, 2001; Seminara S.B., et al., *N. Engl. J. Med.* 349: 1614-1627, 2003; Grimwood J., et al., *Nature* 428:529-535, 2004; Colledge W.H., *Trends Endocrinol. Metab.* 15:448-453, 2004; Hori A., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286: 958-963, 2001; Janneau J.-L., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:5336-5339, 2002; Ringel M.D., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:2399-2399, 2002; de Roux N., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100:10972-10976, 2003; Ikeguchi M., et al., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 129: 531-535, 2003; Ikeguchi M., et al., *Clin. Cancer Res.* 10:1379-1383, 2004; Bilban M., et al., *J. Cell Sci.* 117:1319-1328, 2004; Becker J.A.J., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 326:677-686, 2005; Semple R.K., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90:1849-1855, 2005).

Em relação à atividade anti-tumoral da Metastina e seus derivados, o documento WO 06/001499 relata uma atividade modesta, limitada a modelos animais experimentais, a uma dose de 70-140 µg/kg, que reduz a massa tumoral mas não mais do que 20%. Também foi demonstrado que a administração a longo termo de Kisspeptina-54, um dos análogos da Metastina, provoca o efeito adverso de atrofia das gónadas no rato (E.L. Thomson et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, 1074-1082, 2006).

Descrição da invenção

Esta invenção refere-se a penta-péptidos e seus derivados funcionalmente equivalentes, na forma salificada ou não salificada, contendo pelo menos dois aminoácidos

básicos e pelo menos um aminoácido hidrofóbico (daqui em diante indicado pelo código PICM), que inibe a migração celular *in vitro* a concentrações M (10^{-18} M), e possuem uma ação anti-tumoral poderosa *in vivo*, reduzindo a massa tumoral desde 30 até 70% a uma dose tão baixa como 15 µg/kg. Eles são eficazes em todos os distúrbios associados à neoangiogénese e neo-vascularização, e não apresentam qualquer toxicidade aguda ou subaguda até doses de aproximadamente 1000 vezes superior à dose terapêutica.

Ao contrário da Metastina e seus derivados, a atividade dos péptidos de acordo com a invenção não está correlacionada como recetor celular GPR54, mas está estritamente correlacionada com a sua interação específica com os recetores celulares de FPR.

São conhecidos alguns antagonistas dos recetores de FPR (Edwards *et al.* *Mol Pharmacol.* 68:1301-10, 2005; Karisson *et al.* *Biochem Pharmacol.* 71:1488-96, 2006), sendo todos eles quimicamente distintos dos PICMs.

Os PICMs representam, portanto, uma nova classe de constituintes ativos que possuem atividades biológicas e farmacológicas que são de longe mais potentes do que, e diferentes de, os de Metastina e seus derivados e os antagonistas do recetor de FPR.

Na prática clínica, os PICMs são eficazes contra um elevado número de tumores, atuam a doses baixas, e não apresentam qualquer toxicidade sistémica ou efeitos adversos.

Os PICMs são também eficazes no tratamento de distúrbios ligados a neoangiogénese e neo-vascularização, e aqueles associados com a mobilidade celular alterada tais como doenças autoimunes e distúrbios inflamatórios crónicos como a artrite reumatoide e a psoríase, distúrbios granulomatosos crónicos, retinopatias, degeneração macular e edema, sarcoma de Kaposi e doenças associadas a infeção do vírus herpes.

Descrição detalhada da invenção

Os péptidos de acordo com a invenção e seus derivados funcionalmente equivalentes, na forma salificada ou não salificada, possuem a fórmula geral $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$, em que:

L_1 é Glu, Gln, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado e/ou C α -alquilado, Pro, hidroxí-Pro, tio-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilado e/ou C α -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado;

X_1 e X_3 , que são iguais ou diferentes, são opcionalmente N-alquilado e/ou C α -alquilado, são escolhidos a de entre Arg, Orn, Lys, opcionalmente guadinilados, e fenilalanina substituída nas posições meta ou para com um grupo amina ou guanidina;

X_2 é selecionado de entre Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c, opcionalmente N-alquilado;

X_4 é selecionado de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg e Phg, opcionalmente C α -alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal.

O termo "acilo" significa um grupo acilo contendo 1 até 9 átomos de carbono.

O termo "N-acilado" significa a introdução de um acilo, como definido acima, no azoto amino terminal.

O termo "N-alquilado" significa a introdução de um resíduo alquilo contendo 1 até 9 átomos de carbono no azoto da amida.

O termo "amidado" significa a amidação do carboxilo C-terminal com uma amina primária ou secundária contendo um total de 0 até 14 átomos de carbono.

O termo "C α -alquilado" significa a introdução no átomo de carbono α de um resíduo alquilo contendo 1 até 9 átomos de carbono.

De seguida são apresentadas as abreviaturas convencionais utilizadas para alguns dos aminoácidos não naturais que podem ser incluídos nas fórmulas dos péptidos de acordo com a invenção:

Azt = ácido azetidínico, Pip = ácido piperídico, Aib = ácido α -amino-isobutírico, Ac3c = ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico, Ac4c = ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico, Ac5c = ácido 1-aminociclo-pentano-1-carboxílico, Ac6c = 1-aminociclo-hexano-1-carboxílico, Abu = ácido α -amino-n-butírico, n-Leu = norleucina, n-Val = norvalina, h-Phe = homofenil-alanina, 1-Nal = β -1-naftil-alanina, 2-Nal = β -2-naftil-alanina, h-1-Nal = homo- β -1-naftil-alanina, h-2-Nal = homo- β -2-naftil-

alanina, Cha = ciclo-hexil-alanina, Chg = ciclo-hexil-glicina, Phg = fenil-glicina, pGlu = ácido piroglutâmico, Dap = ácido 2,3 di-amino-propiónico, Dab = ácido 2,4 diaminobutírico, N(Me)Arg = N-metilarginina, α (Me)Phe = C-alfametil-fenilalanina.

Os péptidos de acordo com a invenção podem ser sintetizados com as várias técnicas relatadas na literatura; ver, por exemplo, Schroeder *et al.* "The Peptides" vol 1, Academic Press, 1965; Bodanszky *et al.* "Peptide Synthesis Interscience Publisher, 1966; Barany & Merrifield, "The peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 2, Chapter 1, Academic Press, 1980. Estas técnicas incluem síntese de péptidos de fase sólida, síntese de péptidos em solução, métodos de síntese de química orgânica, ou qualquer combinação destes. O método de síntese escolhido será obviamente dependente da composição do péptido particular. Preferencialmente, os métodos utilizados serão baseados em combinações apropriadas de técnicas de fase sólida e métodos clássicos em solução, que envolve custos baixos de fabrico, especialmente a uma escala industrial. Em detalhe, estes métodos envolvem: i) síntese em solução de fragmentos da cadeia peptídica através do acoplamento sucessivo de aminoácidos N-protégidos adequadamente ativados a um aminoácido ou uma cadeia peptídica protegida em C, com isolamento dos intermediários, desproteção seletiva subsequente das extremidades N e C-terminais dos referidos fragmentos e, quando necessário, das cadeias laterais, até ser obtido o péptido desejado; ii) a síntese de fase sólida da cadeia peptídica a partir da extremidade C-terminal até à extremidade N-terminal num meio de polímero insolúvel. O péptido é removido da resina por hidrólise com ácido

hidrofluorídrico anidro ou ácido trifluoroacético na presença de sequestradores adequados.

Os péptidos de acordo com a invenção são ativos em muitos tipos de tumores humanos e animais, prevenindo o seu crescimento e disseminação metastática.

Os compostos de acordo com a invenção são vantajosos, especialmente em comparação com a Metastina e os péptidos correlacionados relatados em WO 06/001499, em termos do efeito anti-tumoral e doses eficazes. Os péptidos de acordo com a invenção induzem uma resposta muito mais eficaz na redução dos tumores (20% de redução por derivados de Metastina, 70% de redução pelos produtos de acordo com a invenção), a concentrações mais baixas.

Para as utilizações terapêuticas propostas, os péptidos de acordo com a invenção podem ser formulados como tal, ou na forma de sais, em composições farmacêuticas para administração oral, parentérica, tópica, por spray ou transdérmica, possivelmente em associação com outros ingredientes ativos. As doses unitárias em humanos podem variar dentro de uma gama vasta, tipicamente desde 0,1 µg até 1 g por dose, e preferencialmente entre 0,1 mg e 100 mg, que podem ser facilmente determinadas por um especialista na técnica de acordo com um distúrbio a ser tratado, a sua gravidade, e o peso, sexo e idade do doente.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção em maior detalhe.

EXEMPLO 1

Preparação de PICM1, um composto com fórmula I em que: L₁ é Ace, X₁ e X₃ são Arg, X₂ é Glu, e X₄ é Phe-NH₂. A fórmula de % De PICM1 é por isso Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH₂.

É utilizado para a síntese um sintetizador de péptidos automático começando com 2,5 g de resina Rink-amida (0,2 meq/g) igual a 0,5 mmol de grupos amina. O grupo Fmoc é hidrolisado em duas fases sucessivas com 30% de piperidina em DMF durante 3 min. e 7 min. Os seguintes compostos são então feitos reagir, na ordem listada: Fmoc-Phe-OH (0,581 g), Fmoc-Arg (Pbf)-OH (0,974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0,638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0,974 g) e ácido acético (0,090 g).

A duração das acilações é 1 h; a resina é então lavada e a reação é testada com o ensaio da ninidrina de Kaiser. Se a resposta for negativa, o grupo Fmoc é hidrolisado como descrito acima antes de o aminoácido seguinte ser acoplado. Todos os aminoácidos são acoplados através da dissolução de 1,5 mmol de aminoácido em 4 mL de DMF, e adicionado à resina desprotegida com uma mistura de ativadores que consiste numa solução de 0,780 g de PyBop em 2 mL de DMF, 0,230 g de HOBT em 2 mL de DMF, e 250 mL de DIEA. Para a separação do péptido da resina e a concomitante desproteção das cadeias laterais, a resina seca é colocada num reator ao qual é adicionado 20 mL de uma solução de TFA, tioanisole, mercaptoetanol e anisole, na proporção de 9:0,5:0,3:0,2 em peso. A mistura de reação é mantida sob agitação durante 2 h. O filtrado é reduzido para um volume pequeno e o péptido é extraído por precipitação com éter. O precipitado é dissolvido com água e liofilizado. Finalmente, o péptido é

purificado por cromatografia em fase reversa e caracterizado por HPLC analítico, utilizando uma coluna Vydac C18 0,46 x 25 cm eluída com um gradiente linear em acetonitrilo contendo 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético (fase B) contra 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aquoso (Fase A), desde 5 até 70% em B em 35 min a uma taxa de fluxo de 1 mL/min, com detecção de UV a 210 nm. Tempo de retenção (Rt) = 11,8 min.; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)⁺ = 650.

EXEMPLO 2

Preparação de PICM2, um composto com a fórmula I em que L₁ é pGlu, X₁ e X₃ são Arg, X₂ é Glu e X₄ é Tyr. A fórmula de % de PICM2 é por isso pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH.

É utilizado um sintetizador de péptidos automático começando com 2,5 g de resina Fmoc-Tyr(tBu)-Novasyn-TGA (0,2 meq/g), igual a 0,5 mmol de grupos amina para a síntese. O grupo Fmoc é hidrolisado em duas fases sucessivas com 30% de piperidina em DMF durante 3 min e 7 min. Os seguintes aminoácidos são então feitos reagir na ordem listada: Fmoc-Arg (Pbf)-OH (0,974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0,638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0,974 g) e Fmoc-pGlu-OH (0,638 g).

A duração das acilações é 1 h; a resina é então lavada e a reação é testada com o ensaio de ninidrina de Kaiser. Se a resposta for negativa, o grupo Fmoc é hidrolisado como descrito acima antes do aminoácido seguinte ser acoplado. Todos os aminoácidos são acoplados através da dissolução de 1,5 mmol de aminoácido em 4 mL de DMF e adicionados à resina desprotegida com uma mistura de ativadores que consiste numa solução de 0,780 g de PyBop em 2 mL de DMF, 0,230 g de HOBT

em 2 mL de DMF, e 250 mL de DIEA. Para a separação do péptido da resina e a concomitante desproteção das cadeias laterais, a resina seca é colocada num reator ao qual é adicionado 20 mL de uma solução de TFA, tioanisole, mercaptoetanol e anisole, na proporção de 9 : 0,5 : 0,3 : 0,2 em peso. A mistura de reação é mantida sob agitação durante 2 h. O filtrado é reduzido a um pequeno volume e o péptido é extraído por precipitação com éter. O precipitado é dissolvido com água e liofilizado. Finalmente, o péptido é purificado por cromatografia de fase reversa e caracterizado por HPLC analítica, utilizando uma coluna Vydac C18 0,46 x 25 cm eluída com um gradiente linear em acetonitrilo contendo 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético (fase B) contra 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aquoso (Fase A), desde 5 até 70% em B em 35 min a uma taxa de fluxo de 1 mL/min, com deteção de UV a 210 nm. Tempo de retenção (Rt) = 12,8 min; pureza cromatográfica > 99%. FABMS: (MH)⁺ = 589.

EXEMPLO 3

Dados de sequências e caracterização de péptidos sintetizados com os métodos descritos nos exemplos 1 e 2.

A Tabela 1 apresenta os dados de sequências e caracterização de uma série de péptidos sintetizados com os métodos descritos no exemplo 1, consistindo em PICM18, PICM22 até 27, PICM34 até 39, PICM61 até 67, e no exemplo 2, consistindo em PICM48 até 49, PICM61 até 67, adaptado adequadamente às sequências específicas de acordo com metodologias comuns de síntese de péptidos.

Tabela 1 - Exemplos das sequências peptídicas de acordo com a invenção e sua caracterização

Name	L1	X1	X2	X3	X4	Rt (min)	MH+
PICM18	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	17.3	694
PICM22	pGlu	Arg	Aib	N(Me) Arg	Phe-NH ₂	14.5	688
PICM23	pGlu	Arg	Aib	N(Me) Arg	Tyr-NH ₂	14.2	704
PICM24	pGlu	Arg	Aib	N(Me) Arg	Trp-NH ₂	16.0	727
PICM25	pGlu	Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	15.4	674
PICM26	pGlu	Arg	Aib	Arg	Tyr-NH ₂	15.2	690
PICM27	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-NH ₂	16.6	713
PICM34	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me) Arg	Phe-NH ₂	17.6	714
PICM35	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me) Arg	Tyr-NH ₂	17.4	730
PICM36	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me) Arg	Trp-NH ₂	18.4	753
PICM37	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Phe-NH ₂	16.2	700
PICM38	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Tyr-NH ₂	16.0	716
PICM39	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-NH ₂	17.1	739
PICM48	pGlu	Arg	Aib	Arg (Me)	Tyr-OH	14.6	705
PICM49	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-OH	13.5	714
PICM52	pGlu	Arg	Ac5c	Arg (Me)	Trp-OH	21.1	754
PICM53	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-OH	20.3	740
PICM61	Ace-Aib	N(Me) Arg	Aib	Arg	Phe-NH ₂	20.6	703
PICM62	Ace-Aib	N(Me) Arg	Aib	N(Me) Arg	Phe-NH ₂	21.5	717
PICM63	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me) Arg	Phe-NH ₂	20.5	703
PICM64	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	α (Me) Phe-NH ₂	15.3	703
PICM65	Ace-Aib	N(Me) Arg	Aib	Arg	α (Me) Phe-NH ₂	16.2	717
PICM66	Ace-Aib	N(Me) Arg	Aib	N(Me) Arg	α (Me) Phe-NH ₂	17.1	731
PICM67	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me) Arg	α (Me) Phe-NH ₂	17.8	717

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> de rosa, mario pavone, vincenzo carriero, maria vincenza

<120> péptidos que possuem actividade farmacológica

<130> 2302EURDIV1

<160> 65

<170> PatentIn versão 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 1

Glu Arg Glu Arg Phe
1 5

<210> 2

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDAÇÃO

<400> 2

Arg Glu Arg Tyr
 1

<210> 3
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILAÇÃO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> AMIDAÇÃO

<400> 3

Arg Glu Arg Trp
 1

<210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILAÇÃO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> X é N(Me) Arg

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDAÇÃO

<400> 4

Arg Glu Xaa Phe
 1

<210> 5
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILAÇÃO

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> X é N(Me)Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4) .. (4)
 <223> AMIDAÇÃO

<400> 5

Arg Glu Xaa Tyr
 1

<210> 6
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ACETILAÇÃO

<220>
<221> MOD RES
<222> (3) .. (3)
<223> X é N(Me)Arg

<220>
<221> MOD RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 6

Arg Glu Xaa Trp
1

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> X é pGlu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> X é N(Me)Arg

<220>
<221> característica_misc

<222> (4) .. (4)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorra

naturalmente

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 7

Xaa	Arg	Glu	Xaa	Phe
1				5

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X é pGlu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> X é N(Me)Arg

<220>
<221> característica_misc
<222> (4)..(4)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorra naturalmente
<220>

<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 8

Xaa	Arg	Glu	Xaa	Tyr
1				5

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<221> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> X é pGlu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> X é N(Me)Arg

<220>
<221> característica_misc
<222> (4)..(4)
<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorra naturalmente

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 9

Xaa Arg Glu Xaa Trp
1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> característica_misc

<222> (4)..(4)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorra naturalmente

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 10

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 11

Xaa Arg Glu Arg Tyr
1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 12

Xaa	Arg	Glu	Arg	Trp
1				5

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Aib

<400> 13

Arg Xaa Arg Phe
1

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 14

Arg Xaa Arg Tyr
1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 15

Arg Xaa Arg Trp
1

EP2213680B1

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 16

Xaa Arg Xaa Arg Phe
1 5

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 17

**Arg Xaa Arg Phe
i**

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 18

Arg Xaa Xaa Tyr
1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 19

**Arg Xaa Xaa Trp
1**

<210> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 20

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

<210> 21

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 21

Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> X é pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> X é N(Me)Aeg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 22

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 23

Xaa Arg Xaa Arg Phe
1 5

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 24

Xaa	Arg	Xaa	Arg	Tyr
1				5

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 25

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 S

<210> 26

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 26

Arg Xaa Arg Phe
1

<210> 27

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 27

Arg Xaa Arg Tyr
1

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 28

**Arg Xaa Arg Trp
1**

<210> 29

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 29

**Arg Xaa Xaa Phe
1**

<210> 30

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 30

Arg Xaa Xaa Tyr
1

<210> 31

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2).. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 31

**Arg Xaa Xaa Trp
I**

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> pGlu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Ac5c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> N(Me)Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 32

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> ACETILAÇÃO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Ac5c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> N(Me)Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5) .. (5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 33

Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> Ac5c

220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 34

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ac5c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 35

Xaa Arg Xaa Arg Phe
1 5

<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> pGlu

<220>
<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 36

Xaa Arg Xaa Arg Tyr
1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 37

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

<210> 38

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILAÇÃO

<400> 38

Arg Glu Arg Phe
1

<210> 39

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<400> 39

**Arg Glu Arg Tyr
1**

<210> 40

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<400> 40

**Arg Glu Arg Trp
1**

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> N(Me)Arg

<400> 41

**Arg Glu Xaa Tyr
1**

<210> 42

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4).. (4)

<223> Arg(Me)

<400> 42

Xaa Arg Glu Xaa Phe
1 5

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> pGlu

<400> 43

Xaa Arg Glu Arg Trp
1 5

<210> 44

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Arg(Me)

<400> 44

**Arg Xaa Xaa Phe
1**

<210> 45
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILAÇÃO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Arg (Me)

<400> 45

Arg Xaa Xaa Phe
1

<210> 46

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Arg (Me)

<400> 46

Xaa Arg Xaa Xaa Tyr
1 5

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Aib

<400> 47

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

<210> 48

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<400> 48

**Arg Xaa Arg Phe
1**

<210> 49

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Arg (Me)

<400> 49

Arg Xaa Xaa Tyr
1

<210> 50

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ac5c

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Arg (Me)

<400> 50

Xaa Arg Xaa Xaa Trp
1 5

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ac5c

<400> 51

Xaa Arg Xaa Arg Trp
1 5

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 52

**Xaa Xaa Arg Phe
I**

<210> 53

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> N(Me)Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> N(Me)Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 53

Xaa Xaa Xaa Phe

1

<210> 54
<211> 4
<212> PRT
<213> artificial
<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 54

Arg Xaa Xaa Phe
1

<210> 55

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> alpha (Me) Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 55

Arg Xaa Arg Xaa
↓

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> alpha.(Me)Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 56

Xaa Xaa Arg Xaa
1

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> N(Me) Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me) Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> alpha (Me) Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 57

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 58

<211> 4

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> alpha (Me) Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 58

Arg Xaa Xaa Xaa
1

<210> 59

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2) .. (2)
<223> N(Me)Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3) .. (3)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4) .. (4)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 59

Xaa Xaa Xaa Arg Phe
1 5

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Phe
1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> N(Me) Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 61

Xaa Arg Xaa Xaa Phe
1 5

<210> 62

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> alpha (Me) Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDAÇÃO

<220>

<221> característica_misc

<222> (5)..(5)

<223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorra naturalmente

<400> 62

Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 63

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> alpha(Me)Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 63

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa
1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> ACETILAÇÃO

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (2)

<223> N(Me) Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> N(Me) Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> alpha (Me) Phe

<220>

<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDAÇÃO

<400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> artificial

<220>
<223> péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILAÇÃO

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES

<222> (4) .. (4)

<223> N(Me)Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> alpha(Me)Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> AMIDAÇÃO

<400> 65

Xaa Arg Xaa Xaa Xaa
1 5

Lisboa, 6 de Maio de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Péptidos na forma salificada ou não salificada, com a fórmula geral $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$, em que:

L_1 é Glu, Gln, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado e/ou C α -alquilado, Pro, hidroxipro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilado e/ou C α -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c ou Ac6c, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado;

X_1 e X_3 , que são iguais ou diferentes, opcionalmente N-alquilado e/ou C α -alquilado, são escolhidos de entre Arg, Orn e Lys, opcionalmente guadinilados, e fenilalanina substituída nas posições meta ou para com um grupo amina ou guanidina;

X_2 é escolhido de entre Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c e Ac6c, opcionalmente N-alquilado;

X_4 é escolhido de entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg e Phg, opcionalmente C α -alquilado e/ou amidado.

2. Péptidos de acordo com a reivindicação 1, em que os resíduos acilantes e alquilantes contêm 1 a 9 átomos de carbono, o resíduo C-terminal amidante contém 0 a 14 átomos de carbono, e o resíduo C α -alquilante contém 1 a 9 átomos de carbono.

3. Péptidos de acordo com a reivindicação 1, em que os resíduos acilantes e alquilantes contêm 1 ou 2 átomos de

carbono, e o resíduo C-terminal amidante contém 0 a 5 átomos de carbono.

4. Péptidos de acordo com as reivindicações 1 a 3 com a sequência: Ace-Aib -Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-NH₂; pGlu -Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Tyr-NH₂; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Trp-NH₂; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-OH; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-OH; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-OH; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Trp-OH; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂; Ace-Aib-Arg-Aib-N(Me)Arg- α (Me)Phe-NH₂.

5. Composições farmacêuticas compreendendo um dos péptidos reivindicados nas reivindicações 1 a 4, em associação com veículos ou excipientes adequados.

6. Utilização de um péptido de acordo com as reivindicações 1 a 4, para o fabrico de um medicamento para a prevenção e tratamento de invasão local e metastática por tumores malignos.

7. Utilização de um péptido de acordo com as reivindicações 1 a 4, para o fabrico de um medicamento para a prevenção e tratamento de vasculopatias da retina, retinopatias, degeneração macular e edema, e sarcoma de Kaposi.

8. Utilização de um péptido de acordo com as reivindicações 1 a 4, para o fabrico de um medicamento para a prevenção e tratamento de doenças autoimunes, artrite reumatoide, psoríase, e distúrbios granulomatosos crónicos.

9. Utilização de um péptido de acordo com as reivindicações 1 a 4, para o fabrico de um medicamento para a prevenção e tratamento de infeção do vírus herpes.

Lisboa, 6 de Maio de 2013