



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

**(21) PI 0715407-0 A2**



\* B R P I 0 7 1 5 4 0 7 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 19/07/2007  
(43) Data da Publicação: 02/07/2013  
(RPI 2217)

**(51) Int.Cl.:**  
**C07K 4/12**  
**A61K 38/03**

**(54) Título:** PEPTÍDEOS E SEUS DERIVADOS FUNCIONALMENTE EQUIVALENTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS

**(30) Prioridade Unionista:** 09/08/2006 IT MI2006 A 001607

**(73) Titular(es):** Maria Vincenza Carriero, Mario de Rosa, Vincenzo Pavone

**(72) Inventor(es):** Maria Vincenza Carriero, Mario de Rosa, Vincenzo Pavone

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007006424 de 19/07/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/017372de 14/02/2008

**(57) Resumo:** PEPTÍDEOS E SEUS DERIVADOS FUNCIONALMENTE EQUIVALENTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a peptídeos e seus derivados funcionalmente equivalentes, em forma salificada ou não salificada, com a fórmula geral L1-X1-X2-X3-X4, em que: L1 é H ou adla ou qualquer aminoácido natural ou não natural, opelonaicamente N-acilado, N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado; X1 e X3, que são iguais ou diferentes, são qualquer aminoácido básico natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado; X2 é qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado, com a condição de que ele não é glicina e aminoácidos monossustituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear ou cíclico, de 1 a 10 átomos de carbono e aminoácidos monossustituídos no átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear ou cíclico contendo 4 a 10 átomos de carbono ou aminoácidos monossustituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila contendo 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituídos com um grupo carbamóila, hidroxila ou aromático; X4 é qualquer aminoácido natural ou não natural hidrófobo, opcionalmente C $\alpha$ -alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal ou qualquer aminoálcool hidrófobo ou uma gem-diamina hidrófoba, opcionalmente N'-alquilada ou N'-acilada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PEPTÍDEOS E SEUS DERIVADOS FUNCIONALMENTE EQUIVALENTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS"**.

A presente invenção refere-se a peptídeos lineares e a seus derivados funcionalmente equivalentes, salificados ou não salificados, contendo quatro ou cinco resíduos de aminoácido, pelo menos um dos quais é hidrófobo e pelo menos dois dos quais são básicos, aqui a seguir denominados "PICM" (Inibidores de Peptídeo de Motilidade da Célula) e as composições farmacêuticas que contêm os mesmos como ingredientes ativos. Os compostos de acordo com a invenção são eficazes no tratamento e na prevenção de tumores, especialmente aqueles que são altamente invasivos e/ou propensos a metástase e no tratamento de distúrbios ligados a neoangiogênese e neovascularização e aqueles associados à motilidade da célula tais como doenças auto-imunes e distúrbios inflamatórios crônicos como artrite reumatóide e psoríase, distúrbios granulomatosos crônicos, retinopatias, degeneração macular e edema, sarcoma de Kaposi e doenças associadas com infecção do vírus do herpes.

Fundamentos da Invenção

Os tratamentos correntes de tumores são limitados pela existência de tipos de célula altamente malignos, que basicamente falham em responder a tratamentos convencionais (gliomas, sarcomas etc) ou pelo surgimento de vantagens seletivas, que promovem a seleção e proliferação consequente de clones de tumor resistentes durante o tratamento (Woodhouse, E.C. e outros, Cancer 80: 1529-1537, 1997). Os tratamentos convencionais são principalmente projetados para inibir o crescimento do tumor em vez de prevenir a sua difusão metastática, que ainda é a principal causa de falhas no tratamento (Shevde LA e outros, Cancer Lett, 198:1-20, 2003).

A característica geral dos tratamentos correntes para tumores é o uso de compostos altamente citotóxicos que, embora eles ajam seletivamente sobre células malignas, inevitavelmente têm efeitos sistêmicos devastadores sobre o corpo. O resultado é que os tratamentos correntes

geralmente envolvem custos muito altos sociais, humanos e financeiros.

Este quadro global demonstra que: a) há uma necessidade premente de se desenvolver tratamentos eficazes para tumores correntemente não tratáveis; b) há uma forte necessidade de se reduzir os efeitos colaterais que tornam inaceitável a qualidade de vida do paciente quando eles são tratados com fármacos antitumor correntes e podem até mesmo causar a morte em pacientes debilitados; c) a eficiência dos tratamentos precisa ser melhorada por utilização de fármacos que interferem tanto com o processo de crescimento como com a difusão metastática do tumor; d) o custo de tratamentos do tumor precisa ser tornado mais aceitáveis.

Foi relatado recentemente que numerosas ações biológicas do peptídeo Metastina, de derivação humana e murina (*WO 00/24890*, *WO 01/75104*, *WO 02/85399*) incluem um efeito na prevenção ou no tratamento de câncer. A *WO 06/001499*, que refere-se a Metastina e seus derivados, reivindica uma série de compostos muito ampla, avaliada em mais de  $10^{10}$  estruturas diferentes, contendo 4 a 54 resíduos de aminoácido, naturais e não naturais, para os quais é relatada uma variedade muito ampla de atividade biológica, tal como a inibição da difusão metastática e do crescimento de tumores, controle da função pancreática e prevenção de pancreatite aguda e crônica, controle da função da placenta e uso no tratamento de hipoplasia fetal, metabolismo anormal da glicose, anormalidades no metabolismo dos lipídeos, infertilidade, endometriose, puberdade prematura, doença de Alzheimer, distúrbios que afetam a esfera cognitiva, obesidade, hiperlipidemia, diabetes mellito do tipo II, hiperglicemia, hipertensão, neuropatias diabéticas, nefropatias diabéticas, retinopatias diabéticas, edema, distúrbios urinários, resistência à insulina, diabetes instável, atrofia gordurosa, alergias à insulina, arteriosclerose, distúrbios trombóticos, lipotoxicidade e uso em tratamentos para melhorar a função das gônadas e estimular a ovulação. A existência simultânea de tais ações biológicas diferentes para cada um destes compostos certamente representa uma mais importante limitação, não uma vantagem, com um objetivo para a aplicação terapêutica desta classe de moléculas. Esta ampla variedade de funções biológicas está intimamente

associada à interação de Metastina e de seus derivados com o receptor específico da célula GPR54, também conhecido como Kiss-1R, receptor de Kisspeptinas, receptor de Metastina, hipogonadotropina 1 ou hOT7T175 (Ohtaki T. e outros, *Nature* 411: 613-617, 2001; Clements M.K. e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 284: 1189-1193, 2001; Muir A.I. e outros, *J. Biol. Chem.* 276: 28969-28975; 2001; Kotani M. e outros *J. Biol. Chem.* 276: 34631-34636, 2001; Seminara S.B. e outros, *N. Engl. J. Med.* 349:1614-1627, 2003; Grimwood J. e outros, *Nature* 428: 529-535, 2004; Colledge W.H., *Trends Endocrinol. Metab.* 15: 448-453, 2004; Hori A. e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 286: 958-963, 2001; Janneau J.-L. e outros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 5336-5339, 2002; Ringel M.D. e outros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87: 2399-2399, 2002; de Roux N. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 10972-10976, 2003; Ikeguchi M. e outros, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 129: 531-535, 2003; Ikeguchi M. e outros *Clin. Cancer Res.* 10: 1379-1383, 2004; Bilban M. e outros, *J. Célula Sci.* 117: 1319-1328, 2004; Becker J.A.J. e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 326: 677-686, 2005; Semple R.K. e outros, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 1849-1855, 2005).

No que refere-se à atividade antitumoral de Metastina e de seus derivados, a WO 06/001499 relata uma atividade modesta, limitada a modelos animais experimentais, à dose de 70-140 µg/kg, que reduz a massa do tumor não mais do que 20%. Também foi demonstrado que a administração a longo termo de Kisspeptin-54, um dos análogos de Metastina, causa o efeito adverso de atrofia nas gônadas no rato (E.L. Thomson e outros, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 291, 1074-1082, 2006).

#### Descrição da Invenção

Esta invenção refere-se a tetrapeptídeos e a pentapeptídeos e aos seus derivados funcionalmente equivalentes, em forma salificada ou não salificada, que contém pelo menos dois aminoácidos básicos e pelo menos um aminoácido hidrófobo (aqui a seguir indicado pela abreviação PICM), que inibem a migração da célula *in vitro* a concentrações aM ( $10^{-18}$  M) e têm uma poderosa ação antitumoral *in vivo*, reduzindo a massa do tumor de 30 até

70% à dose tão baixa quanto 15 µg/kg. Eles são eficazes em todos os distúrbios associados à neoangiogênese e neovascularização e não apresentam toxicidade aguda ou subaguda até doses em torno de 1000 vezes mais altas do que a dose terapêutica.

5 Diferentemente de Metastina e de seus derivados, a atividade dos peptídeos de acordo com a invenção não está correlacionada com o receptor de célula GPR54, porém está estritamente correlacionada com a sua interação específica com os receptores de célula FPR.

10 Alguns antagonistas receptores FPR são conhecidos (Edwards e outros, *Mol Pharmacol.* 68: 1301-10, 2005; Karisson e outros, *Biochem Pharmacol.* 71: 1488-96, 2006), todos quimicamente distintos dos PICMs.

Os PICMs portanto representam uma nova classe de constituintes ativos que possuem atividades biológicas e farmacológicas que são muito mais potentes do que e diferentes daquelas de Metastina e de seus derivados e dos antagonistas receptores FPR.

15 Na prática clínica, os PICMs são eficazes contra um grande número de tumores, agem a baixas doses e não apresentem nem toxicidade sistêmica nem efeitos adversos.

Os PICMs também são eficazes no tratamento de distúrbios ligados à neoangiogênese e à neovascularização e aqueles associados com a motilidade alterada da célula tais como doenças autoimunes e distúrbios inflamatórios crônicos como artrite reumatóide e psoríase, distúrbios granulomatosos crônicos, retinopatias, degeneração macular e edema, sarcoma de Kaposi e doenças associadas com infecção do vírus do herpes.

#### 25 Descrição Detalhada da Invenção

Os peptídeos de acordo com a invenção e seus derivados funcionalmente equivalentes, em forma salificada ou não salificada, têm a fórmula geral  $L_1-X_1-X_2-X_3-X_4$ , em que:  $L_1$  é H ou acila ou qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado; de preferência,  $L_1$  é H ou acila ou Glu, Gln, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado, Pro, hidróxi-Pro, tio-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c,

Ac6c, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado; até mesmo mais preferivelmente  $L_1$  é H ou acila, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c ou Ac6c, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado;

5  $X_1$  e  $X_3$ , que são iguais ou diferentes, são qualquer aminoácido básico natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado; de preferência,  $X_1$  e  $X_3$ , que são iguais ou diferentes, opcionalmente N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado, são escolhidos entre Arg, Orn, Lys, opcionalmente guanidinados e fenilalanina substituída nas posições *meta* ou *para* com um grupo amina ou guanidina;

10  $X_2$  é qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado, com a condição de que não é glicina e aminoácidos monossubstituídos no átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear ou cíclico, com desde 1 até 10 átomos de carbono ou de aminoácidos mono substituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear  
15 ou cíclico que contém 4 a 10 átomos de carbono ou aminoácidos monossubstituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila que contém 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituídos com um grupo carba-  
moíla, hidroxila ou aromático;  $X_2$  é de preferência escolhido entre Glu, Lys, opcionalmente N-alquilado e/ou  $C\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c e Ac6c,  
20 opcionalmente N-alquilado; mais preferivelmente,  $X_2$  é escolhido entre Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c e Ac6c, opcionalmente N-alquilado;

$X_4$  é qualquer aminoácido hidrófobo, opcionalmente  $C\alpha$ -alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal ou qualquer aminoálcool hidrófobo ou qualquer *gem*-diamina hidrófoba, opcionalmente N'-alquilada ou  
25 N'-acilada;  $X_4$  é de preferência escolhido entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg e Phg, opcionalmente  $C\alpha$ -alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal.

"Aminoácidos naturais" referem-se aos aminoácidos que constituem a proteína de organismos vivos.

30 "Aminoácidos não naturais" referem-se a:  $\alpha$ -aminoácidos ou  $\beta$ -aminoácidos na série D; desidro-aminoácidos; aminoácidos dissubstituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com grupos alquila ou arila que contém até 11

átomos de carbono; aminoácidos naturais, como definidos acima, contendo, na cadeia lateral, grupos hidróxi, amino ou tio funcionalizados com alquilas, acilas, arilas ou acilarilas contendo 1 a 11 átomos de carbono; aminoácidos natural, como definido acima, contendo, na cadeia lateral, grupos carbóxi  
5 funcionalizados com aminas primárias ou secundárias ou com álcoois alifáticos ou aromáticos contendo até 11 átomos de carbono; aminoácidos cíclicos tais como Azt, tio-Pro, Ac3c, Ac4c, Ac5c, Ac6c e ácido pGlu; homoaminoácidos; aminoácidos substituídos por grupos cicloalquila ou arila tais como  $\beta$ -1-naftil-alanina,  $\beta$ -2-naftil-alanina, homo- $\beta$ -1-naftil-alanina, homo- $\beta$ -2-naftil-alanina, ciclohexil-alanina, ciclohexil-glicina e fenil-glicina. Outros aminoácidos  
10 não naturais são aqueles relatados em: "Diversity of synthetic peptides", Konishi e outros, First International Peptide Symposium, Kyoto, Japão, 1997.

O termo "qualquer aminoácido básico" refere-se a qualquer aminoácido natural ou não natural como definido acima, contendo pelo menos  
15 um grupo imidazol, amino, guanidino, piridínio ou uréia na cadeia lateral.

O termo "qualquer aminoácido hidrófobo" refere-se a  $\alpha$ -,  $\beta$ - e desidro-aminoácidos na série: Leu, n-Leu, Ile, allo-Ile, Val, n-Val, Phe, h-Phe, Tyr, Trp, 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg e Phg; aminoácidos naturais e não naturais como definido acima, contendo na cadeia lateral grupos  
20 hidróxi, amino ou tio funcionalizados com alquilas, acilas, arilas ou acilarilas contendo 1 a 11 átomos de carbono; aminoácidos naturais e não naturais, como definido acima, contendo na cadeia lateral grupos carbóxi funcionalizados com aminas primárias ou secundárias ou com álcoois alifáticos ou aromáticos que contenham até 11 átomos de carbono; fenilalaninas mono- e  
25 dissustituídos nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático halogênios com grupos alquila, O-alquila ou S-alquila;  $\beta$ -2- e  $\beta$ -3-tienilalanina,  $\beta$ -2- e  $\beta$ -3-furanilalanina; derivados de ácido 2, 3 diamino propiônico e ácido 2, 4 diamino butírico funcionalizado com alquilas, acilas, arilas ou acilarilas que contenham até 11 átomos de carbono.

O termo "qualquer aminoálcool hidrófobo" refere-se a "qualquer aminoácido hidrófobo" como definido acima, em que a função carboxila é substituída com um grupo OH.  
30

O termo "qualquer *gem*-diamina hidrófoba" refere-se a "qualquer aminoácido hidrófobo" como definido acima, em que a função carboxila é substituída com um grupo NH<sub>2</sub>.

5 O termo "acila" significa um grupo acila que contém 1 a 9 átomos de carbono.

O termo "N-acilado" significa a introdução de um acila, como definido acima, sobre o nitrogênio do amino terminal.

O termo "N-alquilado" significa a introdução de um resíduo alquila que contém 1 a 9 átomos de carbono sobre o nitrogênio da amida.

10 O termo "amidado" significa a amidação do carboxila C-terminal com uma amina primária ou secundária que contém um total de 0 a 14 átomos de carbono.

O termo "C<sub>α</sub>-alquilado" significa a introdução sobre o átomo de carbono α de um resíduo alquila que contém 1 a 9 átomos de carbono.

15 O termo "derivados funcionalmente equivalentes" significa derivados dos compostos com fórmula geral I caracterizados por modificações estruturais convencionalmente usados na química de peptídeos para modular as suas propriedades farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. Estes incluem pseudopeptídeos em que uma ou mais ligações de peptídeo são substituídas por -CH<sub>2</sub>-NH- (*Guichard G e outros, J Biol Chem.*; 270: 26057-9 1995), derivados com uma ou mais ligações de peptídeo invertidas (*Carotti A. e outros, Biopolymers* 60, 322-332, 2001; *Chorev, M. e outros, Science* 204, 1210-1212 1979; *Pallai, P. e outros, Biochemistry* 24, 1933-1941. 1985; *Rodriguez M. E. e outros, J. Med. Chem.* 30, 758-763 1987), derivados de β-peptídeo (*Horne W.S. e outros, J. Am. Chem. Soc.* 129 4178-4180 2007), em que são formadas uma ou mais ligações de peptídeo pelo menos por um β-aminoácido e derivados que contêm um ou mais desidro-aminoácidos (*Buseti V. e outros, Int. J. Biol. Macromol.* 14, 23-28 1992). Os derivados com alongação da cadeia do lado N-terminal também são deriva-  
25  
30 dos funcionalmente equivalentes.

As abreviações a seguir são as abreviações convencionais usadas para alguns dos aminoácidos não naturais que podem ser incluídas nas

fórmulas dos peptídeos de acordo com a invenção:

Azt = ácido azetidínico, Pip = ácido piperídico, Aib = ácido  $\alpha$ -amino-isobutírico, Ac3c = ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, Ac4c = ácido 1-aminociclobutan-carboxílico, Ac5c = ácido 1-aminociclopentan-1-carboxílico, Ac6c = ácido 1-aminociclohexan-1-carboxílico, Abu = ácido  $\alpha$ -amino-n-butírico, n-Leu = norleucina, n-Val = norvalina, h-Phe = homofenilalanina, 1-Nal =  $\beta$ -1-naftil-alanina, 2-Nal =  $\beta$ -2-naftil-alanina, h-1-Nal = homo- $\beta$ -1-naftil-alanina, h-2-Nal = homo- $\beta$ -2-naftil-alanina, Cha = ciclohexil-alanina, Chg = ciclohexil-glicina, Phg = fenil-glicina, pGlu = ácido piroglutâmico, Dap = ácido 2, 3 diamino-propiónico, Dab = ácido 2, 4 diaminobutírico, N(Me)Arg = N-metil-arginina,  $\alpha$ (Me)Phe = C-alfa-metil-fenilalanina.

De preferência, L1 é acetil, Glu, pGlu, acetil-Aib, X1 é Arg ou N(Me)Arg, X2 é Glu, Aib, Ac5c, X3 é Arg, N(Me)Arg e X4 é Phe-NH<sub>2</sub>, Tyr-NH<sub>2</sub>, Trp-NH<sub>2</sub>,  $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>, Phe-OH, Tyr-OH, Trp-OH.

Os peptídeos particularmente preferidos de acordo com a invenção são escolhidos entre: Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>.

Os peptídeos de acordo com a invenção podem ser sintetizados com as várias técnicas relatadas na literatura; ver, por exemplo, Schroeder e outros, "The Peptides" vol 1, Academic Press, 1965; Bodanszky e outros, "Peptide Síntese Interscience Publisher, 1966; Barany & Merrifield, "The peptides; Analysis, Síntese, Biology", 2, Capítulo 1, Academic Press, 1980. Estas técnicas incluem a síntese de peptídeo em fase sólida, a síntese de peptídeo em solução, processos de síntese de química orgânica ou qualquer combinação das mesmas. O processo de síntese escolhido irá obviamente depender da composição do peptídeo em particular. De preferência, os processos usados serão baseados em combinações apropriadas de técnicas

em fase sólida e de processos clássicos em solução, que envolvem baixos custos de fabricação, especialmente em escala industrial. Em detalhe, estes processos envolvem: i) síntese em solução de fragmentos da cadeia de peptídeo através de acoplamento sucessivo de aminoácidos N-protetidos adequadamente ativados a um aminoácido ou a uma cadeia de peptídeo C-protetida, com isolamento dos intermediários, desproteção seletiva subsequente das extremidades N e C-terminais dos ditos fragmentos e, quando necessário das cadeias laterais, até que seja obtido o peptídeo desejado; ii) síntese em fase sólida da cadeia de peptídeo da extremidade C-terminal até a N-terminal em um meio de polímero insolúvel. O peptídeo é removido da resina por hidrólise com ácido fluorídrico anidro ou ácido trifluoroacético na presença de agentes de expulsão adequados.

Os peptídeos de acordo com a invenção são ativos em relação a muitos tipos de tumores em seres humanos e em animais, evitando o seu crescimento e a sua difusão metastática.

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

Para os usos terapêuticos propostos, os peptídeos de acordo com a invenção podem ser formulados como tal ou na forma de sais, em composições farmacêuticas para administração oral, parenteral, tópica, por spray ou transdermal, possivelmente em associação com outros ingredientes ativos. As doses unitárias em seres humanos podem variar dentro de uma ampla faixa, tipicamente desde 0,1 µg até 1 g por dose e de preferência entre 0,1 mg e 100 mg, que podem ser facilmente determinadas por um perito na técnica de acordo o distúrbio a ser tratado, com a sua gravidade e com o peso, o sexo e a idade do paciente.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção com mais detalhe.

### EXEMPLO 1

Preparação de PICM1, um composto com formula I em que: L1 é Ace, X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são Arg, X<sub>2</sub> é Glu e X<sub>4</sub> é Phe-NH<sub>2</sub>. A formula % de PICM1 é portanto Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>.

5 Um sintetizador automático de peptídeo partindo de 2,5 g de resina Rink-amida (0,2 mEq/g) igual a 0,5 mmol de grupos amina é usado para a síntese. O grupo Fmoc é hidrolisado em duas fases sucessivas com 30% de piperidina em DMF durante 3 minutos e 7 minutos. Os compostos a seguir são então reagidos, na ordem relacionada: Fmoc-Phe-OH (0,581 g),  
10 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 de 1 hora; a resina é então lavada e a reação testada com ensaio de niidrina de Kaiser. Se a resposta for negativa, o grupo Fmoc é hidrolisado como descrito acima antes de o próximo  
15 aminoácido for acoplado. Todos os aminoácidos são acoplados dissolvendo 1,5 mmol de aminoácido em 4 ml de DMF e adicionados à resina desprotegida com uma mistura de ativadores que consistem em uma 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 o destaque do peptídeo da resina e a desproteção  
20 concomitante das cadeias laterais, a resina seca é colocada em um reator ao qual são adicionados 20 ml de uma solução de TFA, tioanisol, mercaptoetanol e anisol, na proporção de 9: 0,5: 0,3: 0,2 em peso. A mistura da reação é mantida sob agitação durante 2 horas. O filtrado é reduzido a um pequeno volume e o peptídeo é extraído por precipitação com éter. O precipitado é  
25 dissolvido com água e seco por congelamento. Finalmente, o peptídeo é purificado por cromatografia de fase reversa e caracterizado por HPLC analítica, usando uma coluna Vydac C18 com 0,46 x 25 cm eluída com um gradiente linear em acetonitrila que contém 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético (fase B) em relação a 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aquoso (Fase A),  
30 de 5 a 70% em B em 35 minutos a uma vazão de 1 ml/minuto, com detecção em UV a 210 nm. Tempo de retenção (Rt) = 11,8 minutos; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)<sup>+</sup> = 650.

## EXEMPLO 2

Preparação de PICM2, um composto com fórmula I em que L1 é pGlu, X<sub>1</sub> e X<sub>3</sub> são Arg, X<sub>2</sub> é Glu e X<sub>4</sub> é Tyr. A % da fórmula de PICM2 é portanto pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH.

5 Um sintetizador automático de peptídeo partindo de 2,5 g de resina Fmoc-Tyr(tBu)-Novasyn-TGA (0,2 mEq/g), igual a 0,5 mmol de grupos amina, é usada para a síntese. O grupo Fmoc é hidrolisado em duas fases sucessivas com 30% de piperidina em DMF durante 3 minutos e 7 minutos. Os aminoácidos a seguir são então reagidos na ordem relacionada: Fmoc-Arg(Pbf)-OH (0,974 g), Fmoc-Glu(OtBu)-OH (0,638 g), Fmoc-Arg(Pbf)-OH  
10 (0,974 g) e Fmoc-pGlu-OH (0,638 g).

A duração das acilações é de 1 hora; a resina é então lavada e a reação testada com o ensaio de ninhidrina de Kaiser. Se a resposta for negativa, o grupo Fmoc é hidrolisado como descrito acima antes de o próximo  
15 aminoácido ser acoplado. Todos os aminoácidos são acoplados dissolvendo-se 1,5 mmol de aminoácido em 4 ml de DMF e adicionados à resina desprotegida com uma mistura de ativadores que consiste em uma 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 o destaque do peptídeo da resina e a desproteção  
20 concomitante das cadeias laterais, a resina seca é colocada em um reator ao qual são adicionados 20 ml de uma solução de TFA, tioanisol, mercaptoetanol e anisol, na proporção de 9: 0,5: 0,3: 0,2 em peso. A mistura da reação é mantida sob agitação durante 2 horas. O filtrado é reduzido a um pequeno volume e o peptídeo é extraído por precipitação com éter. O precipitado é  
25 dissolvido com água e seco por congelamento. Finalmente, o peptídeo é purificado por cromatografia em fase reversa e caracterizado por HPLC analítica, usando uma coluna Vydac C18 de 0,46 x 25 cm eluída com um gradiente linear em acetonitrila contendo 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético (fase B) contra 0,1% (v/v) de ácido trifluoroacético aquoso (Fase A), de 5 a 70% em  
30 B em 35 minutos a uma vazão de 1 ml/minuto, com detecção em UV a 210 nm. Tempo de retenção (Rt) = 12,8 minutos; pureza cromatográfica > 99%. FAB-MS: (MH)<sup>+</sup> = 589.

**EXEMPLO 3**

Sequências e dados de caracterização de peptídeos sintetizados com os métodos descritos nos exemplos 1 e 2.

5 A Tabela 1 apresenta as sequências e dados de caracterização de uma série de peptídeos sintetizados com os processos descritos no exemplo 1, que consistem em PICM3 a PICM39 e PICM54 a PICM67 e no exemplo 2, consistindo em PICM40 a PICM53, adequadamente adaptados para as sequências específicas de acordo as metodologias comuns de síntese de peptídeos.

10 **Tabela 1:** Exemplos das sequências de peptídeo de acordo com a invenção e caracterização das mesmas

Nome	L1	X1	X2	X3	X4	Rt(min)	MH+
PICM3	Glu	Arg	Glu	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	12,6	736
PICM4	Ace	Arg	Glu	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	13,1	666
PICM5	Ace	Arg	Glu	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	14,3	689
PICM6	Ace	Arg	Glu	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	12,9	664
PICM7	Ace	Arg	Glu	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	13,4	680
PICM8	Ace	Arg	Glu	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	14,6	703
PICM9	pGlu	Arg	Glu	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	12,7	732
PICM10	pGlu	Arg	Glu	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	13,2	748
PICM11	pGlu	Arg	Glu	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	14,4	771
PICM12	pGlu	Arg	Glu	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	12,4	718
PICM13	pGlu	Arg	Glu	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	12,8	734
PICM14	pGlu	Arg	Glu	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	14,0	757
PICM15	Ace	Arg	Aib	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	15,5	606
PICM16	Ace	Arg	Aib	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	15,2	622
PICM17	Ace	Arg	Aib	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	16,4	645
PICM18	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	17,3	694
PICM19	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	18,3	620
PICM20	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	18,1	636
PICM21	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	19,3	659
PICM22	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	14,5	688
PICM23	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	14,2	704
PICM24	pGlu	Arg	Aib	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	16,0	727

Nome	L1	X1	X2	X3	X4	Rt(min)	MH+
PICM25	pGlu	Arg	Aib	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	15,4	674
PICM26	pGlu	Arg	Aib	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	15,2	690
PICM27	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	16,6	713
PICM28	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	18,5	632
PICM29	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	18,2	648
PICM30	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	19,4	671
PICM31	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	19,3	646
PICM32	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	19,1	662
PICM33	Ace	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	20,7	685
PICM34	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	17,6	714
PICM35	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	17,4	730
PICM36	pGlu	Arg	Ac5c	N(Me)Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	18,4	753
PICM37	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	16,2	700
PICM38	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Tyr-NH <sub>2</sub>	16,0	716
PICM39	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-NH <sub>2</sub>	17,1	739
PICM40	Ace	Arg	Glu	Arg	Phe-OH	11,7	651
PICM41	Ace	Arg	Glu	Arg	Tyr-OH	11,5	667
PICM42	Ace	Arg	Glu	Arg	Trp-OH	12,6	690
PICM43	Ace	Arg	Glu	Arg(Me)	Tyr-OH	12,3	681
PICM44	pGlu	Arg	Glu	Arg(Me)	Phe-OH	12,9	733
PICM45	pGlu	Arg	Glu	Arg	Trp-OH	14,5	572
PICM46	Ace	Arg	Aib	Arg	Phe-OH	15,7	607
PICM47	Ace	Arg	Aib	Arg(Me)	Phe-OH	16,6	621
PICM48	pGlu	Arg	Aib	Arg(Me)	Tyr-OH	14,6	705
PICM49	pGlu	Arg	Aib	Arg	Trp-OH	13,5	714
PICM50	Ace	Arg	Ac5c	Arg	Phe-OH	19,1	633
PICM51	Ace	Arg	Ac5c	Arg(Me)	Tyr-OH	18,9	663
PICM52	pGlu	Arg	Ac5c	Arg(Me)	Trp-OH	21,1	754
PICM53	pGlu	Arg	Ac5c	Arg	Trp-OH	20,3	740
PICM54	Ace	N(Me)Arg	Aib	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	16,5	618
PICM55	Ace	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	21,2	632
PICM56	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	16,6	618
PICM57	Ace	Arg	Aib	Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	14,3	618

Nome	L1	X1	X2	X3	X4	Rt(min)	MH+
PICM58	Ace	N(Me)Arg	Aib	Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	15,2	632
PICM59	Ace	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	18,3	646
PICM60	Ace	Arg	Aib	N(Me)Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	19,1	632
PICM61	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	20,6	703
PICM62	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	21,5	717
PICM63	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me)Arg	Phe-NH <sub>2</sub>	20,5	703
PICM64	Ace-Aib	Arg	Aib	Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	15,3	703
PICM65	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	16,2	717
PICM66	Ace-Aib	N(Me)Arg	Aib	N(Me)Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	17,1	731
PICM67	Ace-Aib	Arg	Aib	N(Me)Arg	$\alpha$ (Me)Phe-NH <sub>2</sub>	17,8	717

#### EXEMPLO 4

Inibição dependente da dose de migração de célula exercida por PICM57.

Foi testado o efeito de PICM57 descrito no exemplo 3 sobre a migração de célula das célula de fibrosarcoma HT1080 humano. Foi usada uma câmara de Boyden equipada com filtros de policarbonato, tendo poros com um diâmetro de 8  $\mu$ m (Nucleopore), livres de polivinilpirrolidona e revestida com 5  $\mu$ g/ml de vitronectina (Promega), como relatado na literatura (*Carriero e outros, Cancer Res. 59, 5307, 1999*). Foram depositadas  $3 \times 10^4$  células, em DMEM livre de soro (Meio de Eagle Modificado por Dulbecco), no compartimento superior da câmara de Boyden. A câmara inferior foi recheada com DMEM contendo 10% de FBS (Soro Fetal Bovino) como uma fonte de quimiotáticos, na presença de concentrações crescentes de PICM57. As células foram incubadas durante 4 horas a 37°C em ar umidificado contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Depois da incubação, as células que aderem à superfície inferior do filtro foram removidas mecanicamente e as células migradas que aderem à superfície inferior do filtro foram fixas em etanol, coradas com hema-

toxilina e contadas a 200x em 10 campos/filtro escolhido aleatoriamente. A migração direcional em resposta a FBS na ausência de PICM57 foi considerada como 100% e o efeito de PICM57 sobre a migração da célula foi avaliado em termos de percentagem. Os dados representam a média de três experimentos independentes conduzidos em duplicata. O efeito antagonístico de PICM57 na migração de células HT1080 para FBS é dependente da dose (Tabela 2). Ele inicia a concentrações de 1 aM, atinge 50% de seu valor máximo a concentrações de 1 fM e alcança o seu efeito máximo a concentrações de 10 fM (66% de inibição).

10 A mobilidade induzida por FBS na presença de Metastina [45-54] foi avaliada sob as mesmas condições experimentais (Tabela 3). Os dados demonstram que as concentrações de Metastina [45-54] 1.000 vezes maiores do que PICM57 (Metastina [45-54] 10 nM vs. PICM57 10 fM são necessárias para se obter níveis comparáveis de inibição de migração direcional para FBS.

15 Tabela 2: Efeito de inibição de PICM57 sobre a migração direcional de células de fibrosarcoma HT1080 humano induzida por FBS a 10%, calculado como uma percentagem das células migradas para FBS a 10% apenas (considerado 100%)

Concentração de PICM57	0	1 aM	10 aM	100 aM	1 fM	10 fM	100 fM	1 pM	10 pM	100 pM	1 nM	10 nM	100 nM
Migração da Célula para FBS a 10% (%)	100	69	54	63	43	39	35	37	41	33	37	32	34

**Tabela 3:** Comparação dos efeitos inibidores de PICM57, PICM1 e Metastina [45-54] sobre a migração direcional de células HT1080 induzida por FBS a 10%, expressos como uma percentagem das células migradas comparadas com o controle (FBS a 10%)

Concentração	Metastina [45-54]	PICM1	PICM57
0	100	100	100
1aM	100	99	70
10aM	83	70	54
10fM	73	56	39
10pM	53	46	36
10nM	56	35	32

#### 5 EXEMPLO 5

Inibição da motilidade da célula induzida por PICM1 independentemente da espécie ou da origem histogenética das linhagens de célula.

As linhagens de célula de origem humana ou murina, derivadas de vários tecidos, foram sujeitas a testes de migração direcional *in vitro* que empregam câmaras de Boyden como descrito no exemplo 4 e que usam FBS a 10% como fonte de quimiotáctico, na presença/ausência de PICM1 100 pM. A migração direcional em resposta a FBS na ausência de PICM1 foi considerada como 100% e o efeito de PICM1 sobre a migração da célula foi avaliado como uma percentagem do dito valor. Os dados representam a média de dois experimentos independentes conduzidos em duplicata. Em todas as linhagens de célula testadas, foi observado um efeito inibidor de PICM1 sobre a migração da célula (Tabela 4). Embora a extensão da inibição difira entre as linhagens de célula usadas, esta nunca era menor do que 50% e também foi observada em células de melanoma B16 murino, que não são sensíveis a Metastina (Ohtaki, T. e outros, (2001) *Nature* 411, 613-617).

**Tabela 4:** Efeito inibidor de peptídeo PICM1 sobre a motilidade de várias linhagens de célula de tumor de origem humana ou murina induzido por FBS a 10%, expresso como uma porcentagem das células migradas comparadas com o controle (FBS 10%)

Origem	(*)	Histogênese	FBS 100 PM a 10% PICM1
Humana	MCF-7	Câncer de mama	37
Humana	MDA-MB-231	Câncer de mama	47
Humana	A431	Câncer de pele	49
Humana	HeLa	Adenocarcinoma cervical	48
Humana	U937	Leucemia monocítica	39
Humana	M14	Melanoma	59
Humana	HT1080	Fibrossarcoma	34
Humana	Saos2	Osteossarcoma	43
Murina	B16	Melanoma	50

- 5 (\*) Nome da linhagem da célula  
 (\*\*) PICM1 100 pM em FBS a 10%.

#### EXEMPLO 6

Inibição de motilidade de células pré-incubadas com PICM57.

- Células de fibrossarcoma HT1080 humano foram incubadas com  
 10 DMEM ou com DMEM contendo PICM57 100 pM, durante 0, 15, 30, 60 ou 120 minutos. As células foram: a) lavadas com PBS (Soro Fisiológico Tampoadado com Fosfato); b) lavadas durante 5 minutos a 23°C com tampão de glicina-HCl 50mM pH 3,0 para remover os peptídeos da superfície da célula (Carriero e outros, *Clin. Cancer Res.* 8,1299-1308,1997) e então com PBS.  
 15 As células foram ressuspensas em DMEM e sujeitas a testes de migração da célula em câmaras de Boyden como descrito no exemplo 4, que usa FBS a 10% como um "atraente químico". Os resultados (Tabela 5) são expressos como uma porcentagem das células que migraram na ausência de FBS (migração basal), considerado como 100%. Os dados representam a média de  
 20 dois experimentos independentes conduzidos em duplicata. A pré-incubação simples das células a PICM57 reduz drasticamente a sua capacidade de migrar para FBS. Uma exposição de 15 minutos é suficiente para a inibição se tornar comparável àquela descrita no exemplo 4. O tratamento ácido de-

pois da exposição das células a PICM57 100 pM durante 15 ou 30 minutos elimina inteiramente os efeitos inibidores do PICM57 sobre a motilidade de célula.

**Tabela 5:** Efeito inibidor de peptídeo PICM1 sobre a motilidade de células de fibrosarcoma HT1080 humano pré-incubadas com with PICM57 e expostas a um gradiente de FBS a 10%.

Pre-incubação (min)	Migração da Célula (% de migração basal)	
	Sem Lavagem com Ácido	Com Lavagem com Ácido
0	100	100
0	393	362
15	98	367
30	103	350
60	112	ND
120	120	ND

#### EXEMPLO 7

A inibição exercida por PICM57 sobre a motilidade da célula é mediada por FPR, o receptor com alta afinidade para fMLP.

O efeito do peptídeo PICM57 sobre a migração da célula foi testado em uma câmara de Boyden como descrito no exemplo 4, usando células basofílicas de leucemia RBL-2H3 de rato em que falta o receptor com grande afinidade para o peptídeo formilado de origem bacteriana fMLP (*N*-formyl-Met-Leu-Phe) (Le, Y., Gong, W., Tiffany, H.L., Tumanov, A., Nedospasov, S., Shen, W., Dunlop, N.M., Gao, J.L., Murphy, P.M., Oppenheim, J.J., Wang, J.M. *Amyloid (beta)42 activates a G-protein-coupled chemoattractant receptor, FPR-like-1. J. Neurosci.* **21**, RC123, 2001) 50 µg/ml de fibronectina ou fMLP 10 nM foram usados como atraente químico. Os resultados são expressos como a percentagem de células que migraram na ausência de FBS (migração basal), considerados como 100%. Os dados representam a média de dois experimentos independentes conduzidos em duplicata. De acordo com as descobertas relatadas na literatura, as células RBL-2H3 migram para a fibronectina porém não para fMLP. A adição de PICM57

100 pM ao gradiente quimiotático não reduz a migração da célula dependente da fibronectina (Tabela 6). Reciprocamente, as células RBL-2H3 transfectadas estavelmente com o cDNA de FPR (RBL-2H3/ETFR) adquirem a capacidade de migrar em um gradiente constituído de fMLP 10 nM. A adição  
 5 ao gradiente quimiotático de PICM57 100 pM não reduz a migração da célula dependente da fibronectina, porém reduz a migração da célula para fMLP a níveis basais (Tabela 6). A demonstração definitiva de que o alvo de PICM57 é FPR deriva da observação de que em ensaios de ligação, a ligação do peptídeo fluoresceinado formil-Nle-Leu-Phe-Nle-Tyr-Lys (Sondas moleculares)  
 10 à superfície das células RBL-2H3/ETFR é especificamente reduzida por 60% por pré-incubação das células com PICM57 a 10 µM. A pré-incubação das células com Metastina [45-54] 10 µM não modifica a ligação do derivado peptídeo formil-Nle-Leu-Phe-Nle-Tyr-Lys à superfície das células RBL-2H3/ETFR.

15 **Tabela 6:** Inibição exercida por PICM57 sobre a motilidade das células RBL-2H3/ETFR fMLP-dependentes

Quimiotático	Migração da célula (% de migração basal)			
	RBL-2H3	RBL-2H3 PICM57	RBL-2H3/ ETFR	RBL-2H3/ ETFR PICM57
----	100	100	100	100
fMLP 10 nM	103	102	270	99
50 µg/ml de fibronectina	272	275	220	215

### EXEMPLO 8

Efeito de PICM57 sobre a proliferação da célula.

Células de fibrosarcoma HT1080 humano ( $1 \times 10^3$  células/poço) foram aplicadas em DMEM FBS 10% usando placas de 96 poços na presença/ausência de PICM57 100 pM ou 100nM. Nos tempos 24, 48, 72 ou 96  
 20 horas as células não aderentes foram removidas e depois de repetidos enxagues com PBS, as células que aderem à placa foram fixadas então coradas com uma solução estéril que contém 1 mg/ml de MTT (brometo de 3-(4,

5-dimetiltiazolil-2)-2, 5-difeniltetrazólio) durante 4 horas a 37°C. A mancha foi então removida com 100 µl de sulfóxido de dimetila e a densidade óptica correspondente foi lida espectrofotometricamente a 540 nm. A presença de PICM57 em ambas as concentrações não modificou o índice de proliferação (tempo de duplicação aprox. 18 horas) das células HT1080 em qualquer um dos tempos examinados (Tabela 7). O mesmo resultado foi obtido em experimentos paralelos, quando o meio foi removido e foram adicionadas reações novas de FBS/PICM57 10% às células todo dia durante 4 dias consecutivos.

10 Tabela 7: Efeito de peptídeo PICM57 sobre a proliferação de células de fibrosarcoma HT1080 humano dependentes de FBS, avaliadas por leitura espectrofotométrica de densidade óptica ( $\lambda$ : 540 nm)

Tempo (h)	FBS (OD)	FBS/ PICM57 100 pM (OD)	FBS/100 pM PICM57 Atingida a cada 24 horas (OD)	FBS/100 nM PICM57 (OD)	FBS/100 nM PICM57 Atingida a cada 24 horas (OD)
48	0,5	0,45	0,51	0,53	0,56
72	0,94	0,92	1,07	1,05	1
96	2,1	2,02	2,3	2,18	2,2

### EXEMPLO 9

Efeito de PICM1 e PICM57 sobre a invasividade de células de fibrosarcoma HT1080 humano.

15 Os testes de invasão de célula *in vitro* foram conduzidos com câmaras de Boyden, usando filtros livres de polivinilpirrolidona, que têm poros com um diâmetro de 8 µm (Nucleopore), revestidos com 70 µg/filtro de matrigel e DMEM contendo 10% de FBS como atraente químico (*Silvestri e outros, Int. J. Cancer 102, 562-571, 2002*). As células de fibrosarcoma HT1080 humano ( $2 \times 10^5$  células/amostra) foram depositadas no compartimento superior da câmara em um meio de cultura livre de soro. O compartimento inferior da câmara continha DMEM com a adição de FBS 10% como fonte quimiotáctica e os peptídeos a serem dosados, testados à concentração indicada. As câmaras, assim reunidas, foram colocadas a 37°C em um ambiente umidificado que contém 5% de CO<sub>2</sub>. Depois de 18 horas, as células que tinham cruzado o matrigel e aderido à superfície inferior dos filtros

20

25

foram fixas, coradas e contadas. Os dados representam a média de dois experimentos independentes conduzidos em duplicata. Os resultados, apresentados na Tabela 8, são expressos como a percentagem de células que invadem o matrigel na presença de FBS, porém na ausência de peptídeo (100%). O efeito inibidor de PICM1 e PICM57 sobre a invasividade das células HT1080 é dose dependente.

**Tabela 8:** Efeito inibidor dose-resposta de PICM1 e PICM57 sobre a invasão pelas células de fibrosarcoma HT1080 humano induzidas por FBS a 10%

Invasão da Célula para FBS 10% (%)		
Concentração de peptídeo	PICM1	PICM57
0	100	100
1 aM	100	69
10 aM	101	59
10 fM	62	41
10 pM	55	37
10 nM	44	31

#### 10 EXEMPLO 10

Efeito inibidor de PICM1 e PICM57 sobre a neoangiogênese *in vitro*.

Os testes de neoangiogênese *in vitro* foram conduzidos por exploração da capacidade das células endoteliais se formarem, na presença de fatores pró-angiogênicos, cordões que se estendem para formar um reticulado de microtúbulos sobre uma camada de matrigel polimerizado. Para este tipo de ensaio,  $5 \times 10^4$  células HUVEC (Células Endoteliais de Veia Umbilical Humana) por poço foram aplicadas em placas com 24 poços, em que 300  $\mu$ l de matrigel foram deixados se polimerizar na presença de 40 ng/ml de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular), usado como agente pró-angiogênico e os peptídeos indicados, a diferentes concentrações. A formação de túbulo foi avaliada depois de uma incubação de 18 horas a 37°C em CO<sub>2</sub> a 5%, pela contagem do número de estruturas tubulares em pelo menos 5 campos, escolhido aleatoriamente, com um microscópio

invertido. O efeito dos peptídeos sobre a atividade de formação de túbulo dependente de VEGF é calculada como uma percentagem do número de estruturas tubulares contadas na presença de VEGF (considerado como 100%). Os dados (Tabela 9) representam a média de dois experimentos conduzidos em duplicata. O efeito antagonístico de PICM1 e PICM57 sobre a neoangiogênese *in vitro* é dependente da dose. Este efeito começa a concentrações de aM e alcança a ação de pico a uma concentração de pM (20% do número de estruturas tubulares contadas); 50% do efeito máximo é alcançado a concentrações de fM. O efeito antiangiogênico exercido por 50 nM de endostatina e o baixo efeito inibidor exercido pela metastina [45-54] são apresentados para fins de comparação.

**Tabela 9:** Efeito inibidor dependente da dose de PICM1 e PICM57 sobre a atividade de formação de túbulo dependente de VEGF de células endotélias HUVEC

Atividade de formação de túbulo dependente de VEGF (%)				
Concentração de peptídeo	PICM57	PICM1	Endostatina	Metastina [45-54]
0	100	100	ND	100
1 aM	96	104	ND	ND
10 aM	75	77	ND	ND
10 fM	53	65	ND	90
10 pM	23	30	ND	63
10 nM	19	22	30	65

#### 15 EXEMPLO 11

##### Toxicidade de PICM57.

Testes de toxicidade aguda de PICM57 no camundongo demonstram uma LD50 de 30 mg/Kg, aglomerada no intervalo entre 28 mg/Kg (todos os animais vivos) e 32 mg/Kg (todos os animais mortos). Os testes de toxicidade aguda de PICM57 no rato demonstram uma LD50 de 65 mg/Kg, aglomerada no intervalo entre 58 mg/Kg (todos os animais vivos) e 70 mg/Kg (todos os animais mortos).

EXEMPLO 12

Efeito antimetastático *in vivo*.

O poder antimetastático de PICM1 foi avaliado em um modelo animal.  $2 \times 10^6$  células de fibrosarcoma HT1080 humano, que provocam metástase pulmonar no modelo experimental (*Schweinitz A e outros, J. Biol. Chem. 279: 33613, 2004*), foram suspensas em solução de soro fisiológico e injetadas na veia caudal de vinte camundongos CD1 sem pelo de 7 semanas de idade. 24 horas depois da inoculação das células de tumor, grupos 10 animais foram tratados com uma injeção lenta de 3 mg/Kg de PICM1, dissolvidos em 100 µl de solução de soro fisiológico, a cada 48 horas, com o animal imobilizado. Os 10 animais de controle receberam o mesmo tratamento por injeção, porém unicamente com a solução de soro fisiológico. Cada animal foi pesado e inspecionado para dispnéia todo dia. Os animais de controle apresentaram sinais evidentes de dificuldade de respiração depois de 22 dias. Todos os animais tratados e de controle foram sacrificados e foi conduzida uma autópsia. Os pulmões, o fígado, o baço e o coração foram sujeitos a análise macroscópica e microscópica. Nenhum dos órgãos examinados, dos animais controlados ou tratados, apresentaram quaisquer alterações histomorfológicas, com a exceção dos pulmões. No entanto, a análise macroscópica dos pulmões indicou neoformações subpleurais extensivas nos animais de controle, muitas vezes com características necróticas e hemorrágicas, que não foram observadas nos animais tratados. No nível microscópico, as seções em série das biópsias pulmonares dos animais de controle demonstraram que 45% da área parenquimal em média foram ocupados por nódulos metastáticos, muitas vezes perivasculares, com uma área central necrótica. Reciprocamente, em observação microscópicas os animais tratados com 3 mg/Kg de PICM1 não exibem a presença de metástase.

Listagem de Sequência

<110> de rosa, mario  
 pavone, vincenzo  
 <120> PEPTÍDEOS QUE TÊM ATIVIDADE FARMACOLÓGICA PARA O  
 5 TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS ASSOCIADOS COM MIGRAÇÃO  
 DE CÉLULAS ALTERADA, TAL COMO CÂNCER  
 <130> derosa  
 <160> 65  
 <170> PatentIn versão 3.3  
 10 <210> 1  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 20 <400> 1  
 Glu Arg Glu Arg Phe  
 1 5  
 <210> 2  
 <211> 4  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> AMIDAÇÃO  
5 <400> 2  
Arg Glu Arg Tyr  
1  
<210> 3  
<211> 4  
10 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
<223> peptídeo sintético  
<220>  
15 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETILATAÇÃO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
20 <222> (4)..(4)  
<223> AMIDAÇÃO  
<400> 3  
Arg Glu Arg Trp  
1  
25 <210> 4  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
30 <223> peptídeo sintético  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (3)..(3)  
 <223> X é N(Me) Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 10 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 4  
 Arg Glu Xaa Phe  
 1  
 <210> 5  
 15 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 5

Arg Glu Xaa Tyr

1

<210> 6

<211> 4

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> peptídeo sintético

<220>

10 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETILATAÇÃO

<220>

<221> MOD\_RES

15 <222> (3)..(3)

<223> X é N(Me)Arg

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

20 <223> AMIDAÇÃO

<400> 6

Arg Glu Xaa Trp

1

<210> 7

25 <211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> peptídeo sintético

30 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 5 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorre na-  
 10 turalmente  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 15 <400> 7  
 Xaa Arg Glu Xaa Phe  
 1 5  
 <210> 8  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (3)..(3)  
 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>

<221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorre naturalmente  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 8  
 10 Xaa Arg Glu Xaa Tyr  
 1 5  
 <210> 9  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (1)..(1)  
 <223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorre naturalmente  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 9  
 Xaa Arg Glu Xaa Trp  
 5 1 5  
 <210> 10  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 10 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorre na-  
 20 turalmente  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 25 <400> 10  
 Xaa Arg Glu Xaa Phe  
 1 5  
 <210> 11  
 <211> 5  
 30 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>

<223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 10 <400> 11  
 Xaa Arg Glu Arg Tyr  
 1 5  
 <210> 12  
 <211> 5  
 15 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X é pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 12  
 Xaa Arg Glu Arg Trp  
 1 5  
 30 <210> 13  
 <211> 4  
 <212> PRT

<213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 15 <223> Aib  
 <400> 13  
 Arg Xaa Arg Phe  
 1  
 <210> 14  
 20 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 5 <400> 14  
 Arg Xaa Arg Tyr  
 1  
 <210> 15  
 <211> 4  
 10 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 25 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 15  
 Arg Xaa Arg Trp  
 1  
 <210> 16  
 30 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 16  
 20 Xaa Arg Xaa Arg Phe  
 1 5  
 <210> 17  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 17  
 Arg Xaa Arg Phe  
 1  
 15 <210> 18  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 20 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> X é N(Me)Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 5 <400> 18  
 Arg Xaa Xaa Tyr  
 1  
 <210> 19  
 <211> 4  
 10 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 30 <400> 19  
 Arg Xaa Xaa Trp  
 1

	<210>	20
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
5	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
10	<223>	X é pGlu
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Aib
15	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
	<223>	X é N(Me)Arg
	<220>	
20	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	20
	Xaa Arg	Xaa Xaa Phe
25	1	5
	<210>	21
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
30	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
	<220>	

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X é pGlu  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (4)..(4)  
 <223> X é N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 15 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 21  
 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr  
 1 5  
 <210> 22  
 20 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X é pGlu  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> X é N(Me)Aeg  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 22  
 10 Xaa Arg Xaa Xaa Trp  
 1 5  
 <210> 23  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 20 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 25 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 30 <400> 23  
 Xaa Arg Xaa Arg Phe  
 1 5

	<210>	24
	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
5	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
10	<223>	pGlu
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Aib
15	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	24
20	Xaa Arg Xaa Arg Tyr	
	1	5
	<210>	25
	<211>	5
	<212>	PRT
25	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES
30	<222>	(1)..(1)
	<223>	pGlu
	<220>	

<221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 25  
 Xaa Arg Xaa Arg Trp  
 10 1 5  
 <210> 26  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 26  
 30 Arg Xaa Arg Phe  
 1  
 <210> 27

<211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 27  
 Arg Xaa Arg Tyr  
 20 1  
 <210> 28  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 28  
 Arg Xaa Arg Trp  
 1  
 10 <210> 29  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 29

Arg Xaa Xaa Phe  
1  
<210> 30  
<211> 4  
5 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
<223> peptídeo sintético  
<220>  
10 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETILATAÇÃO  
<220>  
<221> MOD\_RES  
15 <222> (2)..(2)  
<223> Ac5c  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
20 <223> N(Me)Arg  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (4)..(4)  
<223> AMIDAÇÃO  
25 <400> 30  
Arg Xaa Xaa Tyr  
1  
<210> 31  
<211> 4  
30 <212> PRT  
<213> Artificial  
<220>

<223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 31  
 Arg Xaa Xaa Trp  
 20 1  
 <210> 32  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (4)..(4)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 10 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 32  
 Xaa Arg Xaa Xaa Phe  
 1 5  
 <210> 33  
 15 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (4)..(4)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 33  
 5 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr  
 1 5  
 <210> 34  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 10 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 20 <223> Ac5c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> N(Me)Arg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 34  
 30 Xaa Arg Xaa Xaa Trp  
 1 5  
 <210> 35

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 35  
 Xaa Arg Xaa Arg Phe  
 20 1 5  
 <210> 36  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 36  
 Xaa Arg Xaa Arg Tyr  
 1 5  
 10 <210> 37  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 37  
 Xaa Arg Xaa Arg Trp  
 30 1 5  
 <210> 38  
 <211> 4

<212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
<223> peptídeo sintético  
5 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> ACETILATAÇÃO  
<400> 38  
10 Arg Glu Arg Phe  
1  
<210> 39  
<211> 4  
<212> PRT  
15 <213> Artificial  
<220>  
<223> peptídeo sintético  
<220>  
<221> MOD\_RES  
20 <222> (1)..(1)  
<223> ACETILATAÇÃO  
<400> 39  
Arg Glu Arg Tyr  
1  
25 <210> 40  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Artificial  
<220>  
30 <223> peptídeo sintético  
<220>  
<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <400> 40  
 Arg Glu Arg Trp  
 5 1  
 <210> 41  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 10 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 20 <400> 41  
 Arg Glu Xaa Tyr  
 1  
 <210> 42  
 <211> 5  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Arg(Me)  
 5 <400> 42  
 Xaa Arg Glu Xaa Phe  
 1 5  
 <210> 43  
 <211> 5  
 10 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 <400> 43  
 Xaa Arg Glu Arg Trp  
 20 1 5  
 <210> 44  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (3)..(3)  
 <223> Arg(Me)  
 <400> 44  
 Arg Xaa Xaa Phe  
 1  
 10 <210> 45  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Arg(Me)  
 <400> 45  
 Arg Xaa Xaa Phe  
 30 1  
 <210> 46  
 <211> 5

<212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (4)..(4)  
 <223> Arg(Me)  
 <400> 46  
 Xaa Arg Xaa Xaa Tyr  
 1 5  
 20 <210> 47  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 25 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)

<223> Aib  
 <400> 47  
 Xaa Arg Xaa Arg Trp  
 1 5  
 5 <210> 48  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 10 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 <400> 48  
 20 Arg Xaa Arg Phe  
 1  
 <210> 49  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Ac5c  
 <220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Arg(Me)  
 <400> 49  
 Arg Xaa Xaa Tyr  
 10 1  
 <210> 50  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> peptideo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> pGlu  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Arg(Me)  
 <400> 50  
 30 Xaa Arg Xaa Xaa Trp  
 1 5  
 <210> 51

<211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 5 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> pGlu  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Ac5c  
 <400> 51  
 15 Xaa Arg Xaa Arg Trp  
 1 5  
 <210> 52  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 20 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 52  
 Xaa Xaa Arg Phe  
 1  
 10 <210> 53  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 15 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 53  
 5 Xaa Xaa Xaa Phe  
 1  
 <210> 54  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 10 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 20 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 54  
 30 Arg Xaa Xaa Phe  
 1  
 <210> 55

	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
	<220>	
5	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	ACETILATAÇÃO
10	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(2)..(2)
	<223>	Aib
	<220>	
15	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
	<223>	alpha(Me)Phe
	<220>	
	<221>	MOD_RES
20	<222>	(4)..(4)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	55
		Arg Xaa Arg Xaa
		1
25	<210>	56
	<211>	4
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
	<220>	
30	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 10 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> alpha.(Me)Phe  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 56  
 Xaa Xaa Arg Xaa  
 25 1  
 <210> 57  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>

	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	ACETILATAÇÃO
	<220>	
5	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
10	<222>	(2)..(2)
	<223>	Aib
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(3)..(3)
15	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
	<223>	alpha(Me)Phe
20	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	57
25	Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1	
	<210>	58
	<211>	4
	<212>	PRT
30	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	peptídeo sintético

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (4)..(4)  
 <223> alpha(Me)Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 20 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 58  
 Arg Xaa Xaa Xaa  
 1  
 <210> 59  
 25 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

<223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> N(Me)Arg  
 10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 59  
 Xaa Xaa Xaa Arg Phe  
 20 1 5  
 <210> 60  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

	<222>	(1)..(1)
	<223>	Aib
	<220>	
	<221>	MOD_RES
5	<222>	(2)..(2)
	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(3)..(3)
10	<223>	Aib
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
	<223>	N(Me)Arg
15	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	60
20	Xaa Xaa Xaa Xaa Phe	
	1	5
	<210>	61
	<211>	5
	<212>	PRT
25	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
	<220>	
	<221>	MOD_RES
30	<222>	(1)..(1)
	<223>	ACETILATAÇÃO
	<220>	

	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Aib
	<220>	
5	<221>	MOD_RES
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Aib
	<220>	
	<221>	MOD_RES
10	<222>	(4)..(4)
	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
15	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	61
	Xaa	Arg Xaa Xaa Phe
	1	5
	<210>	62
20	<211>	5
	<212>	PRT
	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	peptídeo sintético
25	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	ACETILATAÇÃO
	<220>	
30	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Aib

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> alpha(Me)Phe  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 15 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa pode ser qualquer aminoácido que ocorre naturalmente  
 <400> 62  
 Xaa Arg Xaa Arg Xaa  
 20 1 5  
 <210> 63  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (2)..(2)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 10 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> alpha(Me)Phe  
 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 <400> 63  
 20 Xaa Xaa Xaa Arg Xaa  
 1 5  
 <210> 64  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> peptídeo sintético  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 <220>

	<221>	MOD_RES
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Aib
	<220>	
5	<221>	MOD_RES
	<222>	(2)..(2)
	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
10	<222>	(3)..(3)
	<223>	Aib
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(4)..(4)
15	<223>	N(Me)Arg
	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
	<223>	alpha(Me)Phe
20	<220>	
	<221>	MOD_RES
	<222>	(5)..(5)
	<223>	AMIDAÇÃO
	<400>	64
25	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
	1	5
	<210>	65
	<211>	5
	<212>	PRT
30	<213>	Artificial
	<220>	
	<223>	peptídeo sintético

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> ACETILATAÇÃO  
 5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Aib  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Aib  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 15 <222> (4)..(4)  
 <223> N(Me)Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 20 <223> alpha(Me)Phe  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)..(5)  
 <223> AMIDAÇÃO  
 25 <400> 65  
 Xaa Arg Xaa Xaa Xaa  
 1 5

## REIVINDICAÇÕES

1. Peptídeos e seus derivados funcionalmente equivalentes, em forma salificada ou não salificada, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula geral L1-X1-X2-X3-X4, em que:

5 L1 é H ou acila, Glu, Gln, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado, Pro, hidróxi-Pro, Azt, Pip, pGlu, opcionalmente N-acilado e/ou C $\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c ou Ac6c, opcionalmente N-acilado ou N-alquilado;

10 X1 e X3, que são iguais ou diferentes, opcionalmente N-alquilados e/ou C $\alpha$ -alquilados, são selecionados entre Arg, Orn e Lys, opcionalmente guanidilados e substituídos por fenilalanina nas posições meta ou para com um grupo amina ou guanidina;

X2 é escolhido entre Glu, Lys, opcionalmente N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado, Aib, Ac3c, Ac4c, Ac5c ou Ac6c, opcionalmente N-alquilado;

15 X4 é escolhido entre Phe, h-Phe, Tyr, Trp 1-Nal, 2-Nal, h-1-Nal, h-2-Nal, Cha, Chg e Phg, opcionalmente amidado e/ou C $\alpha$ -alquilado.

20 2. Peptídeos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que os resíduos acilantes e alquilantes contêm 1 a 9 átomos de carbono, o resíduo de amidação C-terminal contém 0 a 14 átomos de carbono e o resíduo de C $\alpha$ -alquilação contém 1 a 9 átomos de carbono.

3. Peptídeos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que os resíduos acilantes e alquilantes contêm 1 ou 2 átomos de carbono e o resíduo de amidação C-terminal contém 0 a 5 átomos de carbono.

25 4. Peptídeos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo fato de que apresentam a sequência: Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH; Glu-Arg-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Glu-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-

30

Aib-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-Arg-Aib-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-  
 Aib-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Glu-Arg-Aib-  
 N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Aib-Arg-  
 5 Phe-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Aib-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-  
 Ac5c-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Trp-  
 NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>;  
 Ace -Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; p-  
 Glu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Trp-NH<sub>2</sub>; pGlu -  
 10 Arg-Ac5c-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Tyr-NH<sub>2</sub>; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-  
 Trp-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Glu-Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Glu-Arg-Tyr-OH; Ace-Arg-Glu-  
 Arg-Trp-OH; Ace-Arg-Glu-N(Me)Arg-Tyr-OH; pGlu-Arg-Glu-N(Me)Arg-Phe-  
 OH; pGlu-Arg-Glu-Arg-Trp-OH; Ace-Arg-Aib-Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Aib-  
 N(Me)Arg-Phe-OH; pGlu-Arg-Aib-N(Me)Arg-Tyr-OH; pGlu-Arg-Aib-Arg-Trp-  
 15 OH; Ace-Arg-Ac5c-Arg-Phe-OH; Ace-Arg-Ac5c-N(Me)Arg-Tyr-OH; pGlu-Arg-  
 Ac5c-N(Me)Arg-Trp-OH; pGlu-Arg-Ac5c-Arg-Trp-OH; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-  
 Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-N(Me)Arg-  
 Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-Arg-  
 $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Arg-Aib-  
 20 N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-  
 N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-Arg-Aib-N(Me)Arg-Phe-NH<sub>2</sub>;  
 Ace-Aib-Arg-Aib-Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-Arg- $\alpha$ (Me)Phe-  
 NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-N(Me)Arg-Aib-N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>; Ace-Aib-Arg-Aib-  
 N(Me)Arg- $\alpha$ (Me)Phe-NH<sub>2</sub>.

25 5. Composições farmacêuticas, caracterizadas pelo fato de que compreendem um dos compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em associação com veículos ou excipientes adequados.

30 6. Uso dos compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que é usado para preparar produtos medicinais para a prevenção e o tratamento de distúrbios associados com migração da célula alterada.

7. Uso de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado pe-

lo fato de que é para a prevenção e o tratamento de invasão local e metastática por tumores malignos.

5 8. Uso de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado pelo fato de que é para a prevenção e o tratamento de distúrbios associados com neoangiogênese, inclusive vasculopatias da retina, retinopatias, degeneração macular e edema e sarcoma de Kaposi.

10 9. Uso de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado pelo fato de que é para a prevenção e o tratamento de distúrbios auxiliados pela migração da célula e associados com inflamação crônica, inclusive doenças autoimunes, artrite reumatóide, psoríase e distúrbios granulomatosos crônicos.

10 10. Uso de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizado pelo fato de que é para a prevenção e o tratamento de doenças associadas com infecção do vírus do herpes

## RESUMO

Patente de Invenção: "PEPTÍDEOS E SEUS DERIVADOS FUNCIONALMENTE EQUIVALENTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DOS MESMOS".

5                   A presente invenção refere-se a peptídeos e seus derivados funcionalmente equivalentes, em forma salificada ou não salificada, com a fórmula geral L1-X1-X2-X3-X4, em que:

                  L1 é H ou acila ou qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-acilado, N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado;

10                   X1 e X3, que são iguais ou diferentes, são qualquer aminoácido básico natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado;

                  X2 é qualquer aminoácido natural ou não natural, opcionalmente N-alquilado e/ou C $\alpha$ -alquilado, com a condição de que ele não é glicina e aminoácidos monossustituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear ou cíclico, de 1 a 10 átomos de carbono e aminoácidos monossustituídos no átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila linear ou cíclico contendo 4 a 10 átomos de carbono ou aminoácidos monossustituídos sobre o átomo de carbono  $\alpha$  com um grupo alquila contendo 1 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituídos com um grupo carbamoíla, hidroxila ou aromático;

20                   X4 é qualquer aminoácido natural ou não natural hidrófobo, opcionalmente C $\alpha$ -alquilado e/ou amidado na extremidade C-terminal ou qualquer aminoálcool hidrófobo ou uma gem-diamina hidrófoba, opcionalmente N'-alquilada ou N'-acilada.