

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

(21) **PI0707420-4 A2**

(22) Data de Depósito: 28/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 38/00

(54) Título: **COMPOSIÇÕES CONTENDO PEPTÍDEOS COM AMINOÁCIDOS E MÉTODOS NÃO NATURAIS DO USO**

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES CONTENDO PEPTÍDEOS COM AMINOÁCIDOS E MÉTODOS NÃO NATURAIS DO USO A invenção se refere geralmente a peptídeos compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos não natural e seu uso em composições cosmética e cuidado pessoais.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2006 US 60/777,415

(73) Titular(es): Avon Products, Inc.

(72) Inventor(es): Dimitri Ptchelintsev

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007005216 de 28/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/100874 de 07/09/2007



PI0707420-4

"COMPOSIÇÕES CONTENDO PEPTÍDEOS COM AMINOÁCIDOS E MÉTODOS NÃO NATURAIS DO USO"

Este Pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente provisório U.S. Ser. No. 60/777.412, depositado em 28 de fevereiro de 2006, os teores que são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

Campo da Invenção

A invenção se refere geralmente relaciona a peptídeos compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos não naturais e o uso em cosmético e composições de cuidado pessoais.

Antecedente da Invenção

Uma variedade de peptídeos naturais e sintéticos encontrou uso comum em composições cosméticas. Tipicamente, os peptídeos são incluídos em cosméticos para os atributos funcionais tal como inibição de enzima, atividade antiviral e antibacteriana. Os exemplos do uso de peptídeos em aplicações cosméticas são fornecidos na literatura em seguida.

O pedido da Patente U.S. No. 2005/0142092 A1 descreve composições cosméticas compreendendo hesperidina e uma enzima conversora de angiotensina (ACE) dipeptídeo de inibidor, tal como H-Val-Trp-oh, ou um oligopeptídeo, exemplificado por H-Gly-Gln-Pro-Arg-oH ou palmitoil-Gly-Gln-a-Pro-Arg-oH, especificado a ser útil para redução de bolsas e círculos abaixo dos olhos.

O pedido de Patente No. 2005/0124545 A1 se refere ao uso de uma família de peptídeos, tal como Arg-Asp-Phe-Thr-Lys-Ala-Thr-Asn-Ile-Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg, em composições cosméticas. Os peptídeos são referidos a reduzir o envelhecimento cutâneo.

O pedido de Patente U.S. No. 2004/0229808 A1 descreve composições de cuidado de pele compreendendo um peptídeo de 5 a 22 aminoácidos tendo pelo menos 50% de resíduos de fenilalanina, leucina, alanina, e lisina (peptídeos de FLAK), para antibacteriano, antifúngico, anticâncer, aplicações de proliferação e estimulação, e aplicações de cicatrização de ferimentos.

O pedido de Patente U.S. No. 2004/0141939 A1 descreve peptídeos compreendendo a seqüência Leu-Asp-Ala-Pro, como exemplificado por Lys-Leu-Asp-Ala-Pro-Thr, e suas aplicações cosméticas e dermatological. Os peptídeos são referidos promover adesão entre células de pele e cura ou prevenir sintomas de pele envelhecida.

O pedido de Patente U.S. No. 2004/0120918 A1 fornece composições cosméticas um polipeptídeo tendo atividade de anti-envelhecimento e uma ceramida capaz de fornecer uma melhoria na atividade de anti-envelhecimento do polipeptídeo. Os peptídeos têm uma seqüência de aminoácido de 3 a 12 aminoácidos em comprimento, tal como Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly.

A Patente U.S. No. 6.821.524 descreve o uso do polipeptídeo timosina-beta-4(TB4),

de ocorrência natural pequeno em composições cosméticas para melhorar o aparecimento de pele envelhecida ou danificada. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) os peptídeos de fator β 1 de crescimento de transformador (TGFB) são também declarados serem úteis para inclusão nas composições cosméticas descritas.

5 Patente U.S. No. 6.852.699 descreve o uso de peptídeos com base na estrutura Val-Val-Arg-Pro para tratar pigmentação de pele indesejada.

Patente U.S. No. 6.777.389 descreve composições cosméticas compreendendo peptídeos correspondentes a ou homólogo com porções de elastina endógena, incluindo Valina-valina-Prolina-Glutamina, Valina-Alanina-Alanina-Arginina-Prolina-Glicina, Leucina-
10 Glicina-Alanina-Glicina-Glicina-Alanina-Glicina, e Valina-Glicina-Valina-Hidroxiprolina-glicina, e seu uso realçando o aparecimento de pele sofrimento de problemas associadas com elastina deficiente.

Patente U.S. No. 6.620.419 descreve composições cosméticas compreendendo polipeptídeos, exemplificado por Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, que são especificados para induzir síntese de colágeno e glicosaminoglicans para tratar envelhecimento de pele.
15

Patente U.S. No. 6.372.717 descreve composições cosméticas compreendendo derivado de lipofila sintéticos de peptídeos de Tyr-Arg, incluindo N-Acetil-L-Tyr-L-Arg-O-hexadecil, para aliviar sensações de irritação, dor intermenstrual, efeitos de calor, resfriado, abrasão ou ataques mecânicos na pele.

20 Patente U.S. No. 6.245.342 descreve o uso em composições cosméticas de peptídeos compreendendo derivado de His-Phe-Arg-Trp de α -MSH (hormônio estimulante de melanócito). As composições cosméticas são especificadas a ter propriedades melanogênese-estimulantes e antiinflamatórias.

Patente U.S. NO. 6.358.929 descreve o uso de um peptídeo contendo a sequência
25 Lisina-Prolina-valina como um aditivo em composições cosméticas para prevenir ou reduzir as ligações de reação de intolerância a uma hipersensibilidade de contato.

Patente U.S. No. 6.235.291 descreve o uso do sendide de peptídeos (Tyr D-Phe Phe D-His Leu Met NH₂) e spantide II (D-NicLys Pro 3-Pal Pro D-Cl₂ Phe Asn D-Trp Phe D-Trp Leu Nle NH₂) como Substância P antagonistas em produtos cosméticos para tratar pele
30 sensível.

Patente U.S. No. 6.235.291 se refere ao uso de um peptídeo (Gly Ile Gly Asp Pro Val Thr Cys Leu Lys Ser Gly Ala Ilu Cys His Pro Val Phe Cys Pro Arg Arg Tyr Lys Gln Ile Gly Thr Cys Gly Leu Pro Gly Thr Thr Cys Cys Lys Lys Pro) tendo atividade contra bactérias, vírus e/ou micota e seu uso em composições cosméticas.

35 Outros aditivos de peptídeo para composições cosméticas incluem peptídeos de soja para inibir elastase, peptídeos de planta para collagenase de inibição, complexos de cobre de peptídeos tal como glicila-L-histidil-L-lisina, L-valil-L-histidil-L-lisina, e L-alanil-L-histidil-L-

lisina (pedido de Patente U.S. No. 2003/0148927), os peptídeos de ovotransferrina para inibir protease que elastina ou colágeno degradam, e o hexapeptídeo-3 de acetila de peptídeos anti-rugas tendo a estrutura glutamila-glutamila-metionil-glutamila-arginil-arginilamida de acetila (pedido de Patente U.S. No. 2005/0118124 A1), oligopeptídeo de palmitoil e pentapeptídeo-3 de palmitoil tendo a seqüência Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.

Outros peptídeos interessantes são descritos em, por exemplo, Patente U.S. Nos. 6.566.330, 6.060.043 e 6.566.115, pedido de Patente U.S. No. 2005/0187164 A1 e 2005/0148495 A1, e pedido PCT de Patente WO 2005/097060 A1 e WO 03/086313 A2, as descrições que são incorporadas aqui por referência.

A despeito a desejabilidade de peptídeos incorporados em cosméticas, há certas desvantagens associadas com seu uso. Por exemplo, agentes de peptídeo ativos podem sofrer de eficácia pobre de uso devido a, por exemplo, à sua flexibilidade adaptável e/ou à digestão fácil de peptídeos por protease nos sítios de ação pretendida. Além disso, a eficácia pode ser impedida devido à dificuldade com que os peptídeos são membranas transversais transportadas tal como pele e sua solubilidade pobre em muitos veículos cosméticos. Adicionalmente, o risco de reação imunogênica para peptídeos também presentes com respeito na formulação cosmética.

Conseqüentemente um objetivo da invenção para fornecer peptídeos novos para aplicações cosméticas que fornece eficácia realçada.

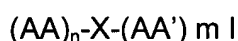
Outros objetivos da invenção para fornecer para fornecer peptídeos novos para aplicações cosméticas que fornece resistência a degradação de proteolítico.

Ainda outro objetivo da invenção para prover peptídeos novos para aplicações cosméticas que diminui o risco de reação imunogênica.

Sumário da Invenção

De acordo com os objetivos precedentes e outros, a presente invenção fornece peptídeos novos compreendendo um ou mais aminoácidos de ocorrência não natural tendo propriedades benéficas cosmeticamente.

Um aspecto da invenção fornece peptídeos compreendendo aminoácidos não naturais tendo a seqüência da fórmula I:

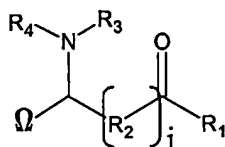


onde AA e AA' são independentemente um aminoácido ou peptídeo compreendendo aminoácidos selecionado da L-alanina de aminoácidos de ocorrência natural, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-prolina, L-triptofano, L-fenilalanina, L-metionina, glicina, L-serina, L-tirosina, L-treonina, L-cisteína, L-asparagina, L-glutamina, ácido de L-aspartico, ácido de L-glutâmico, L-lisina, L-arginina, e L-histidina;

"n" e "m" são independentemente um número inteiro de 0 a cerca de 20; e

X representa um aminoácido não natural da fórmula II ou um fragmento de peptídeo

compreendendo um ou mais aminoácidos não naturais da fórmula II opcionalmente incluindo um ou mais aminoácidos naturais:



II

onde R_1 representa uma ligação de peptídeo a um aminoácido adjacente do grupo AA' ou, no caso de peptídeos cíclicos, R_1 representa uma ligação de peptídeo ao resíduo terminal do grupo AA ou uma cadeia lateral de amino funcionalizado de um resíduo dentro do grupo AA, ou onde X é um resíduo de aminoácido terminal do tipo $m=0$, R_1 é tipicamente hidroxila, porém pode ser qualquer outra funcionalidade, incluindo, por exemplo, hidrogênio, um grupo de proteção, grupo de ativação ou um grupo de lipofílico tal como uma porção selecionada do grupo consistindo em C_1 a C_{20} ramificado substituído ou não substituído, cadeia linear, ou alcóxi cíclico, arilóxi, e outros;

R_2 , quando presente, fornecem aminoácidos tendo grupos de NH_2 em átomos de carbonos diferentes de α -carbono (o átomo de carbono adjacente o grupo de carboxila), incluindo por exemplo, β ou γ carbonos, e pode então ser qualquer grupo espaçador e em particular uma porção selecionada do grupo consistindo em grupos C_1 - C_6 alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, ou alquil-arila de cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituído, incluindo sem limitação, porções de alquila linear da forma $-(CH_2)_a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 10, incluindo, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; porções de alcóxi linear da forma $-(CH_2)_aO-$ ou $-O(CH_2)_a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 10, incluindo por exemplo, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$; $-O(CH_2)_aO-$ onde "a" é como definido acima; ou uma porção da forma $-(CH_2)_bO(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_bS(CH_2)_c-$, ou $-(CH_2)_bNR^a(CH_2)_c-$ onde "b" e "c" são independentemente um número inteiro de 0 (zero) a 10 e R^a é um grupo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, ou alquil-arila;

"i" representa um número inteiro de 0 (zero) a 3;

R_3 e R_4 podem representar independentemente ligações para aminoácidos adjacentes ou podem ser selecionados independentemente do grupo consistindo em hidrogênio, grupos de C_1 - C_{20} alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, alquil-arila, acila, ou N-protetendo de cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituída, e preferivelmente será hidrogênio, metila, etila, propila, acetila, ou, no caso onde X é um resíduo terminal do tipo $n=0$, R_3 e R_4 são cada preferivelmente grupo de hidrogênio, acetila, N-protetendo, ou um grupo de lipofílico tal como uma porção selecionada do grupo consistindo cadeia linear ou ramificada C_1 a C_{20} substituída ou não substituída, ou alquila cíclico, alquenila, arila, heteroarila, e outros ou cadeia de acila linear ou ramificada C_1 a C_{20} substituído ou não substituí-

do; ou R_3 e R_4 junto com podem forma um grupo de alquila cíclico, arila, heteroalquila, ou heteroarila, grupo tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou R_3 e R_4 podem independentemente, junto com R_2 ou forma de Ω uma alquila cíclico, arila, heteroalquila, ou heteroarila, grupo tendo entre 3 e 6 átomos de carbono;

5 Ω é selecionado de hidrogênio; hidroxila; amino; halógeno; carbóxi, carboxamida, C_1 - C_{20} alquila cíclico, alquenila, alquinila, arila, benzila, heteroarila, alquil-arila, aril-alquila, alquil-heteroarila, heteroaril-alquila, heteroaril-arila, alquila bicíclica, arila, ou heteroarila de cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituída, e combinações destes; onde os radicais precedentes podem ser substituídos com qualquer porção, incluindo, por exemplo,
10 alquila, alcóxi, arila, arilóxi, heteroarila, heterarilóxi, hidroxila; amino; ciano; halógeno; oxo, oxa, carbóxi, carboxamida, e combinações destes;

com a condição que X não representa somente um aminoácido de ocorrência natural no caso onde nem AA ou AA' compreende um aminoácido de ocorrência não natural da fórmula II.

15 Em outra modalidade interessante dos peptídeos da fórmula I, AA e AA' podem representar um aminoácido de ocorrência não natural da fórmula II, ou II, ou AA e AA' podem independentemente representar um fragmento de peptídeo compreendendo um ou mais aminoácidos de ocorrência não natural definido pela fórmula II. Em uma modalidade adicional, qualquer de AA, AA', e X pode também incluir grupos espaçadores que não são amino-
20 ácidos dispostos entre resíduos de aminoácido adjacentes. Quando presente, os grupos espaçadores são tipicamente selecionados dos grupos de C_1 - C_6 alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, alquil-arila, alquil-arila-alquil, e arila-alquil-arila de cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituída, incluindo sem limitação, porções de alquila linear da forma $-(CH_2)_a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 20, incluindo, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; porções de alcóxi linear da forma geral $-(CH_2)_aO-$ ou $-O(CH_2)_a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 20, incluindo por exemplo, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$; $-O(CH_2)_aO-$ onde "a" é como definido acima; ou uma porção da forma $-(CH_2)_bO(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_bS(CH_2)_c-$, ou $-(CH_2)_bNR^a(CH_2)_c-$ onde "b" e "c" são independentemente um número
25 inteiro de 0 (zero) para 20 e R^a é um grupo substituído alquila, alquenila, alquinila, arila, heterarila, ou alquil-arila opcionalmente; e onde o de grupo espaçador opcionalmente inclui artificialidade a qualquer extremidade de terminal, ou ambas extremidades de terminais, com grupos funcionais selecionados do grupo consistindo em $-O-$, $-S-$, $-NR^a-$, $-NR^a-(C=O)-$, $-O-(C=O)-$, $-O-(C=O)-O-$, e $-O-(SO_2)-$, onde R^a é como definido acima.

35 Em outro aspecto da invenção, os são peptídeos selecionados dos grupos consistindo em: (i) peptídeos compreendendo um ou mais aminoácidos da fórmula II; (ii) peptídeos compreendendo somente aminoácidos da fórmula II; (iii) peptídeos compreendendo um ou

mais aminoácidos da fórmula II e também incluindo um ou mais porções de espaçadores como definido acima; e (iv) peptídeos compreendendo somente aminoácidos da fórmula II e ainda incluindo um ou mais porções de espaçadores como definido acima.

Outro aspecto da invenção fornece composições cosméticas para o uso tópico compreendendo um ou mais dos peptídeos da invenção em um veículo cosmeticamente aceitável.

Ainda outro aspecto da invenção fornece um método para melhorar e/ou sinais de prevenção de fotografia de pele humana e envelhecimento intrínseco compreendendo aplicar topicamente as composições cosméticas da invenção à pele.

Estes e outros aspectos da presente invenção ficarão aparentes para aqueles versados na técnica após uma leitura da descrição detalhada seguinte da invenção, incluindo as modalidades ilustrativas e exemplos.

Descrição Detalhada

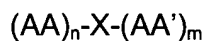
Como empregado aqui, todos os termos são pretendidos a ter significado ordinário na técnica exceto especificamente definido.

O termo "aminoácido" é pretendido a inclui aminoácidos de ocorrência natural bem como aminoácidos de ocorrência não natural e expansivamente incluem qualquer molécula pequena tendo pelo menos um grupo de carboxila e um grupo amina primária ou secundária capaz de formar uma ligação de peptídeo.

O termo "peptídeo" é pretendido inclui qualquer molécula tendo pelo menos uma ligação de peptídeo e então inclui di-peptídeos, tri-peptídeos, oligopeptídeos, e polipeptídeos tendo até cerca de 20 resíduos de aminoácido. O termo "peptídeo" também abrange estruturas tendo um ou mais ligadores, espaçadores, ou grupos terminais que não são aminoácidos.

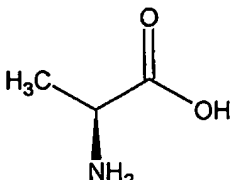
i. Peptídeos

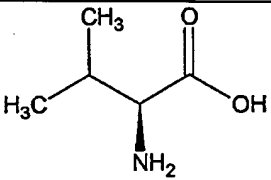
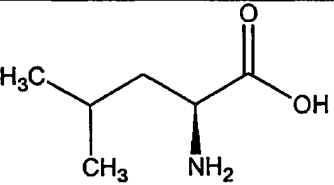
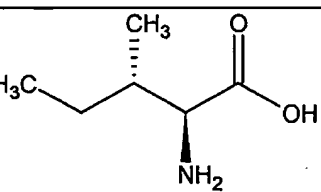
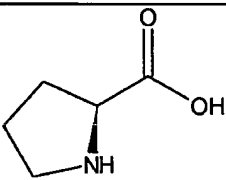
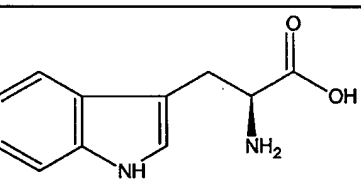
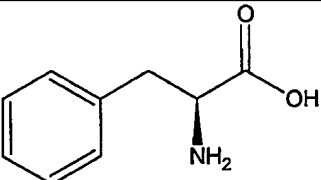
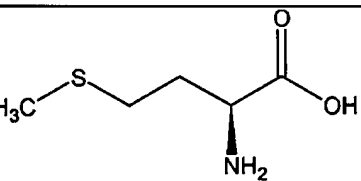
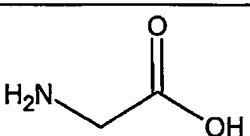
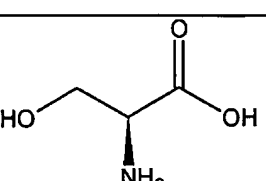
Os peptídeos da invenção têm a seqüência da fórmula I:



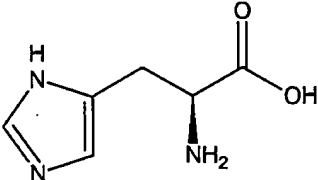
onde AA e AA' são independentemente um aminoácido ou peptídeo compreendendo aminoácidos selecionado dos aminoácidos de ocorrência natural mostrados na Tabela 1:

Tabela 1

Aminoácido	estrutura	código de três letras	Código de somente uma letra
L-alanina		Ala	A

L-valina		Val	V
L-leucina		Leu	L
L-isoleucina		Ile	I
L-prolina		Pro	P
L-triptofano		Trp	W
L-fenilalanina		Phe	F
L-metionina		Met	M
Glicina		Gly	G
L-serina		Ser	S

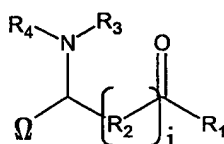
L-tirosina		Tyr	Y
L-treonina		Thr	T
L-cisteina		Cys	C
L-asparagina		Asn	N
L-glutamina		Gln	Q
Ácido L-aspártico		Asp	D
Ácido L-glutámico		Glu	E
L-lisina		Lys	K
L-arginina		Arg	R

L-histidina		His	H
-------------	---	-----	---

Onde cada de AA e AA' pode independentemente representar homopolímeros de um aminoácido da Tabela 1 ou pode independentemente representar heteropolímeros de aminoácidos diferentes selecionado da Tabela 1;

5 "n" e "m" são independentemente um número inteiro de 0 a cerca de 20; preferivelmente números inteiros de 0 a cerca de 10; e mais preferivelmente números inteiros de 0 a cerca de 5;

X representa um aminoácido não natural da fórmula II ou um fragmento de peptídeo compreendendo um ou mais aminoácidos não natural da fórmula II opcionalmente incluindo um ou mais aminoácidos naturais:



II

10 onde R₁ representa uma ligação de peptídeo a um aminoácido adjacente do grupo AA' ou, no caso de peptídeos cíclicos, R₁ representa uma ligação de peptídeo ao resíduo terminal do grupo AA ou uma cadeia lateral de amino funcionalizado de um resíduo dentro do grupo AA, ou onde X é um resíduo de aminoácido terminal do tipo m=0, R₁ é tipicamente hidroxila, porém pode ser qualquer outra funcionalidade, incluindo, por exemplo, hidrogênio,
15 um grupo de proteção, grupo de ativação ou um grupo de lipofílico tal como uma porção selecionada do grupo consistindo em cadeia linear, C₁ a C₂₀ ramificada, substituída ou não substituída ou alcóxi cíclico, arilóxi, e outros;

R₂, quando presente, fornece aminoácidos tendo grupos de NH₂ em átomos de carbonos diferentes de α-carbono (o átomo de carbono adjacente o grupo de carboxila), incluindo por exemplo, β ou γ carbonos, e pode ser então qualquer grupo espaçador e em particular uma porção selecionada do grupo consistindo em grupos C₁-C₆ alquil, alquenila, alquínila, arila, heteroarila, ou alquil-arila de cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituída, incluindo sem limitação, porções de alquila linear da forma -(CH₂)_a- onde "a" é um número inteiro de 1 a 10, incluindo, por exemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-; porções de alcóxi linear da forma geral -(CH₂)_aO- ou -O(CH₂)_a- onde "a" é
25 um número inteiro de 1 a 10, incluindo por exemplo, -CH₂O- ou -OCH₂-, -CH₂CH₂O- ou -

OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂-; -O(CH₂)_aO- onde "a" é como definido acima; ou uma porção da forma -(CH₂)_bO(CH₂)_c-, -(CH₂)_bS(CH₂)_c-, ou -(CH₂)_bNR^a(CH₂)_c- em que "b" e "c" são independentemente um número inteiro de 0 (zero) para 10 e R^a é um grupo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, ou alquil-arila, e outros. Preferivelmente, R₂, quando
 5 presente, é -CH₂- ou -CH₂CH₂-;

"i" representa um número inteiro de 0 (zero) a 3 e será zero onde o aminoácido ter a configuração α-amino de um aminoácido natural;

R₃ e R₄ podem independentemente representar ligações a aminoácidos adjacentes ou pode independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupo C₁-C₂₀
 10 alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, alquil-arila, acila, ou N-protégendo, cadeia linear ou ramificada substituída ou não substituído e será preferivelmente hidrogênio, metila, etila, propila, acetila, ou, no caso onde X é um resíduo terminal do tipo n=0, R₃ e R₄ são cada preferivelmente hidrogênio, acetila, grupo N-protégendo, ou um grupo de lipofílico tal como uma porção selecionada do grupo consistindo em cadeia linear, ramificada C₁ a C₂₀,
 15 substituída ou não substituída, ou alquila cíclico, alquenila, arila, heteroarila, e outros ou acila de cadeia linear ou ramificada C₁ a C₂₀ substituída ou não substituída; ou R₃ e R₄ junto podem forma um alquila cíclico, arila, heteroalquila, ou heteroarila, grupo tendo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou R₃ e R₄ podem independentemente, junto com R₂ ou forma Ω um alquila cíclico, arila, heteroalquila, ou heteroarila, grupo tendo entre 3 e 6 átomos de carbono
 20 (análogo ao prolina de aminoácido natural);

Ω é selecionado de hidrogênio; hidroxila; amino; halógeno; carboxi, carboxamida, substituído ou não substituído ramificado, cadeia linear ou C₁-C₂₀ alquila cíclico, alquenila, alquinila, arila, benzila, heteroarila, alquil-arila, aril-alquila, alquil-heteroarila, heteroaril-alquila, heteroaril-arila, alquila bicíclico, arila, ou heteroarila, e combinações destes; onde os
 25 radicais precedentes podem ser substituídos com qualquer porção, incluindo, por exemplo, alquila, arila, heteroarila, hidroxila; amino; ciano; halógeno; oxo, oxa, carboxi, carboxamida, e combinações destes; com a condição que X não representa um aminoácido de ocorrência natural.

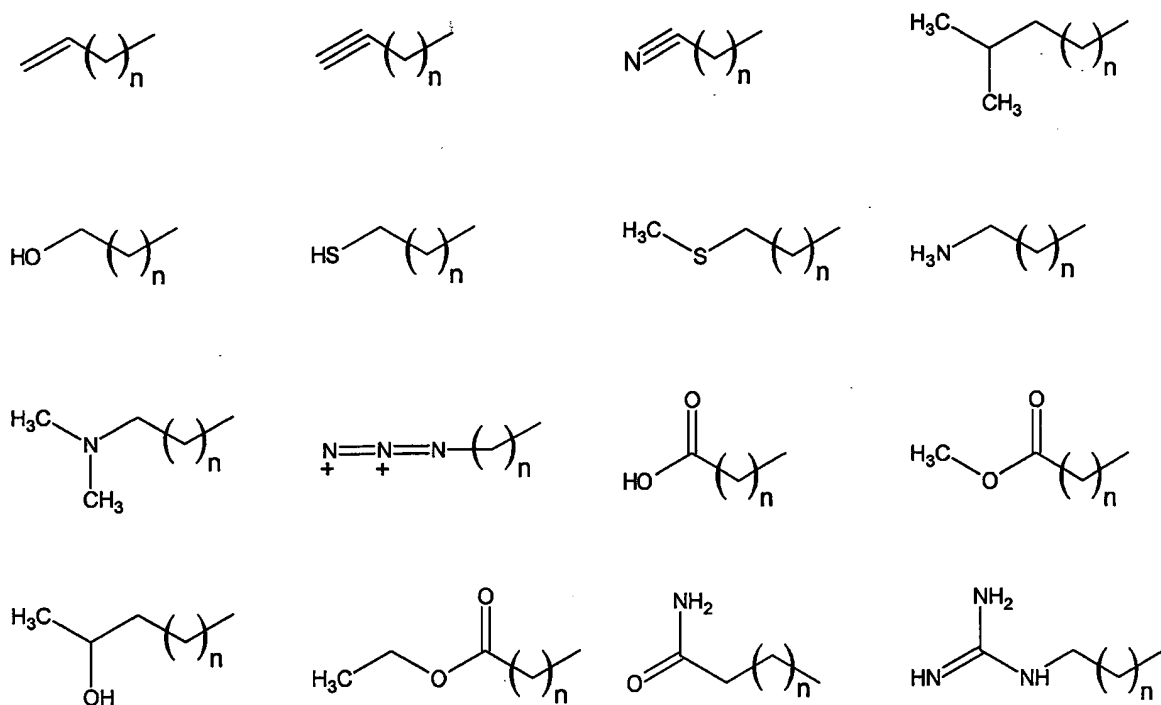
Ω pode ser selecionado de ou pode incluir um ou mais substituintes selecionados
 30 do grupo consistindo em aceantrenil, aceantrilenil, acenaftenil, acenaptenileno, acenaptenilideno, acenaptilenil, acefenantrenil, acefenantrilenil, acetamido, acetimidoil, acetoacetil, acetoidrazonoil, acetoidroximoil, acetonil, acetonilideno, acetóxi, acetil, acetilamino, acetilidrazino, acetilimino, acridinil, acrilóil, adipoil, alanil, b-alanil, alofanoil, alila, alilideno, alilóxi, amidino, amino, aminometilenamino, aminóxi, amonio, anilino, anisidino, anisoil, antraniloil, antril, antrilena, arginil, asparaginil, aspartoil, a-aspartil, b-aspartil, atropoil, azabicciclo[2.2.1]heptil, azelaoil, azi, azido, azino, azo, azóxi, azulenil, benzamido, benzenoazo, benzenoazóxi, benzoil, 1,2-benzenodicarbonil, 1,3-benzenodicarboni, 1,4-benzenodicarboni,

benzenossulfinil, benzenossulfonamido, benzenossulfonil, benzenossulfonilamino, benzeno-
 triil, benzidril, benzidrilideno, benzidino, benziloil, benzimidazolil, benzimidoil, benzofuranil,
 benzopirasil, benzoquinonil, benzo[*b*]tienil, benzoxazinil, benzoxazolil, benzoil, benzoilamino,
 benzoilidrazino, benzoilimino, benzoilóxi, benzila, benzilideno, benzilidino, benzilóxi, benzilo-
 5 xicarbonil, benziltio, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il, bi(cicloexan)il, bi(cicloexil)il, binaftalenil, bi-
 naftilil, bifenilenil, bifenilil, bomenil, bornil, bornilil, bromo, bromoformil, bromonio, butadienil,
 butanedioil, butanediilideno, butanediilidino, 1,2,3-butanetricarbonil, butanoil, 1-butaniliden-4-
 ilidinas, cis-butenedioil, trans-butenedioil, butenoil, 1-butenil, 2-butenil, 2-butenileno, butenili-
 deno, butenilidino, butóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, butil, sec-butil, terc-butil, butilideno, sec-
 10 butilideno, butilidino, butiril, camforoil, camfil, carbamoil, carbazido, carbazolil, carbazono,
 carbazoil, carbodiazono, carbolinil, carbonimidoil, carbonoidrazido, carbonil, carbonildióxi,
 carbóxi, carboxilato, carenil, carila, cloro, clorocarbonil, cloroformil, cloronio, clorosil, clorotio,
 cloril, colantrenil, cromanil, cremenil, crisenil, cinamoil, cinamil, cinmilideno, cinolinil, citraco-
 noil, coronenil, crotonoil, crotil, cumenil, cianato, ciano, ciclobutil, cicloheptil, cicloexadienil,
 15 cicloexadienileno, cicloexadienilideno, cicloexanocarboidrazonoil, cicloexanocarboidroximoil,
 cicloexanocarbonil, cicloexanecarbotioil, cicloexanocarboxamido, cicloexanecarboximidoil,
 cicloexenil, cicloexenileno, 2-cicloexenilideno, cicloexil, cicloexilcarbonil, cicloexileno, cicloe-
 xilideno, cicloexiltiocarbonil, ciclopentadienil, ciclopentadienilideno, ciclopentanospirociclobu-
 til, ciclopenta[*a*]fenantril, 1,2-ciclopentenofenantril, ciclopentenil, ciclopentenilideno, ciclopent-
 20 til, ciclopentileno, ciclopentilideno, ciclopropil, cistationil, cisteinil, cistil, decanedioil, decanoil,
 decil, diacetoxiiodo, diacetilamino, diaminometilenoamino, diazaantril, diazo, diazoamino,
 dibenzoilamino, dicloroiodo, dietilamino, 3,4-diidroxibenzoil, 2,3-diidroxibutanodioil, diidroxii-
 odo, 2,3-diidroxipropanoil, 3,4-dimetoxibenzoil, 3,4-dimetoxifenetil, 3,4-dimetoxifenilacetil,
 dimetilamino, dimetilbenzoil, dioxaciclohexil, dioxi, difenilamino, difenilmetil, difenilmetileno,
 25 ditianafil, ditio, ditiocarbóxi, ditiosulfo, docosil, dodecanoil, dodecil, dotriacontil, elaidoil,
 epidióxi, epidiseleno, epiditio, epimino, episeleno, epitio, epóxi, etanedioil, etanodiilideno,
 etanossulfonamido, etanoil, eteni, etoxalil, etóxi, etoxicarbonil, etila, etilamino, etileno, etile-
 nodióxi, etilideno, etilidino, etilsulfonilamino, etiltio, etinil, etinileno, fluorantenil, fluorenil, fluo-
 renilideno, fluoro, fluoroformil, formamido, formimidoil, formil, formilamino, formilimino, formi-
 30 lóxi, fumaroil, furancarbonil, furazanil, furfuril, furfurilideno, furoil, furil, 3-furilmetil, galoil, ge-
 ranil, glutaminil, glutamoil, *a*-glutamil, *g*-glutamil, glutaril, gliceroil, glicolil, glicil, glicilamino,
 glioxilil, guanidino, guanil, hectil, henicosil, hentriacontil, heptacenil, heptacontil, heptacosil,
 heptadecanoil, heptadecil, heptalenil, heptanamido, heptanedioil, heptanoil, heptafenil, heptil,
 hexacenil, hexacontil, hexacosil, hexadecanoil, hexadecil, hexametileno, hexanamido, hexa-
 35 nedioil, hexanimidoil, hexanoidrazonoil, hexanoidroximoil, hexanoil, hexanoilamino, hexafe-
 neil, hexil, hexilideno, hexilidino, hexiloxi, hippuroil, histidil, homocisteinil, homoseril, hidanto-
 il, hidratropoil, hidrazi, hidrazo de hidrazina, hidrazono, hidroperóxi, hidroseleno, hidróxi, hi-

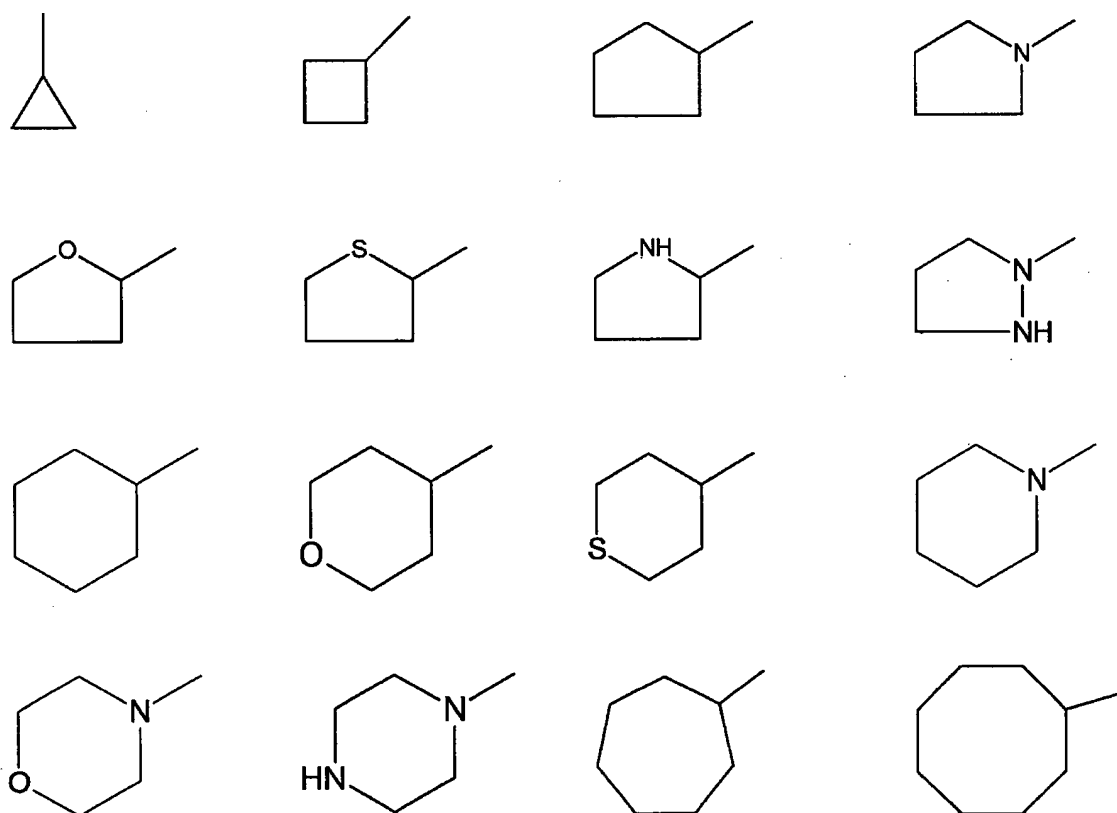
droxiamino, m-hidroxibenzoil, o-hidroxibenzoil, p-hidroxibenzoil, 2-hidroxibenzil, 2-hidroxibenzilideno, hidroxietanoil, hidroxiimino, 3-hidróxi- 3-metoxibenzoil, 3-hidróxi-2-fenilpropanoil, hidroxipropanodioil, 2-hidroxipropanoil, icosil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, imino, iminometilamino, indacenil, indanil, indazolil, indenil, indolinil, indolinilideno, indolizinil, indolil, iodo, iodoformil, iodonio, iodoso, iodosil, iodóxi, iodil, isobenzofuranil, isobutoxi, isobutil, isobutilideno, isobutilidino, isobutiril, isocarbonoidrazido, isocromanil, isocoumarinil, isocrotonoil, isocianato, isociano, isoexil, isoexilideno, isoexilidinoi, isoindolinil, isoindolil, isoleucil, isonicotinoil, isoxazolil, isopentil, isopentilideno, isopentilidino, isopentilóxi, isoftaloil, isopropenil, isopropóxi, isopropil, p-isopropilbenzoil, isopropilbenzil, isopropilideno, isoquinolil, isoselenocianato, isosemicarbazido, isotiazolil, isotiocianato, isotioureido, isoureido, isovaleril, isoviolantrenil, lactoil, lantionil, lauroil, leucil, linalil, lisil, maleoil, malonil, maloil, mentenil, mentil, mercapto, mesaconoil, mesitil, mesoxalo, mesoxalil, mesil, metacrilolil, metaneazo, metaneazoxi, metanossulfinamido, metanossulfinil, metanessulfonamido, metanessulfonil, metanoil, metionil, metoxalil, metóxi, metoxibenzoil, metoxicarbonil, metoxiimino, metoxifenil, metoxissulfinil, metoxissulfonil, metóxi(tiosulfonil), metil, a-metilacrilolil, metilalil, metilamino, metilazo, metilazóxi, metilbenzenocarbonoil, a-metilbenzil, metilbenzil, 3-metilbutanoil, cis-metilbitenedioil, trans-metilbitenodioil, metilditio, metileno, metilenodióxi, 3,4-metilenodioxibenzoil, 5-metilexil, metilidina, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 2-metilpropenoil, metilsulfinimidoil, metilsulfinoidrazonoil, metilsulfinoidroximoil, metilsulfinil, metilsulfinilamino, metilsulfonimidoil, metilsulfonoidrazonoil, metilsulfonoidroxamoil, metilsulfonil, metiltio, (metiltio)sulfonil, 1-metilvinil, morfolino, morfolinil, miristoil, naftacenyil, naftalenoazo, naftalenacarbonil, naftalenatetrail, nafto[2,3-b]tienil, naftoil, naftoilóxi, naftil, naftilazo, naftileno, naftilenoebisazo, naftilmetileno, naftilmetilidina, naftilóxi, naftiridinil, neopentil, neril, nicotinoil, nitrilo, nitro, aci-nitro, nitroso, nonacontil, nonacosil, nonadecil, nonanedioil, nonanoil, nonil, norbornil, norbornilil, norcamfil, norcarila, norleucil, norpinanil, norvalil, octacontil, octacosil, octadecanoil, cis-9-octadecenoil, octadecil, octanedioil, octanoil, octil, oleoil, ornitil, ovalenil, oxalaceto, oxalacetil, oxa, oxalo, oxalil, oxamoit, oxapirenil, oxazinil, oxazolidinil, oxazolinil, oxazolil, oxido, oxo, oxonio, oxi, palmitoil, pentacenil, pentacontil, pentacosil, pentadecanoil, pentadecil, pentafluorotio, pentalenil, pentametileno, pentanedioil, pentanoil, pentafeneil, pentazolil, pentenil, 2-penten-4-inil, pentil, terc-pentil, pentilideno, pentilidina, pentilóxi, percloril, perimidinil, perilenil, fenacil, fenacilideno, fenalenil, fenantridinil, fenantrolinil, fenantril, fenantrileno, fenarsazinil, fenazinil, fenetil, fenetidino, fenotiazinil, fenoxatiinil, fenoxazinil, fenóxi, fenil, fenilacetil, fenilazo, fenilazóxi, fenilcarbmoil, fenileno, fenilenobisazo, fenilimino, 2-fenilpropanoil, 3-fenilpropenoil, 3-fenilpropil, fenilsulfamoil, fenilsulfinil, fenilsulfonil, fenilsulfonilamino, feniltio, 3-fenilureido, ftalamoil, ftalazinil, ftalidil, ftalidilideno, ftalimido, ftaloil, fitila, picenil, picril, pimeloil, pinanil, pinanileno, pinanilideno, piperazinil, piperidino, piperidil, piperidilideno, piperonil, piperonilideno, piperoniloil, pivaloil, pleiadenil, politio, prolil, propanedioil,

propano-1,3-diil-2-ilideno, propano-1,2,3-triil, propanoila, propan-1-il-3-ilideno, propargil, propenpil, 1-propenil, 2-propenil, propenileno, propioloil, propionamido, propionil, propionilamino, propionilóxi, propóxi, propil, propileno, propilideno, propilidino, propinoil, 1-propinil, 2-propinil, protocatecuoil, pteridinil, purinil, pirantrenil, piranil, piranilideno, pirazinil, pirazolidinil, 5 pirazolinil, pirazolil, pirenil, piridazinil, 2-piridinecarbonil, 3-piridinecarbonil, 4-piridinecarbonil, piridinio, piridil, 2-piridilcarbonil, piridilóxi, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolinil, pirrolil, piruvoil, quinazolinil, quinolinediil, quinolizinil, quinolil, quinoxalinil, quinuclidinil, rubicenil, salicil, salicilideno, saliciloil, sarcosil, sebacoil, seleneno, selenino, seleninil, seleno, seleocianato, selenoformil, selenonio, selenono, selenonil, selenoureido, selenoxo, semicarbazido, semicarbazono, 10 seril, estearoil, estiril, suberoil, sucinamoil, sucinimido, sucinimidoil, sucinil, sulfamoil, sulfanilamido, sulfanilil, sulfenamoi, sulfeno, sulfido, sulfinamoil, sulfino, sulfinil, sulfo, sulfamino, sulfonato, sulfonio, sulfonil, sulfonildióxi, tartaroil, tartronoil, tauril, teluro, (tercicloexan)il, tereftaloil, terfenilil, (tertiofen)il, tetracontil, tetracosil, tetradecanoil, tetradecil, tetrametileno, tetrafenilenil, tetrazolil, tenoil, tenil, tenilideno, tiantrenil, tiazinil, tiazolidinil, tiazolinil, 15 tiazolil, tienil, tio, tioacetil, tiobenzoil, tiocarbamoil, tiocarbazono, tiocarbodiazono, tiocarbonidrazido, tiocarbonil, tiocarbóxi, tiocianato, tioformil, tionaftenil, tiofantrenil, tiofenecarbonil, tiosemicarbazido, tiosulfino, tiosulfo, tioureido, tioxo, treonil, tujenil, tujil, tironil, toluenosulfonil, toluidino, toluoil, tolil, tolilsulfonil, tossil, triacontil, triazano, triazafenantril, triazeno, triazinil, triazolidinil, triazolil, triclorotio, tricosil, tridecanoil, tridecil, trifluorotio, 3,4,5- 20 triidroxibenzoil, trimetilammonio, trimetilanilino, 1,2,2-trimetil-1,3-ciclopentanedicarbonil, trimetileno, trimetilenedióxi, trinaftilenil, trifenilenil, trifenilmetil, tritiadiazaindenil, tritio, tritiosulfo, tritriacontil, tritil, tropoil, triptofil, tirossil, undecanoil, undecil, ureido, ureileno, valeril, valil, vaniloil, vanilil, vanililideno, veratroil, veratril, veratrilideno, vinil, vinileno, vinilideno, violantrenil, xantenil, xilidino, xilil, e outros.

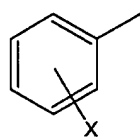
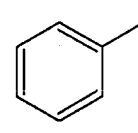
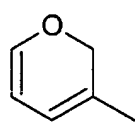
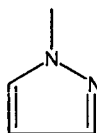
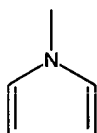
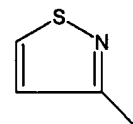
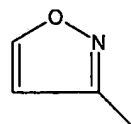
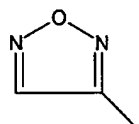
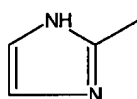
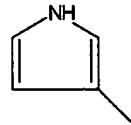
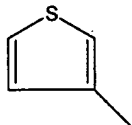
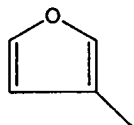
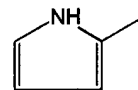
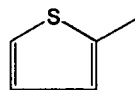
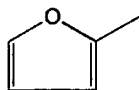
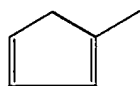
25 Em certas modalidades, Ω representa um radical de alquila, alquenila, ou alquinila opcionalmente substituído com átomos de hetero. Os radicais adequados incluem, porém não são limitados a metila, etila, propila, iso-propil, butila, iso-butil, sc-butil, terc-butil, penila, hexila, vinila, alila, e as estruturas mostrados abaixo:



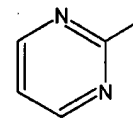
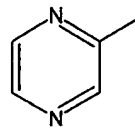
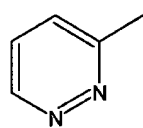
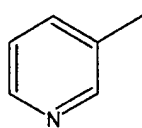
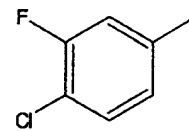
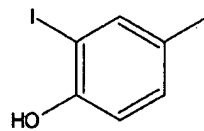
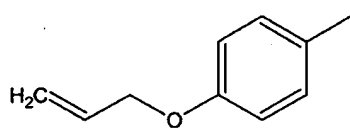
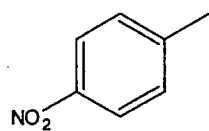
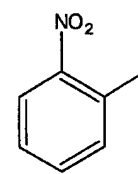
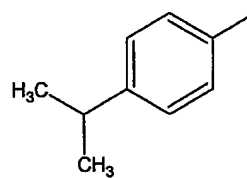
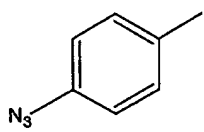
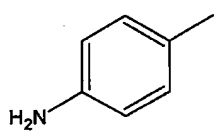
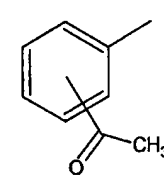
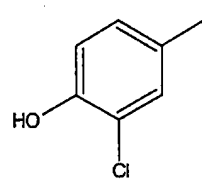
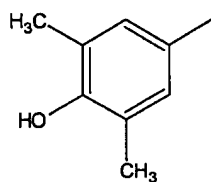
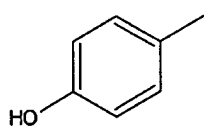
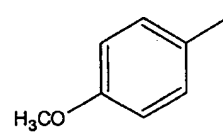
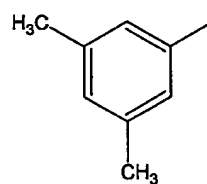
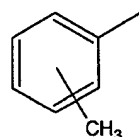
Em outra modalidade, Ω representa um radical de alquila cíclico opcionalmente substituído com átomos de hetero. Os exemplos não limitados de tais radicais de alquila cíclicos incluem:

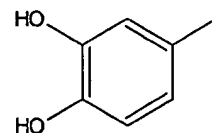
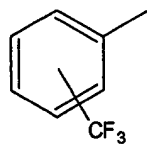
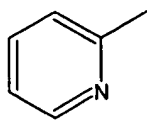
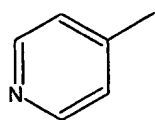


Em outras incorporações, Ω representa um substituinte de arila ou heteroarila, incluindo porém não limitado a:

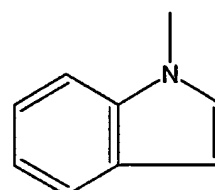
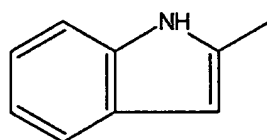
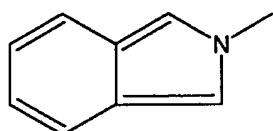
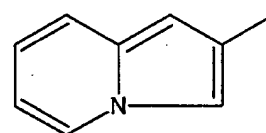
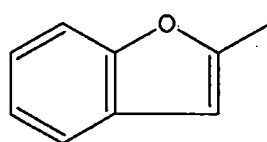
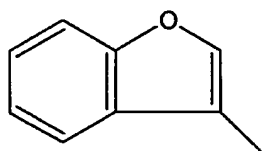
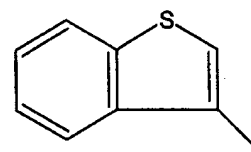
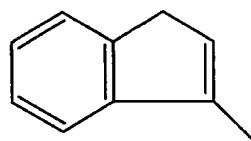
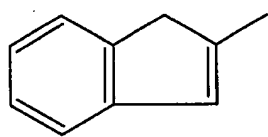
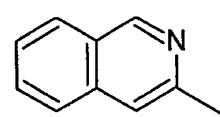
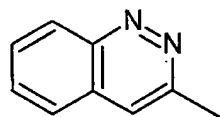
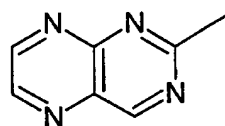
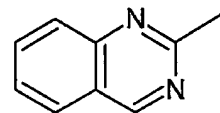
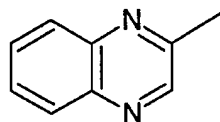
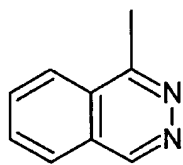
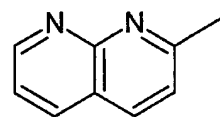
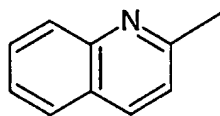
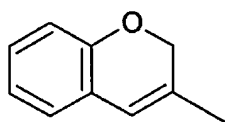
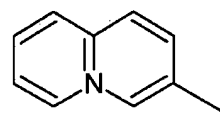
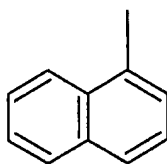
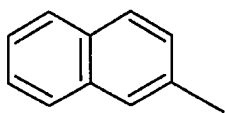


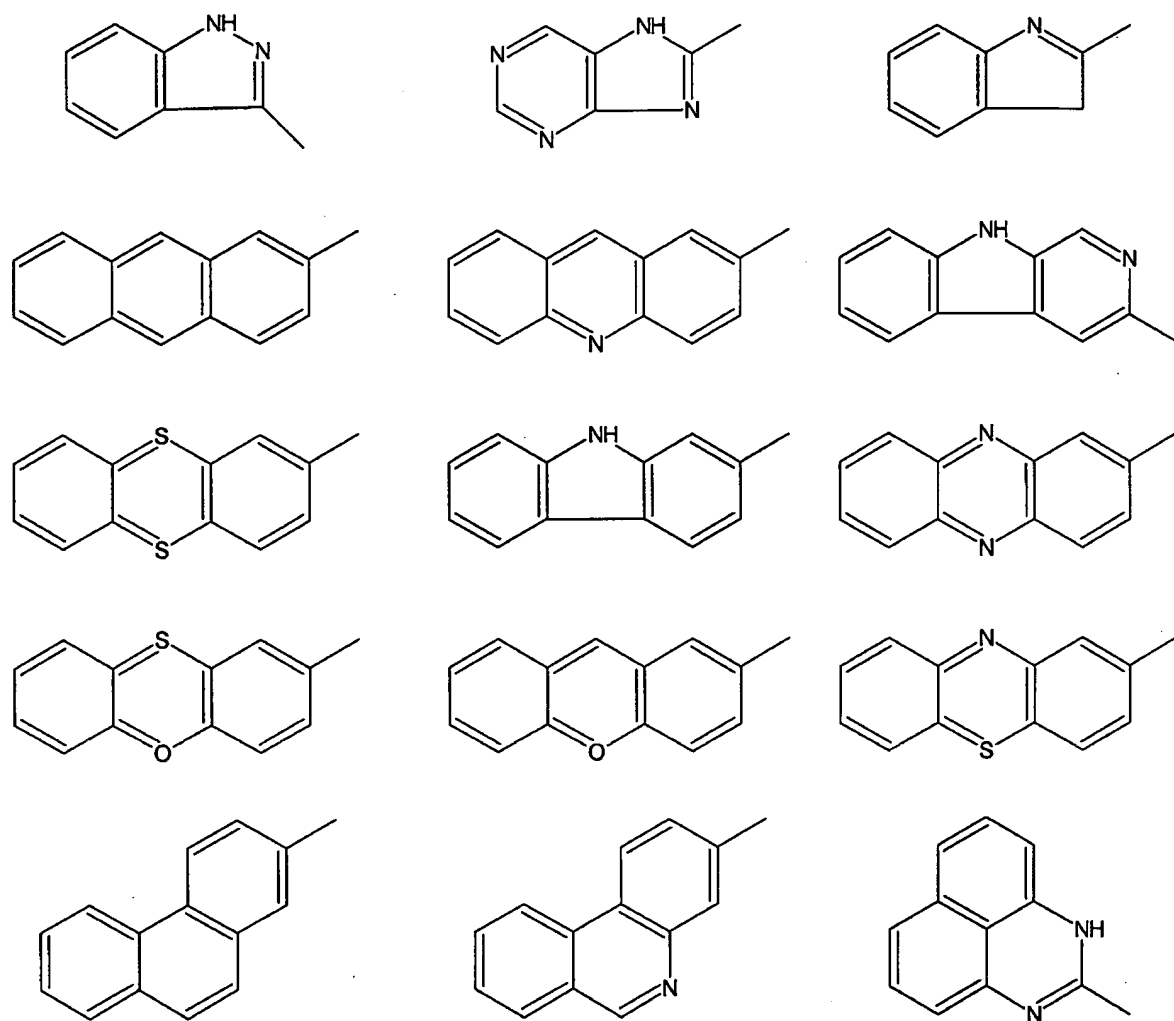
X = F, Cl, Br, I



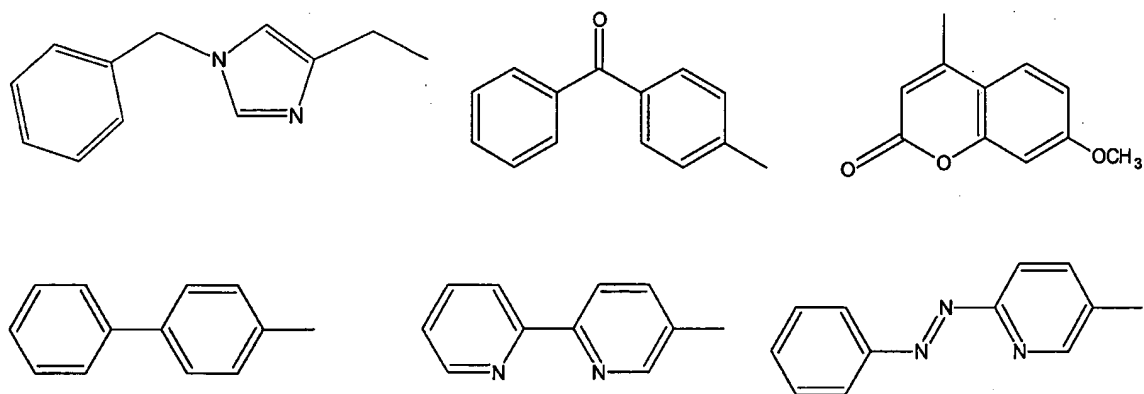


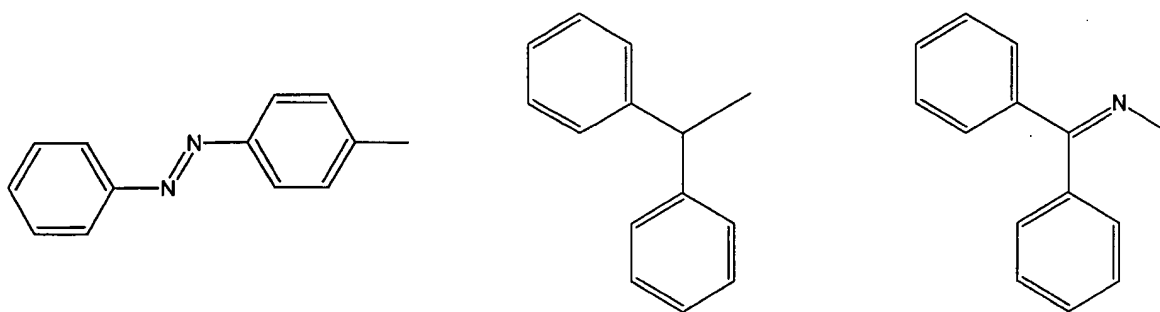
Além das porções aromáticas precedentes, Ω podem compreender anéis de arila ou heteroarila fundido, incluindo porém não limitado a:





Os radicais precedentes são meramente representativos dos substituintes numerosos de alquila e arila que são contemplados a ser adequado. Outros radicais interessantes para Ω incluem:





Ω pode também incluir ligação de porções de espaçadores quaisquer dos radicais precedentes ao átomo de carbono da cadeia principal, incluindo por exemplo espaçadores da $-(CH_2)^a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 10, incluindo, por exemplo, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, ou $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; porções de alcóxi linear da forma geral $-(CH_2)_aO-$ ou $O(CH_2)_a-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 10, incluindo, por exemplo, $-CH_2O-$ ou $-OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$ ou $-OCH_2CH_2CH_2-$; $-O(CH_2)_aO-$ onde "a" é um número inteiro de 1 a 10; ou uma porção da forma $-(CH_2)_bO(CH_2)_c-$, $-(CH_2)_bS(CH_2)_c-$ ou $-(CH_2)_bNR^3(CH_2)_c-$ onde "b" e "c" são independentemente um número inteiro de 0 (zero) a 10 e R^3 é um grupo alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, ou alquil-arila, e outros.

Os substituintes selecionando adequado para Ω , pode ser desejável para empregar substituições de bioestérico para as cadeias laterais dos aminoácidos naturais. Por exemplo, um biosterisma de fenilalanina fornece o tienilalanina de aminoácidos não natural interessante, furanilalanina, piridinilalanina, e outros.

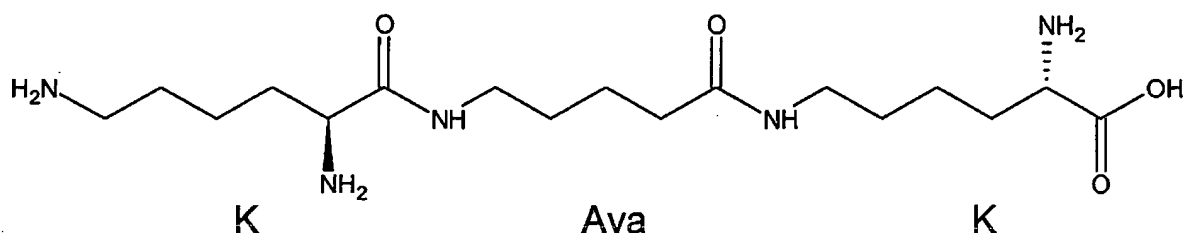
X pode também pode compreende variantes dos aminoácidos de ocorrência natural tendo invertido quiralidade ao α -carbono, incluindo D-alanina, D-valina, D-leucina, D-isoleucina, D-prolina, D-triptofano, D-fenilalanina, D-metionina, D-serina, D-tirosina, D-treonina, D-cisteína, D-asparagina, D-glutamina, ácido de D-aspartico, ácido de D-glutâmico, D-lisina, D-arginina, e D-histidina; ou, no caso de isoleucina e treonina, aminoácidos não naturais interessantes são [R,R], [S,S], [S,R], e [R,S] diastereômeros.

Os aminoácidos não naturais podem também ser com base no β análogos de aminoácidos naturais como descrito em, por exemplo, D. Seebach, e outros, *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 932, D. Seebach, e outros, *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 913, as descrições que esta incorporada aqui por referência. O β análogos são fornecidos pela Fórmula II no caso onde $R_2 = -CH_2-$ e $i = 0$.

Os aminoácidos não naturais descritos na publicação de pedido de Patente U.S. 2004/0121438 A1, a descrição está incorporada aqui por referencia, são contemplados a ser útil na prática da invenção. Estes incluem beta-alanina (b-Ala); ácido de 3-aminopropiônico (Dap); ácido de 2,3-diaminopropiônico (Dpr); ácido de 4-aminobutírico, ácido de epsilo-aminoisobutírico (Aib); ácido de epsilo-aminoexanoico (Aha); ácido de 5-aminovalerico (A-

va); metilglicina (MeGly); ornitina (Om); citrulina (Cit); t-butilalanina (t-BuA); t-butilglicina (t-BuG); N-metilisoleucina (Melle); fenilglicina (Phg); cicloexilalanina (Cha); norleucina (Nle); 2-naftilalanina (2-Nal); 4-clorofenilalanina (Phe(4-Cl)); 2-fluorofenilalanina (Phe(2-F)); 3-fluorofenilalanina (Phe(3-F)); 4-fluorofenilalanina (Phe(4-F)); penicillamina (Pen); ácido de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic); beta-2-tienilalanina (Thi); sulfóxido de metionina (MSO); homoarginina (hArg); lisina de N-acetil (AcLys); ácido de 2,3-diaminobutírico (Dab); ácido de 2,3-diaminobutírico (Dbu); p-aminofenilalanina (Phe(pNH₂)); valina de N-metil (MeVal); homocisteína (hCys) e homoserina (hSer).

Um peptídeo atualmente preferido de acordo com a Fórmula I é KAvaK definido por
 10 (AA) = L-lisina (K), (AA') = L-lisina (K), n e m = 1, e X = ácido de 5-aminovalérico (Ava):



Em outra modalidade interessante dos peptídeos da fórmula I, AA e AA' podem independentemente representar um aminoácido de ocorrência de não natural da fórmula II, ou AA e AA' pode independentemente representar um fragmento de peptídeo compreendendo um ou mais aminoácidos de ocorrência não natural definido pela fórmula II. Em uma modalidade adicional, qualquer de AA, AA', e X pode também incluir grupos de espaçadores que não são aminoácidos dispostos entre resíduos de aminoácido adjacente. Quando presente, os grupos de espaçadores são selecionados tipicamente de grupos C₁-C₆ alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, alquil-arila, alquil-aril-alquila, e aril-alquil-arila de cadeia ou ramificada substituída ou não substituída, incluindo sem limitação, porções de alquila linear da
 15 forma - (CH₂)_a- onde "a" é um número inteiro de 1 a 20, incluindo, por exemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-; porções de alcóxi linear da forma geral - (CH₂)_aO- ou -O(CH₂)_a- onde "a" é um número inteiro de 1 a 20, incluindo por exemplo, -CH₂O- ou -OCH₂-, -CH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂O- ou -OCH₂CH₂CH₂-; -O(CH₂)_aO- onde "a" é como definido acima; ou uma porção da forma -(CH₂)_bO(CH₂)_c-, -
 25 (CH₂)_bS(CH₂)_c-, ou -(CH₂)_bNR^a(CH₂)_c- onde "b" e "c" são independentemente um número inteiro de 0 (zero) a 20 e R^a é um alquila substituída opcionalmente, grupo alquenila, alquinila, arila, heteroarila, ou alquil-arila; e onde grupo espaçador opcionalmente inclui artificialidade a qualquer extremidade de terminal, ou ambas as extremidades de terminais, com grupos funcionais selecionados do grupo consistindo em -O-, -S-, -NR^a-, -NR^a-(C=O)-, -O-(C=O)-, -O-(C=O)-O-, e -O-(SO₂)-, e outros, onde R^a é como definido acima.
 30

Em outro aspecto da invenção, peptídeos são selecionados dos grupos consistindo

em: (i) peptídeos compreendendo um ou mais aminoácidos da fórmula II; (ii) peptídeos compreendendo incluem somente aminoácidos da fórmula II; (iii) peptídeos compreendendo um ou mais aminoácidos da fórmula II e também incluindo um ou mais porções de espaçadores como definido acima; e (iv) peptídeos compreendendo somente aminoácidos da fórmula II e também incluindo um ou mais porções de espaçadores como definido acima.

Será entendido que peptídeos diferentes dessas da fórmula I são também dentro do escopo da invenção. Por exemplo, qualquer molécula contendo peptídeo compreendendo pelo menos um aminoácido da fórmula II são contemplados a ser útil na prática da invenção.

Sabe-se bem que os versados na técnica preparam peptídeos compreendendo aminoácidos não naturais, usando por exemplo, proteção convencional e química de ativação. Tipicamente, é protegida a funcionalidade de amino de um primeiro aminoácido é protegido com um grupo de proteção de amino removível e a funcionalidade de carboxila de um segundo aminoácido é protegido com um grupo de proteção de carboxila removível. Os grupos de proteção de amina adequada incluem, sem limitação, benzoiloxicarbonil (Cbz), terc-butoxicarbonil (t-Boc), e 9-flourenilmetloxycarbonil (FMOC). O grupo de carboxila pode ser protegido protegendo formando-se um éster lábil de base ou ácido tal como um ésteres de metila, etila, benzila, ou trimetilsilil. Após a proteção, os primeiro e segundos aminoácidos são reagidos em um solvente adequado tal como água ou DMF na presença de um agente de ativação *in situ* tal como N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCCI), diisopropilcarbodiimida (DIPCDI), ou 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) para efetuar formação de ligação de peptídeo. As porções de reativos nas cadeias lateral de qualquer aminoácido são protegidos como grupos de proteção tal como terc-butila ou benzila para OH e SH; metila, etila, terc-butila ou benzila para grupos de carboxila, 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonil para a funcionalidade de $-NHC(NH_2)=NH$ de Arg, e tritol para o grupo de imidazol de His. Em seguida a reação acoplada, desproteção seletiva do grupo amino do primeiro aminoácido é realizado através de hidrólise ácida sob condições que não remove o grupo de proteção de carboxila do segundo aminoácido. O procedimento é repetido com um aminoácidos protegidos de aminos adicionais. A síntese da fase sólida, tal como o método de Merrifield bem conhecido, é especialmente útil para sintetizar os peptídeos da invenção.

A incorporação de aminoácidos não naturais em peptídeos é descrita em Hoshida T, Sisido M "Incorporation of non-natural amino acids into proteins" *Curr. Opin. Chem. Biol.* 6: 809-815 (2002); Noren CJ e outros. "A general method for site-specific incorporation of unnatural amino acids into proteins" *Science* 244: 182-188 (1989); e Hodgson, David R.W., Sanderson, John M., "The Synthesis of Peptides and Proteins Containing Non-Natural Amino Acids", *Chem. Soc. Rev.*, 2004, 33, 422-430, as descrição que estão incorporados aqui por referência.

A invenção também fornece um método para avaliar

um peptídeo da Fórmula I para uma atividade de cosmeceutical de interesse. O método compreende as etapas de (1) medir a atividade de um peptídeo de ocorrência natural ou peptídeo compreendendo somente aminoácidos naturais empregando análise capaz de quantificar a referida atividade; (2) fornecer um peptídeo da Fórmula I tendo homologia substancial ao peptídeo da etapa (1) porém difere na substituição de um aminoácido não natural com base nas considerações de desígnio descrito; (3) medir a mesma atividade do peptídeo da etapa (2); e (4) comparar a atividade medida dos peptídeos das etapas (1) e (3) para determinar se o peptídeo da etapa (2) tem a atividade de interesse. As atividades de cosmeceutical representativas incluem esses descritos aqui, por exemplo, inibição de ACE, inibição de enzimas de proteolítico, propriedades estimulantes de melanogênese, propriedades antiinflamatórias, indução de colágeno e/ou síntese glicosaminoglicanos, estimulação de melanogênese, antagonismo de Substância P, bem como esses descritos na Patente U.S. No. 6.043.218, a descrição que é incorporado aqui por referência, e outras atividades conhecidas na técnica.

ii. Composições cosméticas

Os peptídeos da invenção são fornecidos em veículo cosmeticamente aceitáveis. O veículo pode ser hidrofóbico ou hidrófilo. Os veículos hidrofóbicos adequados incluem, por exemplo, substâncias não iônicas ceroso geralmente empregado em cosméticas, tal como ésteres e éteres de álcoois graxo e de ácidos graxo, com comprimento de cadeia de carbono de C₄ a C₂₂, preferivelmente de C₈ a C₁₈, e mais preferivelmente C₁₂ a C₁₈.

Os exemplos de veículos hidrofóbicos graxos incluem miristato de isopropil, palmitato de isopropil, palmitato de octil, lanolate de isopropil, álcool de lanolina de acetilado, o benzoato de álcoois de C₁₂-C₁₅, octanoato de cetearila, palmitato de cetila, miristato de miristila, lactato de miristila, acetato cetila, dicaprilato/caprato de propileno glicol, oleato de decila, lanolina de acetilado, heptanoato de stearila, malato de diisostearila, hidroxistearato de octila, hidroxistearato de octila, isoestearato de isopropil, e outros.

As soluções de veículos hidrófilas adequadas podem ser, por exemplo, glicóis e alcóxilado glicóis geralmente empregado em cosméticas, incluindo etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, e outros.

As composições cosméticas podem ser formuladas como cremes, loções, soros, sprays, varas e outras formas conhecidas por aquele versado na técnica. Os cremes e loções são as formas de produto atualmente preferidas.

A concentração de peptídeos no veículo cosmeticamente aceitável pode variar de 1 ppb a 10.000 ppm, preferivelmente de 10 ppb a 1.000 ppm, mais preferivelmente de 100 ppb a 100 ppm, e mais preferivelmente de 1 ppm a 100 ppm.

As composições cosméticas tipicamente compreenderão a solução de veículo descrita acima em níveis entre cerca de 0,01% e cerca de 90% em peso, preferivelmente entre

cerca de 0,1% e cerca de 50%, mais preferivelmente entre cerca de 0,1% e cerca de 20%, e mais preferido ainda entre cerca de 1% e cerca de 10% em peso.

Opcionalmente, a composição tópica presente pode incluir um ou mais das composições de invenção pode opcionalmente compreende outros ingredientes ativos e inativos, incluindo, porém não limitado a, excipientes, cargas, agentes emulsificante, antioxidantes, tensoativos, formadores de películas, agentes de quelação, agentes de gelificação, espessantes, emolientes, umectante, umectantes, vitaminas, minerais, viscosidade e/ou modificadores de reologia, protetores solares, ceratolíticos, agentes de despigmentação, retinóides, compostos hormonais, ácidos de alfa-hidróxi, ácidos de alfa-ceto, agentes de anti-micobacteriana, agentes antifúngicos, antimicrobianos, antiviral, analgésicos, compostos lipídicos, agentes anti-alergizantes, anti-histamínicos H1 ou H2, agentes antiinflamatórios, anti-irritantes, anti-neoplásicos, agentes de reforço de sistema imune, agentes de supressão de sistema imune, agentes de anti-acne, anestésicos, anti-sépticos, repelentes de inseto, compostos refrescantes de pele, protetor de pele, realçadores de penetração de pele, exfoliantes, lubrificantes, fragrâncias, colorantes, agentes de coloração, agentes de despigmentação, agentes de hipopigmentação, preservativos, estabilizadores, agentes farmacêuticos, agentes de fotoestabilizantes, e misturas destes. Além do anteceder, os produtos de cuidado pessoais da invenção podem conter qualquer outro composto para o tratamento de distúrbios de pele.

A invenção também fornece um método para melhorar e/ou sinais de prevenção de foto de pele humana e envelhecimento intrínseco compreendendo aplicação topicamente as composições cosméticas da invenção. As composições cosméticas da invenção são preferivelmente aplicado para áreas da pele afetadas um vez ou duas vezes diariamente durante uma vez que seja necessária para obter resultados de anti-envelhecimento desejados.

Exemplos

Os exemplos seguintes são significados para demonstrar certos aspectos da invenção em um modelo não limitando.

Exemplo 1

A fibronectina é um homodímero, com dois sub-unidades de MW 250K, ligado por uma ponte de dissulfeto. As ligações de fibronectina para proteínas de receptor chamado integrinas que abrange a membrana da célula, e também liga aos componentes de matriz extracelulares tal como colágeno, fibrina e heparina. A fibronectina é um componente importante de matriz extracelular e medeia a ligação das células a células e para a matriz extracelular. A fibronectina é essencial para a manutenção de integridade de pele. A fibronectina, importante para reparação da pele, é aumentada durante o processo da cura do ferimento. A radiação UV aumenta a degradação de fibronectina em pele. Além disso, a fibronectinação foi constatado em níveis diminuídos na derme papilar de pele envelhecida. Veja

Ray D. E outros J Biol Chem. 2006, 281:23060-5; o Labat-Robert J. e outros J Photochem Photobiol B. 2000 57(2-3): 113-8; Pieraggi MT e outros Ann Pathol. 1984, 4(3): 185-94; o Clark RA e outros J Invest Dermatol. 1982, 79(5):264-9; e Clark RA J Invest Dermatol. 1983, 81(6):475-9. Desse modo os níveis de fibronectina crescente em células de pele é esperada a manter melhor o aparecimento de pele envelhecida, com respeito a linhas, rugas, textura, arqueamento, frouxidão e firmeza da pele.

Fibroblasto adulto Dérmico Humano normal (Biologias de Cascata) foram cultivados em placas de 12-cavidade tratada de cultura de tecido e tratada durante 72 horas na presença ou ausência de testes ativos. A incubação seguinte, a média condicionada de cada tratamento foi coletada em um tubo de microcentrífuga de 1,7 ml e congelada às -80°C para análise subsequente. O ensaio foi no formato de uma inibição competitiva ELISA.

A fibronectina humana foi pré-revestida nas cavidades exceto para uma fila que serve como uma referência. As amostras e padrões foram pré-incubados com anticorpo de coelho policlonal para fibronectina humano. O anticorpo policlonal foi ligado a fibronectina nas diluições padrões, e na amostra, se presente. A mistura foi então transferida a placa de revestimento de fibronectina humano. A fibronectina de anti-humano de coelho livre foi ligado a fibronectina na placa. O anti-coelho de cabra IgG HRP conjugado reagi com ligação de anti-fibronectina de coelho. Quando substrato HRP foi adicionado, uma cor azul desenvolveu-se. A reação foi impedida pela adição de um ácido, alteração a cor para amarelo. Esta cor foi quantificada empregando um leitor de microplaca fixo em 450nm. A intensidade da cor foi inversamente proporcional à quantidade de fibronectina na amostra original.

Sumário dos Resultados:

Agente ativo	Concentração	Percentual de estimulação de fibronectina sob controle
Lisina de aminovaleroil de lisila de palmitoil	0,001%	21,46%
	0,0001%	27,24%
	0,00001%	28,29%

* $P < 0,05$ vs. Controle

Os dados claramente mostrados os benefícios de anti-envelhecimento específico para células de pele humana que podem ser obtidas em aplicação tópica do peptídeo para pele envelhecida ou envelhecer e/ou membranas mucosas. *In vitro*, KavaK estimulado os fibroblastos humanos para produzir fibronectina, um componente crucial e benéfico de matriz dérmica, 28% mais comparado a fibroblastos de controle sem tratar da mesma matéria-prima. Como descrito acima, a fibronectina tem vários efeitos benéficos nas células epidérmicas de pele, como promove proliferação, processos de diferenciação e migração de célula que são consideravelmente reduzidos com envelhecimento de pele. A estimulação as célu-

las epidérmicas por produção de fibronectina aumentada (pelos fibroblastos subjacentes) pode conduzir a espessuras melhoradas de epiderme, diminuindo o aparecimento de linhas finas, criando um aparecimento mais jovem da pele.

Exemplo 2

5 Sirtuinas são uma família de enzimas desacetilase NAD⁺-dependente que foram recentemente mostradas para representar um rolo crítico em período de vida prolongado em um espectro amplo de organismos, incluindo mamíferos (Guarente, 2005 *Mechanisms in Ageing e Devt* 126:923). Em 1986, Weindruch e outros (*J. Nutr.* 1986 116(4):641-54) relatado pela primeira vez que restringindo a entrada calórica de proporcionalmente de ratos de
10 laboratório aumentando o seu período de vida comparado a um grupo de ratos com uma dieta normal. Os ratos restringidos de caloria também mantendo um aparecimento jovem e atividade de níveis mais longa, e retardamento mostrado em doenças relacionadas a idade. Os resultados foram aceitados e estendidos a outros animais tal como levedura (Lin e outros 2002 *Nature* 418:344), e nematode Worms (Lakowski 1998 *PNAS* 95: 13091) e *Drosophila*
15 voa (Clancy e outros 2001 *Science* 292:104).

A pesquisa nos mecanismos de restrição calórica identifica o gene Sir2 (Regulador Silencios de Informação 2) que apresenta ser responsável para mediar os efeitos da vida prolongada de restrição calórica (Lin e outros 2000, *Science* 2289:2126). Este gene foi mostrado para regular período de vida em leveruda aumentando a dosagem deste gene prolongando o período de vida, e perda de função diminuída (Kaeberlein e outros 1999, *Genes e Devt.* 13:2570-2580). SIRT1 é o homólogo humano do gene Sir2 de leverura e é acreditado representar um papel similar em células humanas.

É acredita-se que SIRT1 fornece sobrevivência de células ligando a proteína p53 e sub-regular sua atividade. Uma observação interessante é que roedores submetido a restrição calórica são mais resistente a certo fatores de pressão, tipo tensão oxidativa (Sohal e
25 Weindruch 1996 *Sience* 273:59, Masoro 2000 *Exp Gerontol.* 35:299). Estes têm sido ligados à capacidade da proteína Sir para controlar p53 negativamente. Em levedura, apoptose p53-dependente reprimir Sir2 com respeito ao dano de DNA e tensão oxidativa, considerando que quando Sir2 é transformado, aumenta a sensibilidade de células à resposta de tensão (Luo e outros 2001 *Cell* 107:137. Vaziri e outros 2001 *Cell* 107:149).
30

É acreditados que a tensão oxidativa é um dos contribuintes principais para envelhecimento de tecidos e o organismo como um todo. Na pele, como em outros tecidos, acumulação de mutações no genômico bem como o DNA mitocondrial (causado por espécies de oxigênio reativo gerados durante atividades metabólicas normais) pode conduzir a células disfuncionais, isto pode conduzir ao envelhecimento intrínseco da pele. Adicionalmente,
35 na pele, tensão celular devido os radicais livres de oxigênio d de exposição a radiação ultravioleta e o dano resultante para proteínas, membranas e DNA tem sido mostrado para re-

apresenta um papel em extrínseco ou pele de fotoenvelhecimento.

Desse modo é antecipado que super-regulação de expressão SIRT1 na pele terão um efeito protetor, servindo para prolongar o período de vida de células da pele e mantendo em um estado jovem e saudável, desse modo ajuda a melhorar o aparecimento de pele envelhecida. Especialmente pertinente as células da pele é o fato a longevidade celular significa escapar da senescência replicativa, isso é, as células são capazes a dividir e produzir mais gerações de células filhas. Para os fibroblastos dérmicos, isto significa prolongado e aumentam produção de colágeno, elastina, e moléculas de matriz tal como ácido hialurônico e fibronectina, todos dos quais são conhecidos para diminuir na pele envelhecida.

Método: Fibroblastos Dérmicos Humanos Normais - Adulto (Biologias de Cascata) – foram cultivados em placas de 100mm e tratado durante 24 horas com teste ativo ou controle de veículo às 37°C com 5% de CO₂. Cada das placas de tratamentos são colhidos para coleta de proteína de lisados de célula inteiras.

A proteína de cada dos tratamentos foram desnaturadas e conduz em um gel SDS-PAGE (4 a 15% gradiente). As amostras foram transferidas a uma membrana para mancha Ocidental, uma técnica que é capaz de Sirtuina-1 detector e seu nível de expressão através de interação com um anticorpo primário. Este anticorpo primário então interage com um anticorpo secundário que é ligado a uma enzima. Em um processo chamado quimioluminescência enzimático (ECL), a enzima ligada (isto é - Rábano picante peroxidase ou HRP) reage com um substrato fabricado emita a luz que pode ser detectada através de exposição a película, que é desenvolvida empregando um ECL. máquina em desenvolvimento. A quantidade de luz emitida é diretamente proporcional à quantidade de proteína expressa no lisado de célula. Cada faixa observada na película pode ser quantificado empregando software de quantificação de imagem.

Os resultados para a excitação da expressão de proteína SIRT1 em fibroblastos humanos por KavaK sob controle são mostrados abaixo.

Agente ativo	Concentração	Percentual de alteração em expressão de proteína SIRT1
Palmitoil-KavaK	0,001%	102%

O desígnio do próprio peptídeo é benéfico, como seu aminoácido não natural, ácido de aminovalerico, faz isto mais resistente para interrupção através de enzimas de protease presente em pele de humano de forma que isto pode permanecer ativo na pele mais longo, e conseqüentemente estimula as celas da pele mais eficazmente como comparado a peptídeos que são facilmente interrompido pelas enzimas de pele.

As patentes e pedidos de patente referenciados aqui são incorporados aqui por referência em sua totalidade.

A invenção foi escrita pela descrição precedente das modalidades preferidas, será entendido por alguém versado na técnica pode fazer modificações e variações destas modalidades sem partir do espírito ou escopo da invenção como apresentado nas reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de melhorar ou prevenir sinais de envelhecimento de pele humana, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende aplicação topicamente à pele uma composição cosmética compreendendo um peptídeo, o referido peptídeo inclui um ou mais aminoácidos de ocorrência não natural.

5

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o referido peptídeo compreende a seqüência KavaK.

3. Composição cosmética, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um peptídeo e um veículo cosmeticamente aceitável, o referido peptídeo inclui um ou mais aminoácidos de ocorrência não natural.

10

4. Composição cosmética, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido peptídeo compreende a seqüência KavaK.

5. Composição cosmética, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o referido peptídeo está presente em uma quantidade de 1 ppb para 10.000 ppm.

15

6. Método para tratar, melhorar, e/ou previni o aparecimento de linhas finas e rugas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende aplicação topicamente a pele em necessidade destes uma composição cosmética compreende KavaK ou um derivado destes em uma quantidade efetiva para aumentar níveis de fibronectina em células de pele.

20

7. Método para melhorar o aparecimento de pele envelhecida, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreendendo aplicação topicamente à pele uma composição cosmética compreendendo KavaK ou um derivado destes em uma quantidade efetiva para expressão SIRT1 super-regular.

RESUMO

"COMPOSIÇÕES CONTENDO PEPTÍDEOS COM AMINOÁCIDOS E MÉTODOS
NÃO NATURAIS DO USO"

A invenção se refere geralmente a peptídeos compreendendo um ou mais resíduos
5 de aminoácidos não natural e seu uso em composições cosmética e cuidado pessoais.