



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

(21) PI 0606998-3 A2



(22) Data de Depósito: 15/02/2006
(43) Data da Publicação: 21/01/2014
(RPI 2246)

(51) Int.Cl.:
C07K 14/665
A61K 38/33

(54) Título: AGONISTAS E ANTAGONISTAS TOTAIS E PARCIAIS DE ALTA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DO RECEPTOR NOCICEPTINA/ORFANINA FQ

(30) Prioridade Unionista: 15/02/2005 IT FE2005A000003

(73) Titular(es): MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

(72) Inventor(es): CALÒ,GIROLAMO, GUERRINI, REMO, REGOLI, DOMENICO, SALVADORI, SEVERO

(74) Procurador(es): MAGNUS ASPEBY/CLAUDIO SZABAS

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006050958 de 15/02/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/087340de 24/08/2006

(57) Resumo: AGONISTAS E ANTAGONISTAS TOTAIS E PARCIAIS DE ALTA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DO RECEPTOR NOCICEPTINA/ORFANINA FQ . A presente invenção descreve análogos de peptídeo de nociceptina/orfanina FQ, composições dos mesmos e seu uso no tratamento de distúrbios e disfunções correlacionadas à ativação ou bloqueio de receptores NOP.

**"AGONISTAS E ANTAGONISTAS TOTAIS E PARCIAIS DE
ALTA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DO RECEPTOR
NOCICEPTINA/ORFANINA FQ".**

5 Campo da Invenção

A presente invenção se refere a análogos do peptídeo nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ), capazes de modular a atividade do receptor do peptídeo N/OFQ (receptor NOP), a composições farmacêuticas, compreendendo os ditos
10 análogos de peptídeo e seu uso no tratamento de disfunções, condicionamentos patológicos ou estados patológicos envolvendo o dito receptor.

Antecedentes da Invenção

15 Em 1994, foi clonado um novo receptor denominado ORL1, que é estruturalmente similar aos receptores opióides; de acordo com recentes recomendações da IUPHAR, o nome mais apropriado para este receptor é NOP. O seu ligando endógeno (N/OFQ), identificado ao final de 1995, é
20 um heptadecapeptídeo, similar a alguns peptídeos opióides (por exemplo, dinorfina A), que, entretanto, não se liga aos clássicos receptores opióides dos tipos μ (MOP), δ (DOP) ou κ kappa (KOP). Os efeitos celulares mediados pelo receptor NOP são similares aos proporcionados pelos
25 clássicos receptores opióides. Do ponto de vista estrutural e do ponto de vista de transdução de sinal, o sistema peptídeo/receptor N/OFQ-NOP pertence a família dos opióides, embora represente um ramo farmacologicamente

distinto. Diversos estudos realizados entre 1996 e 1998, mostraram que o N/OFQ pode modular diversas funções no sistema nervoso central (dor, ansiedade, aprendizagem, memória, vício em drogas, apetite) e no nível periférico (pressão sangüínea, ritmo cardíaco, funcionamento dos rins, 5 gastrintestinal, geniturinário e respiratório) (para maiores detalhes, consultar a publicação de Massi e outros, *Peptides*, 21, 2000).

A partir de 1996, os presentes inventores têm realizado estudos com relação ao sistema N/OFQ-NOP, levando 10 à identificação de particulares ligandos do receptor NOP, tais como: i) N/OFQ(1-13)-NH₂, que representa o mínimo fragmento funcional com a mesma atividade do ligando natural N/OFQ (Calo e outros, *Eur. J. Pharmacol.*, 311, R3-5, 1996); ii) N/OFQ-NH₂ que produz, especialmente *in vivo*, 15 efeitos mais intensos e prolongados, comparado ao N/OFQ (Rizzi e outros, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 363, 161-165. 2001); iii) [Tyr¹]N/OFQ(1-13)-NH₂, um agonista misto que atua sobre o NOP e sobre os clássicos receptores 20 opióides (Calo e outros, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 75, 713-8, 1997; Varani e outros, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 360, 270-7, 1999); iv) [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly²]N/OFQ(1-13)-NH₂, um ligando seletivo do receptor NOP que se comporta como um antagonista puro, agonista parcial 25 ou mesmo como agonista total, dependendo da preparação/ensaio sob pesquisa (Guerrini e outros, *Br. J. Pharmacol.*, 123, 163-5, 1998; Okawa e outros, *Br. J. Pharmacol.*, 127, 123-30, 1999) - baseado na análise

detalhada da ação farmacológica do [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly²]N/OFQ(1-13)-NH₂, relatado por Calo e outros, (*Peptides* **21**, 935-47, 2000), mostra que esse composto é realmente um agonista parcial de NOP; v) [Nphe¹]N/OFQ(1-13)-NH₂, o primeiro antagonista competitivo puro do receptor NOP, (Calo e outros, *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1183-93, 2000; Guerrini e outros, *J. Méd. Chem.*, **15**, 2805-13, 2000). A ação desses ligandos foi caracterizada em diversos ensaios *in vitro* e *in vivo* (consultar Calo e outros, *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 1261-83, 2000). Mais recentemente, o resíduo Phe⁴ foi substituído por (pF)fenila ou (pNO₂)fenila, obtendo, dessa forma, potentes seletivos agonistas de NOP (Guerrini e outros, *J. Méd. Chem.* **44**, 3956-64, 2001). Outro composto interessante, [Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ, foi identificado como um agonista altamente potente (17 vezes mais potente que o N/OFQ), seletivo para os receptores recombinantes humanos NOP, expressos em células HEK293 (Okada e outros, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **278**, 493-8, 2000). As ações desse ligando foram ainda caracterizadas *in vitro*, usando tecidos isolados sensíveis ao N/OFQ, e caracterizadas *in vivo* no camundongo (Rizzi e outros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **300**, 57-63, 2002). Além disso, Zhang e outros, (Zhang e outros, *J. Med. Chem.*, **45**, 5280-5286, 2002) descreveram análogos de N/OFQ, caracterizados por um resíduo de ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib) na posição 7 e/ou 11, substituindo os resíduos Ala e produzindo um aumento da afinidade de ligando e de atividade farmacológica. Os análogos de N/OFQ foram

descritos nos documentos de patentes WO 99/07212, WO 97/07208, WO 99/03491, WO 99/03880, e EP 1422240. A utilidade desse ligando foi relatada no tratamento/prevenção de doenças correlacionadas a hiperalgesia, funções neuroendócrinas, estresse, atividade locomotora e ansiedade.

Daqui em diante, a seqüência de referência do peptídeo N/OFQ é a seguinte:

H-Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-
10 Ala-Asn-Gln-OH

Descrição das Figuras

Figura 1: Mostra o efeito da administração intracerebroventricular (i.c.v., conforme visto nos painéis superiores) ou intratecal (i.t., conforme visto nos painéis inferiores) do N/OFQ (10 nmol/camundongo) e do UFP-112 (0,1 nmol/camundongo) no teste de retirada da cauda (referência Calò e outros, Br. J. Pharmacol., 125, 375-378, 1998). Os animais de controle receberam uma injeção i.c.v. de solução salina (2 µl/camundongo). Cada ponto representa a média ± s.e.m. de pelo menos 4 experimentos.

Figura 2: Duração dos efeitos de N/OFQ (10 nmol/camundongo) e UFP-112 (0,1 nmol/camundongo), administrados pela via intracerebroventricular (i.c.v.), na atividade locomotora espontânea em camundongos (referência, Rizzi e outros, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 363, 161-165, 2001). Os animais de controle receberam uma injeção

i.c.v. de solução salina (2 µl/camundongo). Cada ponto representa a média ± s.e.m. de pelo menos 4 experimentos.

Figura 3: Cinética de ação e reversibilidade de efeitos de concentrações equi-efetivas de N/OEQ e UFP-112 no canal deferente (*vas deferens*) de camundongo após estimulação elétrica. A contração do canal deferente (*vas deferens*), induzida por estimulação elétrica, é inibida na presença de UFP-112 ou N/OEQ.

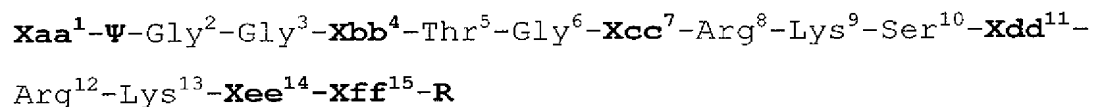
10 Descrição Detalhada da Invenção

Os termos usados no presente pedido de patente possuem significados conhecidos na técnica, como, por exemplo, conforme IUPHAR, no que diz respeito à Nomenclatura de Receptor e Classificação de Fármaco, *Pharm. Rev.* (2003), Volume 55, No 4, página 597, conforme aqui relatado:

Eficácia - um conceito que expressa o grau com que diferentes agonistas produzem variadas respostas, mesmo quando ocupam a mesma proporção de receptores.

20 Atividade farmacológica - uma expressão da atividade de um composto, definida em termos da concentração ou quantidade necessária para produzir um efeito definido. A atividade farmacológica é medida como pEC₅₀ para os agonistas e como pA₂ para os antagonistas.

25 Constituem objetivos da presente invenção os análogos de peptídeo N/OEQ, de fórmula geral (I):



onde

Xaa¹ é Phe ou N-benzil-glicina (N-phe); **Ψ** representa a ligação entre os primeiros dois resíduos aminoácidos, sendo escolhido dentre CO-NH, CH₂-NH e CH₂-O; **Xbb**⁴ é Phe ou (pX)Phe, onde "X" representa H, Cl, Br, I, F, NO₂, CN e "p" indica a posição para no anel de fenila de Phe; **Xcc**⁷ e **Xdd**¹¹ são escolhidos entre: Ala; ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); ácido 2-amino-2-etil-butírico (Deg); ácido 2-amino-2-propil-pentanóico (Dpg); (C_αCH₃)Leu; (C_αCH₃)Val; ácido 1-amino-ciclopropan-carboxílico (Ac₃C); ácido 1-amino-ciclopentan-carboxílico (Ac₅C) e ácido 1-amino-ciclohexano-carboxílico (Ac₆C); **Xee**¹⁴ e **Xff**¹⁵ são escolhidos entre Arg, Lys, Orn, omoArg, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiónico, ou Trp; **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂ ou Asn-Gln-OH ou o aminoácido Asn com um grupo terminal amida (-NH₂) ou um grupo terminal carboxílico (-OH) ou um grupo terminal amino (-NH₂) ou um grupo terminal hidroxila (-OH).

Além disso, a presente invenção inclui os sais farmacêuticamente aceitáveis desses compostos (I), particularmente, os sais de ácido orgânico e mineral, tais como, cloridratos, bromidratos, fosfatos, sulfatos, acetatos, succinatos, ascorbatos, tartaratos, gliconatos, benzoatos, maleatos, fumaratos e estearatos.

Os compostos de acordo com a presente invenção, que se enquadram dentro da fórmula (I), apresentam uma comprovada atividade farmacológica, de até 100 vezes maior que os ligandos de peptídeos conhecidos na técnica.

Portanto, é possível supor um efeito sinérgico de permutações, de acordo com a fórmula (I), para as posições 1, 4, 7, 11, 14, e 15 e para a ligação entre os primeiros dois resíduos aminoácidos. Uma maior atividade dos compostos de fórmula (I) e particularmente de compostos preferidos, preferivelmente, agonistas, mais preferivelmente, o composto de [(pF)Phe⁴, Aib⁷, Arg¹⁴, Lys¹⁵]-N/OFG-NH₂ é demonstrada com relação à afinidade, atividade farmacológica, resistência à protease, cinética de ação *in vitro*, e, acima de tudo, duração de sua ação *in vivo*.

Os compostos preferidos são os compostos de fórmula (I), em que Ψ é CO-NH ou CH₂-NH ou CH₂-O, **Xaa**¹ é Phe ou Nphe, **Xbb**⁴ é Phe ou (pX)Phe, onde "(pX)" é conforme definido acima, **Xcc**⁷ e **Xdd**¹¹ são conforme definido acima, **Xee**¹⁴ e **Xff**¹⁵ são Arg, Lys, Orn, como Arg, ou Trp; **R** é -NH₂ ou -OH ou Asn-NH₂ ou Asn-OH ou Asn-Gln-NH₂ ou Asn-Gln-OH.

Mais preferidos são aqueles compostos de fórmula (I), em que Ψ é CO-NH ou CH₂-NH ou CH₂-O; **Xaa**¹ é Phe ou Nphe; **Xbb**⁴ é Phe ou (pF)Phe ou (pNO₂)Phe; **Xcc**⁷ e **Xdd**¹¹ são Ala; 2-ácido amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); ácido 2-amino-2-etil-butírico (Deg); ácido 2-amino-2-propil-pentanóico (Dpg); (C α CH₃)Leu; (C α CH₃)Val; ácido 1-amino-ciclopropan-carboxílico (AC₃C); ácido 1-amino-ciclopentan-carboxílico (AC₅C) e ácido 1-amino-cicloexano-carboxílico (AC₆C); **Xee**¹⁴ e **Xff**¹⁵ são Arg ou Lys; **R** é Asn-Gln-NH₂ ou -NH₂.

Ainda mais preferidos são os análogos de peptídeo que apresentam a fórmula (I), na qual variáveis

resíduos possuem o significado mostrado na tabela seguinte:

	Xaa ¹	ψ	Xbb ⁴	Xcc ⁷	Xdd ¹¹	Xee ¹⁴	X ^{ff15}	R
1	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
2	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
3	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
4	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
5	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
6	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
7	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
8	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
9	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
10	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
11	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
12	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
13	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
14	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
15	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
16	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
17	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
18	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
19	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
20	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
21	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
22	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
23	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂

24	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
25	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
26	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
27	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
28	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
29	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
30	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
31	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
32	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
33	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
34	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
35	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
36	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
37	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
38	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
39	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
40	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
41	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
42	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
43	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
44	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
45	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
46	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
47	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
48	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
49	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
50	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
51	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂

52	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
53	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
54	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
55	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
56	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
57	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
58	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
59	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
60	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
61	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
62	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
63	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
64	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
65	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
66	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
67	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
68	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
69	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
70	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
71	Phe	CH ₂ -NH	(pNH ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
72	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
73	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
74	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
75	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
76	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
77	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
78	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
79	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂

80	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
----	-----	--------------------	------------------------	-----	-----	-----	-----	------------------

Dentre estes, ainda mais preferidos são os compostos em que Ψ é CO-NH ou CH₂-NH ou CH₂-O; **Xaa**¹ é Phe ou Nphe; **Xbb**⁴ é Phe ou (pF)Phe ou (pNO₂)Phe; **Xcc**⁷ e **xdd**¹¹ são Ala; ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); **Xee**¹⁴ é Arg; **Xff**¹⁵ é Lys; **R** é Asn-Gln-NH₂ ou -NH₂, representados pelas seguintes fórmulas:

- a) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- 10 b) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- c) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- d) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-15 Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- e) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- f) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- 20 g) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- h) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- i) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-25 Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- l) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

- m) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- n) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- 5 o) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- p) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- 10 aa) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- bb) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- cc) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- 15 dd) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- ee) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- 20 ff) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- gg) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- hh) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- 25 ii) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

- 11) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- mm) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- 5 nn) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-
Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- oo) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- pp) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
10 Lys-Ser-Aib-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂
- aaa) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-
Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- bbb) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-
15 Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- ccc) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- ddd) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- 20 eee) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-
Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- fff) H-Phe- Ψ (CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- ggg) H-Phe- Ψ (CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-
25 Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-Asn-Gln-NH₂
- hhh) H-Nphe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-
Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

iii) H-Phe-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

lll) H-Phe-Ψ(CH₂-NH)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

5 mmm) H-Phe-Ψ(CH₂-O)-Gly-Gly-(pF)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

nnn) H-Phe-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

10 ooo) H-Phe-Ψ(CH₂-NH)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂

ppp) H-Phe-Ψ(CH₂-O)-Gly-Gly-(pNO₂)Phe-Thr-Gly-Aib-Arg-Lys-Ser-Iva-Arg-Lys-Arg-Lys-NH₂.

Os peptídeos análogos, de acordo com a invenção, podem ser sintetizados através de diferentes técnicas conhecidas na literatura, por exemplo, Schroeder e outros, "The Peptides" volume 1, Academic Press, 1965; Bodanszky e outros, "Peptide Synthesis" Interscience Publisher, 1966; Barany & Merrifield, "The peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 2, Academic Press, 1980; E. Atheron e R.C. Sheppard, "Solid Phase Peptide Synthesis" IRL Press na Oxford University Press 1989; J. Jones, "The Chemical Synthesis of Peptides", Claredon Press, Oxford 1994. Essas técnicas incluem a síntese de peptídeo de fase sólida ou síntese de peptídeo de fase em solução, métodos sintéticos de química orgânica, ou qualquer combinação das técnicas mencionadas acima. A escolha do esquema de síntese, obviamente, irá depender da composição de um dado peptídeo. Preferivelmente, são empregados métodos

15

20

25

sintéticos que se baseiam em apropriadas combinações de técnicas de fase sólida e métodos clássicos de fase sólida, envolvendo baixos custos de produção, particularmente, em escala industrial. Em detalhes, os ditos métodos compreendem:

i) Síntese em solução de fragmentos de cadeia de peptídeo através do acoplamento seqüencial de aminoácidos protegidos por N, adequadamente ativados, a um aminoácido ou a uma cadeia de peptídeos protegida por C, com isolamento dos intermediários, subsequente desproteção seletiva dos terminais de N e C dos ditos fragmentos e seu repetido acoplamento até o desejado peptídeo ser obtido. Quando necessário, as cadeias laterais são desprotegidas.

ii) Síntese da fase sólida da cadeia de peptídeo, a partir da extremidade do terminal C, na direção da extremidade do terminal N, sobre um suporte polimérico insolúvel. O peptídeo é removido da resina mediante hidrólise com ácido fluorídrico anidro ou ácido trifluoroacético, com simultânea desproteção das cadeias laterais.

Ao final da síntese, os peptídeos podem ser purificados e isolados mediante tratamento com adequados solventes e através de técnicas cromatográficas, tais como, HPLC. Os análogos de peptídeo, de acordo com a presente invenção, atuam sobre o receptor NOP, como, (i) agonistas totais, quando possuem a estrutura $[Phe^1\Psi(CO-NH)Gly^2]$; ii) agonistas parciais, quando possuem a estrutura $[Phe^1\Psi(CH_2-NH)Gly^2]$ ou $[Phe^1\Psi(CH_2-O)Gly^2]$, e como

antagonistas puros, quando possuem a estrutura [Nphe¹Ψ(CO-NH)Gly²].

Além disso, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas contendo os análogos de peptídeo aqui descritos, possivelmente em combinação com veículos e excipientes farmacêuticamente aceitáveis. As composições da presente invenção podem ser administradas através da rota oral ou parenteral ou através das rotas respiratória, retal, espinhal, intratecal, intravesical ou tópica, na forma de preparações injetáveis, cápsulas, comprimidos, forma granulada, solução, suspensão, xarope, supositório, pulverização nasal, cremes, pomadas, géis, preparações de liberação controlada, ou outro tipos de preparações. Os princípios e os métodos para preparação das composições farmacêuticas são bem conhecidos para os especialistas versados na técnica e são descritos, por exemplo, na publicação "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18^a. Edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1990. As composições farmacêuticas, de acordo com a invenção, irão conter uma quantidade efetiva de peptídeos (ou de seus derivados), geralmente, variando entre 0,001 e 100 mg, preferivelmente, entre 0,01 e 10 mg. A dose diária irá variar, dependendo do tipo de patologia/disfunção, idade, sexo e peso do corpo do paciente, situação geral de saúde e outras variáveis, que precisam ser avaliadas com base em cada caso.

Considerando o perfil de atividade mostrado pelos peptídeos da invenção em testes biológicos, as

composições farmacêuticas contendo os ditos peptídeos podem ser usadas no tratamento de disfunções, condicionamentos doentios ou estados patológicos, compreendendo disfunções neurológicas e neuro-sensoriais.

5 É desejável se obter uma potente e prolongada ativação do receptor NOP para o tratamento de ansiedade, anorexia, hipertensão, taquicardia, distúrbios de retenção de água, hiponatremia, deficiência congestiva cardíaca, disfunções motoras do músculo liso nos tratos gastrintestinal,

10 respiratórios e geniturinários (especialmente incontinência urinária seguinte à bexiga neurogênica), estados inflamatórios ou analgesia periférica ou espinhal, particularmente, para o tratamento da dor crônica ou, mais ainda, no controle da tosse. Além disso,

15 será possível se usar os antagonistas para o tratamento de memória, humor, atividade locomotora (por exemplo, doença de Parkinson), distúrbios de ingestão de alimentos (por exemplo, bulimia) ou, de modo mais geral, para o tratamento de pacientes obesos. O alto peso molecular

20 desses compostos e a presença dentro dos mesmos de resíduos que podem ser positivamente introduzidos em pH fisiológico, tornam improvável que os mesmos possam cruzar a barreira do sangue cerebral. Os referidos compostos podem exercer efeitos centrais após a

25 administração local, muito embora eles demonstrem uma distribuição predominantemente periférica. Por exemplo, os compostos agonistas podem induzir analgesia no nível do sistema nervoso central, após administração intratecal

ou espinhal.

Parte Experimental

1. Síntese do Peptídeo

5 1.1 - Esquema Geral de Síntese

Os peptídeos da invenção foram preparados através de síntese de fase sólida, usando uma resina 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometilfenoxiacetamido-norleucil (Resina Rink-Amide MBHA). Os aminoácidos Fmoc (fluoremilmetoxicarbonil) foram condensados usando o composto de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio-hexafluorofosfato] (HATU) como reagente para ativação da função carboxílica. Os grupos Fmoc foram removidos mediante uso de piperidina a 20% em DMF (dimetilformamida) e a resina ligada ao peptídeo protegido foi tratada com o reagente K, a fim de se obter o peptídeo bruto. Os compostos contendo uma ligação de peptídeo modificado entre os primeiros dois resíduos aminoácidos [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly²] ou [Phe¹Ψ(CH₂-O)Gly²], foram obtidos através de condensação de Boc-Phe-CHO no peptídeo protegido (2-17) ou (2-16) ou (2-15), ligado à resina durante a última etapa da síntese, reduzindo, dessa forma, *in situ*, o derivado imino intermediário com NaBH₃CN ou condensando o fragmento Boc-[Phe¹Ψ(CH₂-O)Gly²]-OH (que foi obtido segundo os métodos relatados em literatura: Balboni e outros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1998**, pg 1645-1651) no peptídeo protegido (3-17) ou (3-16) ou (3-15), ligado à resina

durante a última etapa da síntese, usando HATU como agente de condensação.

O controle analítico de ambos os produtos, bruto e final, foi feito através de HPLC analítica, no Sistema Gold de Beckmann 168, usando uma coluna C-18 Alltech (150 x 4,6 mm, 5 μ m). Os compostos foram analisados usando um sistema de eluição binário composto do solvente A: 35 mM NaH₂PO₄ (pH 2,1) e solvente B: 59 mM NaH₂PO₄ (pH 2,1)-acetoneitrila (60:40 v/v), programando o gradiente conforme as propriedades físico-químicas dos compostos a serem analisados, em uma vazão de 1 mL/min e em um comprimento de onda de 220 nm. O peptídeo bruto foi depois purificado mediante uso do sistema HPLC Delta Prep 4000, preparatório da Water, usando uma coluna de empacotamento radial da Water, Delta-LC 40 mm (30 x 40 cm, C18, 300 A, 15 μ m), que foi eluída com a mesma fase móvel usada para HPLC analítica e com um gradiente programado de acordo com o perfil analítico dos produtos reacionais brutos. O peso molecular do composto final foi obtido mediante espectrometria de massa por eletro-pulverização, usando o instrumento de micromassa ZMD2000.

Para os intermediários dos mesmos peptídeos, uma análise espectroscópica por meio de ¹HNMR foi executada, usando um instrumento Bruker em 200MHz.

25 1.1 Procedimento

Os análogos dos peptídeos (b), (c) e (d) descritos acima foram preparados de acordo com os procedimentos descritos abaixo.

A resina Rink-Amide MBHA (0,65 mmol/g, 0,2 g) foi tratada com piperidina (20%) em DMF e condensada com Fmoc-Gln(Trt)-OH, ativando a função carboxílica com HATU. Os aminoácidos de Fmoc seguintes foram acoplados sequencialmente, de modo a alongar a cadeia do peptídeo: Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-(pF)Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Phe-OH. Todos os aminoácidos de Fmoc (4 equivalentes) foram acoplados à cadeia de alongamento de peptídeo usando HATU (4 equivalentes) e diisopropiletilamina (4 equivalentes) em DMF; a reação de acoplamento foi realizada em uma hora. A fim de otimizar o rendimento da síntese e tornar a purificação dos compostos mais fácil, um acoplamento duplo com um tempo de acilação de uma hora foi necessário para o resíduo de Aib. Foi usado piperidina (20%) em DMF para remover os grupos Fmoc em cada etapa. Após a desproteção do último grupo N^α-Fmoc, a resina de peptídeo foi lavada com metanol e seca sob vácuo para produzir a resina protegida [(pF)Phe⁴,Aib⁷,Arg¹⁴,Lys¹⁵]-N/OFQ(1-17)-Rink-Amide MBHA. Essa resina de peptídeo protegida foi tratada com o reagente K (TFA / H₂O / fenol / etanoditiol / tioanisol 82,5: 5: 5: 2,5: 5; v/v; 10 mL / 0,2 g resina) durante 1 hora à temperatura ambiente. Após filtração da resina exaurida, o solvente foi concentrado a vácuo e o resíduo foi moído em éter. O peptídeo bruto foi

purificado através de HPLC preparatória de fase reversa, sendo obtido um pó branco após liofilização.

A síntese do composto [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly², (pF)Phe⁴, Aib⁷, Arg¹⁴, Lys¹⁵]-N/OEQ-NH₂ (peptídeo c) foi feita a partir da resina intermediária de fórmula [(pF)Phe⁴, Aib⁷Arg¹⁴, Lys¹⁵]-N/OEQ-(2-17), sintetizada conforme descrito acima. Esse composto intermediário (0,2 g, 0,65 mmol/g, 0,13 mmol) foi colocado novamente em suspensão e expandido em metanol contendo 2 mL de ácido acético a 1% (volume/volume). Após 20 minutos, foi adicionada uma solução contendo Boc-Phe-CHO (0,065 g, 0,26 mmol) e NaBH₃CN (0,033 g, 0,52 mmol) solubilizada em metanol (0,8 mL) e a mistura reacional foi agitada por uma hora e meia. A resina foi depois lavada com metanol e tratada com o reagente K, conforme descrito acima. A síntese do composto [Phe¹Ψ(CH₂-O)Gly², (pF)Phe⁴, Aib⁷, Arg¹⁴, Lys¹⁵]-N/OEQ-NH₂ (peptídeo d), foi feita a partir da resina intermediária (pF)Phe⁴, Aib⁷Arg¹⁴, Lys¹⁵]-N/OEQ(3-17), sintetizada conforme descrito acima. Esse composto intermediário (0,2 g, 0,65 mmol/g, 0,13 mmol) foi acilado na última etapa com Boc-Phe[Ψ(CH₂-O)]Gly-OH (4 equivalentes, 0,16 g, 0,52 mmol), ativando a função carboxílica com HATU, sob as mesmas condições descritas para as etapas normais de acilação. Em seguida, a resina foi lavada com metanol e tratada com o reagente K, conforme descrito acima.

2. Testes Farmacológicos

2.1 Materiais e Métodos

Os compostos foram testados *in vitro* em membranas de oócitos de Hamster, expressando o receptor recombinante humano NOP (CHO_{hNOP}) (em experimentos de ligação do receptor e experimentos de estimulação de ligação de GTPyS) e no canal deferente (*vas deferens*) de camundongo após estimulação elétrica. As condições usadas para estudo dos efeitos dos compostos em experimentos de bioensaio do canal deferente de camundongo são descritas por Bigoni e outros, (*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **359**, 160-7, 1999), enquanto as condições usadas para estudo dos efeitos nas células CHO_{hNOP} são descritas por Mc Donald e outros, (*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **367**, 183-187, 2003). Em cada série de experimentos, a atividade dos novos compostos foi comparada com a do peptídeo natural N/OFQ.

2.2 Resultados.

Nos experimentos de ligação do receptor, todos os compostos testados provaram ser capazes de completamente deslocar o N/OFQ triciado do receptor recombinante humano NOP. Os compostos exibiram afinidades de receptor (pK_i) bastante diferentes, dependendo de diversas modificações químicas. Em geral, os compostos com estrutura Phe¹Ψ(CO-NH)Gly²] mostraram maior afinidade que os compostos tendo a estrutura [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly²] e uma afinidade extremamente maior que os compostos tendo a estrutura [Nphe¹Ψ(CO-NH)Gly²]. Além disso, os compostos tendo as modificações combinadas [(pF)Phe⁴, Aib⁷, Arg¹⁴, Lys¹⁵] mostraram afinidade maior que aqueles tendo modificações isoladas.

Nos testes funcionais envolvendo a estimulação da ligação de GTPγS e nos testes envolvendo a inibição da contração muscular induzida por estimulação elétrica do canal deferente (*vas deferens*) de camundongo, os compostos tendo a estrutura [Phe¹Ψ(CO-NH)Gly²] imitaram os efeitos do receptor N/OFQ e, em particular, induziram efeitos máximos similares, dessa forma, atuando como agonistas totais, enquanto os compostos tendo a estrutura [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly²] atuaram como agonistas parciais, uma vez que seus efeitos máximos foram inferiores aos dos compostos com N/OFQ. Pelo menos, os compostos tendo a estrutura [Nphe¹Ψ(CO-NH)Gly²] não produziram qualquer efeito per si, mas, atuaram como antagonistas competitivos do receptor N/OFQ.

Para simplificar, a Tabela 1 relata os resultados que foram obtidos com os compostos [(pF)Phe⁴,Aib⁷Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-112), [Phe¹Ψ(CH₂-NH)Gly², (pF)Phe⁴,Aib⁷Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-113), [Nphe¹,Aib⁷Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-111), e com o peptídeo de referência N/OFQ.

Tabela 1

Atividade Biológica de: [(pF)Phe⁴,Aib⁷,Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-112), [Phe¹ψ (CH₂-NH)Gly², (pF)Phe⁴,Aib⁷,Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-113), [Nphe¹,Aib⁷,Arg¹⁴,Lys¹⁵]N/OFQ-NH₂ (UFP-111), e do peptídeo de referência N/OFQ.

Membrana de células CHO _{hNOP}		Canal deferente (<i>vas deferens</i>) de camundongo	
Ligação do Receptor	Estimulação após a ligação de GTPγS		Inibição da contração muscular induzida por estimulação elétrica
	Agonista	Antagonista	
PK _i	pEC ₅₀	pA ₂	E _{max}
N/OFQ	9,50	ND	-84 ± 3% ND
UFP-112	10,55	ND	-85 ± 2% ND
UFP-113	10,26	ND	Efeitos variáveis de agonista 9,28
UFP-111	9,75	Inativo	Inativo 7,46

Os resultados representam a média de 4 - 6 determinações. ND: não determinado pelo fato do composto apresentar efeitos de agonista.

Conforme destacado na Tabela 1, o composto UFP-113 se comporta como um agonista parcial do receptor NOP, proporcionando efeitos máximos que são inferiores ao N/OFQ, ambos no ensaio de GTP γ S e no ensaio de inibição de contração induzido por estimulação elétrica do canal deferente (*vas deferens*) de camundongo. O composto de UFP-111 provou ser um puro e potente seletivo antagonista para o receptor NOP. A análise de Schild (executada em ambos os experimentos de GTP γ S e com o sistema de canal deferente indica que o composto se comporta como um antagonista competitivo do receptor NOP, com valores de atividade farmacológica (expressos como pA₂) de 8,68 e 7,46, respectivamente (ver a Tabela 1).

2.3. Seletividade do Composto UFP-112

Os efeitos do composto UFP-112 são mediados pela ativação do receptor NOP, como mostrado pelo fato de que a ação desse peptídeo no canal deferente (*vas deferens*) não foi modificada na presença de naloxona (um antagonista não-seletivo de receptores opióides clássicos, mas, não do receptor NOP) mas, foi proporcionada como sendo efetivamente antagonizada pelo composto UFP-101, que é um antagonista seletivo do receptor NOP ([Nphe1,Arg14,Lys15]N/OFQ-NH₂, Calò e outros, *Br. J. Pharmacol.*, 136, 303-311, 2002). O composto UFP-101 usado na competição com o composto UFP-112, mostrou um valor de atividade farmacológica (pA₂ 6,81), similar ao obtido quando tal composto é usado na competição com o agonista endógeno N/OFQ (pA₂ 6,91). Isso mostra que as três moléculas (N/OFQ, UFP-112 e UFP-101) interagem com o mesmo receptor: o receptor NOP. Isso é ainda mostrado pelos resultados obtidos

com tecidos dos camundongos abatidos (Ref. Nishi, M. e outros, "Unrestrained nociceptive response and dysregulation of hearing ability in mice lacking the nociceptin/orphaninFQ receptor, *Embo J.* 16 (8): 1858-64, 1997) para o gene do receptor NOP (NOP^{-/-}) (ver a Tabela 2).

Tabela 2 - Efeitos do agonista N/OFQ e UFP-112 e do agonista DOP, D-Pen²,D-Pen⁵-encefalin (DPDPE), no canal deferente (*vas deferens*) de camundongos tipo selvagem (NOP^{+/+}) e camundongos abatidos para o receptor NOP (NOP^{-/-}).

Composto	NOP ^{+/+}		NOP ^{-/-}	
	pEC ₅₀	E _{max}	pEC ₅₀	E _{max}
N/OFQ	7,47	84±4%	< 6	-
UFP-112	8,94	93±3%	< 6	-
DPDPE	8,40	93±3%	8,20	91±5%

O efeito inibitório sobre a contração induzida por estimulação elétrica, proporcionado pelo composto UFP-112 (similar ao encontrado com N/OFQ) desapareceu no canal deferente (*vas deferens*), isolado de camundongos NOP^{-/-}, confirmando que as ações biológicas do UFP-112 são devido apenas à interação com o receptor NOP.

O composto [D-Pen²,D-Pen⁵]-Encefalin, DPDPE (Ref. *Life Sci.* 1983;33 Suppl. 1:447-50), um agonista seletivo de DOP, foi usado como controle positivo. Esse controle mostra

quais são os tecidos derivados do receptor NOP de camundongos abatidos, que normalmente respondem aos estímulos inibitórios que não usam o receptor NOP.

2.4 Testes Farmacológicos sobre a Seletividade dos Compostos de acordo com a Invenção

Os compostos foram testados *in vitro* em membranas de oócitos de Hamster (CHO) que expressam o receptor recombinante humano NOP (CHO_{hNOP}), como descrito no parágrafo 2.1, de acordo com Mc Donald e outros, (*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **367**, 183-187, 2003).

Os estudos sobre a seletividade desses compostos para o receptor NOP foram executados através de estudos de ligação do receptor de células CHO transfectadas com receptores opióides recombinantes humanos, do tipo μ (MOP), δ (DOP) e κ (KOP), usando o mesmo método utilizado para CHO_{hNOP}. Os estudos de seletividade foram realizados mediante experimentos de competição, de acordo com os métodos descritos por Mc Donald e outros, (*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **367**, 183-187, 2003). Para medir o pK_i para o N/OFQ, foi usado N/OFQ triciado como radioligando, enquanto [³H]-Diprenorfina foi usada para os receptores opióides clássicos. A atividade dos novos compostos foi comparada com a atividade do peptídeo natural N/OFQ.

Nos experimentos de ligação de receptor, realizados em membranas de células de CHO transfectadas, os compostos de UFP-111, UFP-112 e UFP-113 mostraram uma seletividade mais alta (>100 vezes) para o receptor NOP, comparada aos receptores MOP, KOP e DOP (ver a Tabela 3).

Tabela 3: Afinidade (pK_i) dos compostos UFP-112, UFP-113 e UFP-111 para os receptores NOP, MOP, DOP e KOP, em células transfectadas de CHO (Ref. Mc Donald e outros (Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., **367**, 183-187, 2003)).

Receptores (ligandos padrão usados por receptor)	pK_i			
	NOP (N/OFQ) ¹	MOP (DAMGO) ^{2,3}	DOP (Naltrindol) ³	KOP (Nor-BNI) ³
Ligandos padrão	9,50	8,43	9,97	9,90
UFP-112	10,55	7,13	6,37	8,36
UFP-113	10,26	6,45	5,69	7,55
UFP-111	7,75	<5,0	<5,0	6,17

5 Os dados representam a média de 4 experimentos.

Nota 1 - O ligando triciado é [³H]N/OFQ;

Nota 2 - DAMGO significa: [D-Ala(2),N-MePhe(4),Gly-ol(5)]-encefalin

Nota 3 - O ligando triciado usado é [³H]-Diprenorfina

10 3. Estudos *in vivo* sobre a Eficácia do Composto Agonista Total UFP-112

O composto UFP-112, que é um agonista total, foi testado *in vivo* em camundongos, em diferentes ensaios:

1) Ensaio de retirada da cauda, de acordo com protocolos
 15 experimentais descritos por Calò e outros, (Br. J. Pharmacol., 125, 373-378, 1998) e Rizzi e outros (Clin. Pharmacol., 18, 56, 2004);

- 2) Medição da ingestão de alimentos em animais alimentados, conforme descrito por Rizzi e outros (National Congress of the Italian Society of Neuroscience and joint Italian-Swedish Neuroscience Meetings, Ischia (Napoli), 1-4 Outubro de 2005);
- 5 3) Ensaio para medição da atividade locomotora espontânea, conforme descrito por Rizzi e outros, (*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 363, 161-165, 2001.

Em cada ensaio, as atividades de UFP-112 e N/OFQ foram medidas como doses igualmente efetivas. Como o composto UFP-112 mostra uma atividade farmacológica cerca de 100 vezes maior, o peptídeo UFP-112 foi usado em doses compreendendo entre 0,001 e 0,1 nmol e o N/OFQ foi usado em doses compreendendo entre 0,1 e 10 nmol.

No teste analgesiométrico de retirada de cauda de camundongos, o UFP-112 em doses igualmente efetivas imitou os efeitos do ligando natural N/OFQ, embora tenha mostrado sua ação por um período mais longo (> 120 minutos).

O composto UFP-112, na faixa de dosagem entre 0,001-0,1 nmol, induz efeitos pró-nociceptivos se injetado pela via intracerebroventricular (i.c.v.), enquanto proporcionou efeitos anti-nociceptivos quando foi administrado pela via intratecal (i.t.) (ver a Figura 1). Os ditos efeitos (similares aos encontrados com o N/OFQ) são mediados pela ativação do receptor NOP, pelo fato de estarem ausentes nos camundongos NOP^{-/-}.

Os compostos de N/OFQ e UFP-112 em doses igualmente efetivas foram examinados no teste de ingestão de alimentos por camundongos alimentados. Ambos os compostos induziram um

significativo aumento da ingestão de alimentos e, também, nesses ensaios, o composto de UFP-112 provou ser 100 vezes mais potente que o N/OFQ. Nesse teste, os efeitos hiperfágicos do N/OFQ e UFP-112 são exclusivamente devido à ativação do receptor NOP, pelo fato de que tais efeitos estavam presentes nos camundongos NOP^{+/+}, mas, ausentes em camundongos NOP^{-/-}.

A fim de investigar a duração da ação do UFP-112 *in vivo*, foram realizados experimentos em camundongos que compararam a duração (de 5:30 da tarde às 7:30 da manhã) do efeito de doses iguais efetivas do N/OFQ (10 nmol) e UFP-112 (0,1 nmol), ambos administrados pela via i.c.v., sobre a atividade locomotora espontânea. Ambos os peptídeos inibiram a atividade locomotora, mas o efeito do N/OFQ acabou 60 minutos após a injeção pela via i.c.v., enquanto o efeito induzido pelo UFP-112 acabou após cerca de 6 horas (ver a Figura 2).

4. Estabilidade Metabólica do N/OFQ e dos novos Derivados UFP-111, UFP-112 e UFP-113 em Homogeneizados de Cérebro e no Plasma

Amostras de plasma e tecido cerebral foram obtidas de camundongos machos do tipo Suíço (Morini, Reggio Emilia, Itália, 25-30 g). O animal, sacrificado por anestesia de éter, foi submetido à perfusão com uma solução de heparina fisiológica injetada através de uma agulha colocada no ventrículo esquerdo. O sangue foi depois retirado e centrifugado a 14000 xg por 2 minutos à temperatura ambiente. Após a separação do grânulo, o plasma foi tomado em fração e armazenado à temperatura de -80°C. Após a retirada do sangue,

o animal foi submetido ainda à perfusão com uma solução fisiológica por 2 minutos, antes da remoção do cérebro. O tecido cerebral foi homogeneizado em 5 volumes (peso/volume) de Tris/HCl (50 mM, pH 7,4, 0°C) em um dispositivo Ultra-Turrax (Janke Kunkel, Staufen, FRG), 3 vezes por 15 segundos cada. O sobrenadante obtido por centrifugação (3000 xg por 15 minutos à temperatura de 4°C) foi decantado e depois armazenado à temperatura de -80°C.

O teor de proteína das preparações, determinado pelo método Bradford, conforme descrito em *Anal. Biochem.*, 72, 248-254, 1976, foi de aproximadamente 8 µg/µL para o homogeneizado cerebral e de 17 µg/µL para o plasma.

Uma fração de 100 µL de solução de cada peptídeo (3 mg/500 µL Tris) foi incubada (em uma concentração final de 6 µg/µL) com o homogeneizado do cérebro ou plasma (450 µL) em um volume total de 1 mL, contendo um tampão de Tris/HCl 50 mM, pH 7,4. A incubação das frações foi realizada à temperatura de 37°C durante diversos períodos, até 240 minutos. Em diferentes tempos de incubação, uma fração da solução (100 µL) foi removida e a decomposição foi bloqueada mediante adição de uma solução de TFA 4,5% (200 µL). Após centrifugação (3000 rpm por 15 minutos), uma fração (100 µL) de sobrenadante foi injetada em uma coluna de RP-HPLC. A análise de HPLC foi realizada em uma coluna Kromasil 100-5C18 (4,6 x 250 mm), usando um sistema de cromatografia Beckman System Gold, dotado de um detetor de UV de comprimento de onda variável.

As condições experimentais para eluição incluíram uma análise de gradiente com água (solvente A) e acetonitrila (solvente B), ambos contendo TFA 0,1%, em uma vazão de 0,7

mL/min. O protocolo seguinte foi usado para análise de gradiente, selecionado com base nas características físico-químicas do analisado: gradiente linear de 5% a 40% de B em 20 minutos; gradiente linear de 40% a 40% de B em 5 minutos; 5 gradiente linear de 60% a 5% de B em 5 minutos. O eluato foi monitorado em 220 nm. O tempo de meia vida ($T_{1/2}$) foi obtido mediante regressão linear através do método dos mínimos quadrados, diagramando as áreas de pico de cada derivado em função dos tempos de incubação, usando pelo menos cinco pontos 10 para cada análise.

Os dados são mostrados na Tabela 3, como média \pm desvio padrão e são obtidos a partir de pelo menos 3 experimentos separados.

15 Tabela 3: $T_{1/2}$ (min) do composto N/OFQ e derivados, em plasma e tecido cerebral de camundongo.

	Plasma	Cérebro
N/OFQ	64 \pm 1	3,2 \pm 1,8
UFP-111	137 \pm 4	11,0 \pm 1,9
UFP-112	167 \pm 9	11,3 \pm 1,4
UFP-113	110 \pm 10	12,3 \pm 0,8

O composto de N/OFQ mostrou tempos de meia vida no plasma de cerca de 1 hora, que são bastante diferentes se 20 comparados aos tempos obtidos com o homogeneizado cerebral, que foram de cerca de 3 minutos. Todos os peptídeos estudados, de acordo com a invenção, exibiram tempos de meia vida

significativamente mais altos em relação ao peptídeo natural. Em particular, o $T_{1/2}$ do plasma com relação aos compostos UFP-111 e UFP-113 é cerca de duas vezes tão grande quanto o do composto N/OFQ, enquanto o $T_{1/2}$ do composto UFP-112 é quase três
5 vezes maior que o do N/OFQ.

Os tempos de meia vida maiores exibidos pelos derivados, comparados ao N/OFQ, foram mais pronunciados no homogeneizado cerebral que no plasma. De fato, o $T_{1/2}$ de todos os derivados foi mais de três vezes maior que o valor mostrado
10 pelo composto de N/OFQ (3 minutos) no tecido cerebral.

Esses dados mostram que as modificações químicas das seqüências de UFP-111, 112 e 113 aumentou sua atividade farmacológica como agonistas ou antagonistas, comparado ao N/OFQ; tais modificações modulam a sua eficácia no receptor
15 NOP e determinam uma importante redução da susceptibilidade à decomposição pelas peptidases presentes no plasma e no tecido cerebral. Essa importante característica, certamente, é crucial para prolongar a ação dessas moléculas *in vivo*, como foi bem documentado para o UFP-112 na série de experimentos
20 resumidos em 3 seções (pesquisas *in vivo*).

5. Cinética dos Efeitos Inibitórios do UFP-112 no Canal Deferente (*vas deferens*) de Camundongo

No canal deferente eletricamente estimulado de
25 camundongo, a cinética de ação do UFP-112 e a reversibilidade dos efeitos após a lavagem foram muito mais lentas do que com o N/OFQ (ver a Figura 3). Isso foi demonstrado pelo efeito inibitório sobre a contração induzida pela estimulação

elétrica no canal deferente. Junto com os dados de estabilidade metabólica, isso poderia explicar a maior ação *in vivo* do UFP-112, comparado ao ligando endógeno N/OFQ.

5 6. Atividade Biológica de alguns Compostos de Fórmula (I), no Canal Deferente de Camundongo, após Estimulação Elétrica

A Tabela 4 resume os resultados obtidos no canal deferente (*vas deferens*) de camundongo após estimulação elétrica, na presença de uma série de compostos de fórmula
10 (I), portando diferentes modificações químicas nas posições 7 a 11 do modelo agonista N/OFQ-NH₂. Esses dados mostram que diferentes substituições aminoacídicas não modificam a eficácia dos compostos que atuam como agonistas totais, mas, em alguns casos (por exemplo, [Ac₅C¹¹]N/OFQ-NH₂ e [D/L-
15 Iva¹¹]N/OFQ-NH₂), aumentam a atividade farmacológica, comparado à seqüência de referência. Deve ser observado que o aumento na atividade farmacológica, obtido como resultado dessas modificações individuais (2 vezes, comparado à seqüência de referência), é menor que o aumento da atividade farmacológica
20 obtido como resultado da modificação combinada em diferentes posições, como no caso do composto UFP-112 (Tabela 1), cuja atividade farmacológica aumentou mais de 100 vezes.

Tabela 4: Atividade Farmacológica, medida no canal deferente
25 eletricamente estimulado de camundongo, de uma série de compostos de fórmula geral (I), obtidos com diversas modificações químicas nas posições 7 a 11.

Composto	pEC ₅₀ (CL 95%)	E _{max}
N/OFQ-NH ₂	7,80 (7,74-7,86)	93 ± 2%
[Ac ₃ c ⁷]N/OFQ-NH ₂	7,08 (6,82-7,34)	98 ± 1%
[Ac ₅ c ⁷]N/OFQ-NH ₂	7,60 (7,40-7,80)	98 ± 1%
[Ac ₆ c ⁷]N/OFQ-NH ₂	7,20 (6,86-7,54)	87 ± 1%
[(αMe)D/L-Val ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 1)	7,26 (7,00-7,52)	88 ± 1%
[(αMe)D/L-Val ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 2)	7,56 (7,34-7,78)	95 ± 1%
[(αMe)D/L-Leu ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 1)	7,33 (7,04-7,62)	84 ± 1%
[(αMe)D/L-Leu ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 2)	7,12 (7,02-7,22)	95 ± 2%
[Iva ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 1)	7,83 (7,74-7,92)	91 ± 4%
[Iva ⁷]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 2)	7,62 (7,32-7,92)	88 ± 3%
[Deg ⁷]N/OFQ-NH ₂	7,91 (7,53-8,27)	89 ± 2%
[Dpg ⁷]N/OFQ-NH ₂	7,90 (7,71-8,11)	91 ± 4%
[Ac ₃ c ¹¹]N/OFQ-NH ₂	7,78 (7,62-7,94)	91 ± 4%
[Ac ₅ c ¹¹]N/OFQ-NH ₂	8,08 (7,93-8,23)	89 ± 4%
[Ac ₆ c ¹¹]N/OFQ-NH ₂	7,79 (7,53-8,05)	89 ± 4%
[(αMe)D/L-Val ¹¹]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 1)	7,71 (7,37-8,05)	93 ± 2%
[(αMe)D/L-Val ¹¹]N/OFQ-NH ₂ (diastereômero 2)	7,83 (7,67-7,99)	86 ± 4%
[(αMe)D/L-Leu ¹¹]N/OFQ-NH ₂	7,87 (7,67-8,07)	91 ± 4%
[D/L-Iva ¹¹]N/OFQ-NH ₂	8,12 (7,78-8,46)	90 ± 4%
[Deg ¹¹]N/OFQ-NH ₂	7,75 (7,43-7,89)	87 ± 4%
[Dpg ¹¹]N/OFQ-NH ₂	7,53 (7,17-8,04)	86 ± 3%

Seq. List. 567.94 (Port)
LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

10/11/15

<110> UFPEPTIDES S.r.l.

<120> AGONISTAS E ANTAGONISTAS TOTAIS E PARCIAIS ALTAMENTE POTENTES DO RECEPTOR
FQ DE NOCICEPTINA/ORFANINA

<130> 6898 PTWO

<140> PCT/EP2006/050958
<141> 2006-02-15

<150> FE2005A000003
<151> 2005-02-15

<160> 102

<170> Versão PatentIn 3.3

<210> 1
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 1

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 2

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
Página 1

10/11/15

1 5 15

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 3

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 4

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

199
MMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 5

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 6

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 7

130
NW

Seq. List. 567.94 (Port)

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH₂-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 8

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 9

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 10
<211> 17
<212> PRT

1-7
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 10

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Aib

<400> 11

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

438
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 12

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 13

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

133
MMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 14

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 15

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)

136
MS

Seq. List. 567.94 (Port)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 16

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<400> 17

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<400> 18

18/11/2015

Seq. List. 567.94 (Port)

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 19

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 20

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

13/10
MMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 21

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 22

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

BF
MS

Seq. List. 567.94 (Port)

<400> 23

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH₂-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 24

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 25

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

BA
Nuss

Seq. List. 567.94 (Port)

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 26

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 27

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 28
<211> 17
<212> PRT

138
mls

Seq. List. 567.94 (Port)

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 28

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 29

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

460
MMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 30

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de Peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 31

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

16/11/2015

Seq. List. 567.94 (Port)

<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 32

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 33
Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

Handwritten signature or initials in the top right corner.

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 34

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 35
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 35

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

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

143
ms

Seq. List. 567.94 (Port)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 36

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 37

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>

Alc
Lys
Phe

Seq. List. 567.94 (Port)

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 38

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 39

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é fluorada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

115
115

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 40

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 41
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 41

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 42

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

11/10/2010

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 43

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 44

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>

11/28/15

Seq. List. 567.94 (Port)

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 45

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 46

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<400> 47

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 48
<211> 15
<212> PRT

11/09
11/10

Seq. List. 567.94 (Port)

<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 50

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 51

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

KTO
JMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 52

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 53

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

141
Mm

Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Xaa = Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 54

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Aib

<400> 55

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>

148
MMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 56

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 57

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 58

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 59
<211> 17
<212> PRT

158
Mus

Seq. List. 567.94 (Port)

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<400> 59

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Isovalina

<400> 60

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>

<221> MOD_RES

14/10/20

Seq. List. 567.94 (Port)

<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 61

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 62

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 63

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

136
JMS

Seq. List. 567.94 (Port)

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 64

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 65

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>

10/10
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 66

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Aib

<400> 67

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

150
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 68

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 69
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 69

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 70
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

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

AP
MS

Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 70

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 71
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 71

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>

1/10
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Aib

<400> 72

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 73

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

160
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 74

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 75
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 75

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES

16/1/2015

Seq. List. 567.94 (Port)

<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 76

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 77
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 77

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 78
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

162
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<400> 78

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 79
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina

<400> 79

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref: Tabela às páginas 5-8 e na reivindicação 3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é nitrada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

1/23
MMA

Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Xaa = Isovalina

<400> 80

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

<210> 81
<211> 17
<212> PRT
<213> Desconhecido

<220>
<223> Referência (Natural) heptadecapeptídeo de N/OFQ

<400> 81

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Caracterizado em Patente como UFP-101, ref. Calò et al. Br . J.
Pharmacol. 136, 303-311, 2002

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<400> 82

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Ala Arg Lys Arg Lys Asn Gln
1 5 10 15

<210> 83
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 1-amino-ciclopropan-carboxílico

<400> 83

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

164
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 1-amino-ciclopentan-carboxílico

<400> 84

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 1-amino-cicloexano-carboxílico

<400> 85

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Metilação no carbono alfa (D/L)

<400> 86

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Val Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)

16/5
ms

Seg. List. 567.94 (Port)

<223> Metilação no carbono alfa (D/L)

<400> 87

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Leu Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Isovalina (D/L)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Isovalina (D/L)

<400> 88

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 2-amino-2-etil-butírico

<400> 89

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = ácido 2-amino-2-propil-pentanóico

<400> 90

166
MA

Seq. List. 567.94 (Port)

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Ala Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = ácido 1-Amino-ciclopropan-carboxílico

<400> 91

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 92
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = ácido 1-Amino-ciclopentan-carboxílico

<400> 92

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = ácido 1-Amino cicloexano-carboxílico

<400> 93

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 94
<211> 17
<212> PRT

168
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Metilação no carbono alfa [D/L]

<400> 94

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Val Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Metilação no carbono alfa [D/L]

<400> 95

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Leu Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Isovalina [D/L]

<400> 96

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES

158
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<222> (11)..(11)
<223> Xaa = ácido 2-amino-2-etil butírico

<400> 97

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 98
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. Tabela 4 e Exemplo 6

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = ácido 2-amino-2-propil-pentanóico

<400> 98

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Ala Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Leu Ala Asn Gln
1 5 10 15

<210> 99
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Ref. páginas 3 e 4

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Phe ou N-Benzil-glicina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo normal, -CO-NH- OR; ligação de peptídeo reduzida,
-CH2-NH- ou
Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é hidrogenada ou clorada ou
fluorada ou bromada ou iodada ou nitrada ou cianada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Ala ou Aib ou Iva ou Deg ou Dpg ou (C[alfa]-CH3)Leu ou
(C[alfa]-CH3)Val ou Ac3c ou Ac5c ou Ac6c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ala ou Aib ou Iva ou Deg ou Dpg ou (C[alfa]-CH3 Leu) ou
(C[alfa]-CH3) val ou Ac3c ou Ac5c ou Ac6c

169
MS

Seq. List. 567.94 (Port)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = Arg ou Lys ou Orn ou omo-arginina ou ácido diaminobutírico ou ácido diaminopropiônico ou Trp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = Arg ou Lys ou Orn ou omo-arginina ou ácido diaminobutírico ou ácido diaminopropiônico ou Trp; todos eles seguidos de Asn-Gln ou Asn-Gln com grupo terminal OH, ou Asn com grupo terminal OH ou Asn com grupo terminal OH ou grupo terminal amida

<400> 99

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 100
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> o fundamento pode ser encontrado nas páginas 3-4

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Phe ou N-Benzil-glicina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo normal, -CO-NH- ou Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH- ou Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é hidrogenada ou clorada ou fluorada ou bromada ou iodada ou nitrada ou cianada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib ou Iva ou Deg ou Dpg ou (C[alfa]-CH3) Leu ou (C[alfa]-CH3) Val ou Ac3c ou Ac5c ou Ac6c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ala ou Aib ou Iva ou Deg ou Dpg ou (C[alfa]-CH3) Leu ou (C[alfa]-CH3) Val ou Ac3c ou Ac5c ou Ac6c

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = Arg ou Lys ou Orn ou omo-arginina ou ácido diaminobutírico ou ácido diaminopropiônico ou Trp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)

120
ms

Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Xaa = Arg ou Lys ou Orn ou omo-arginina ou ácido diaminobutírico ou ácido diaminopropiônico ou Trp; todos eles seguidos de Asn-Gln ou Asn-Gln com grupo terminal OH, ou Asn com grupo terminal OH ou Asn com grupo terminal OH ou grupo terminal amida

<400> 100

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 101
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> O fundamento pode ser encontrado nas páginas 3, 4 e 11

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(2)
<223> Ligação de peptídeo normal, -CO-NH- ou Ligação de peptídeo reduzida, -CH2-NH- ou Ligação de éster de peptídeo, -CH2-O-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Posição "para" do anel de fenil é hidrogenada ou clorada ou fluorada ou bromada ou iodada ou nitrada ou cianada

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Aib ou Ac5c ou Iva

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ala ou Aib ou Ac5c ou Iva

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa = Lys-Asn-Gln ou Lys-Asn ou Lys

<400> 101

Phe Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Xaa
1 5 10 15

<210> 102
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> o fundamento pode ser encontrado nas páginas 3, 4 e 11

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



Seq. List. 567.94 (Port)

<223> Xaa = N-Benzil-glicina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Aib ou Isovalina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Ala ou Aib ou Isovalina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

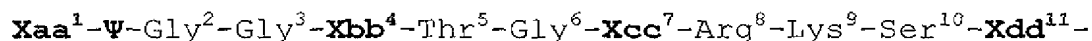
<223> Xaa = Lys-Asn-Gln ou Lys

<400> 102

Xaa Gly Gly Phe Thr Gly Xaa Arg Lys Ser Xaa Arg Lys Arg Xaa
1 5 10 15

REIVINDICAÇÕES

1. Peptídeo, apresentando a fórmula geral (I):



5 Arg¹²-Lys¹³-Xee¹⁴-Xff¹⁵-R,

caracterizado pelo fato de que:

- **Xaa**¹ é escolhido do grupo que consiste de Phe ou N-benzil-glicina (Nphe);

10 - **Ψ** representa a ligação entre os primeiros dois resíduos aminoácidos, sendo escolhido do grupo que consiste de CO-NH, CH₂-NH e CH₂-O;

- **Xbb**⁴ é Phe ou (pX)Phe, onde "X" é escolhido do grupo que consiste de H, Cl, Br, I, F, NO₂, CN e "p" indica a posição para no anel de fenila de Phe;

15 - **Xcc**⁷ é escolhido do grupo que consiste de ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); ácido 2-amino-2-etil-butírico (Deg); ácido 2-amino-2-propil-pentanóico (Dpg); (C_αCH₃) Leu; (C_αCH₃) Val; ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (Ac₃c); ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (Ac₅c) e ácido 1-amino-cicloexano-carboxílico (Ac₆c);

20 - **Xdd**¹¹ é escolhido do grupo que consiste de Ala; ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); ácido 2-amino-2-etil-butírico (Deg); ácido 2-amino-2-propil-pentanóico (Dpg); (C_αCH₃)Leu; (C_αCH₃)Val; ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (Ac₃c); ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (Ac₅c) e ácido 1-amino-cicloexano-carboxílico (Ac₆c);

- Xee^{14} e Xff^{15} são escolhidos do grupo que consiste de Arg, Lys, Orn, omoArg, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiônico e Trp;

- **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂ ou Asn-Gln-OH ou o aminoácido Asn com um grupo terminal amida (-NH₂) ou um grupo terminal carboxílico (-OH) ou um grupo terminal amino (-NH₂) ou um grupo terminal hidroxila (-OH);
5 e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1,
10 **caracterizado** pelo fato de que o dito peptídeo é selecionado do grupo que consiste de:

	Xaa^1	Ψ	Xbb^4	Xcc^7	Xdd^{11}	Xee^{14}	Xff^{15}	R
1	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
2	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
3	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
4	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
5	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
6	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
7	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
8	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
9	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
10	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
11	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
12	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
13	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
14	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
15	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
16	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂

17	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
18	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
19	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
20	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
21	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
22	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
23	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
24	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
25	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
26	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
27	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
28	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
29	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
30	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
31	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
32	Phe	CH ₂ -O	(pF)Pe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
33	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
34	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
35	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
36	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
37	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
38	Phe	CO-NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
39	Phe	CH ₂ -NH	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
40	Phe	CH ₂ -O	(pF)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
41	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
42	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
43	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
44	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂

45	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
46	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
47	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
48	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
49	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
50	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
51	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
52	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
53	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
54	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
55	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
56	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
57	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
58	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
59	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
60	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
61	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
62	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
63	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
64	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Ala	Arg	Lys	-NH ₂
65	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
66	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
67	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
68	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
69	Nphe	CO-NH	Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
70	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
71	Phe	CH ₂ -NH	(pNH ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂
72	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Iva	Aib	Arg	Lys	-NH ₂

73	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
74	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
75	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
76	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	Asn-Gln-NH ₂
77	Nphe	CO-NH	Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
78	Phe	CO-NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
79	Phe	CH ₂ -NH	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂
80	Phe	CH ₂ -O	(pNO ₂)Phe	Aib	Iva	Arg	Lys	-NH ₂

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

3. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que:

- **Xaa¹** é Phe;

- **Xbb⁴** é (pX)Phe, onde "X" é escolhido do grupo que consiste de H, F e NO₂ e "p" indica a posição para no anel de fenila de Phe;

- **Xcc⁷** é escolhido do grupo que consiste de ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib), ácido 1-amino-ciclopentano-caboxílico (Ac₅c) e ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva);

- **Xdd¹¹** é escolhido do grupo que consiste de Ala; ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); ácido 1-amino-ciclopentano-caboxílico (Ac₅c), ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva);

- **Xee¹⁴** é Arg;

- **Xff¹⁵** é Lys; e

- **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂ ou Asn-NH₂ ou o grupo amino (-NH₂);

e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 3,

caracterizado pelo fato de que ψ é CO-NH; "X" é F; **Xcc⁷** é o

ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib) e **Xdd¹¹** é Ala e **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

5 **5** **caracterizado** pelo fato de que ψ é CH₂-NH; "X" é F; **Xcc⁷** é o ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib) e **Xdd¹¹** é Ala e **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

10 **6** **caracterizado** pelo fato de que:

- **Xaa¹** é N-benzil-glicina (Nphe);
 - ψ é CO-NH;
 - **Xbb⁴** é Phe;
 - **Xcc⁷** é escolhido do grupo que consiste do ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib) ou ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva);
 - **Xdd¹¹** é escolhido do grupo que consiste de Ala ou ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib) ou ácido 2-amino-2-metil-butírico (Iva); e
 - 20 - **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂ ou o grupo amino (-NH₂);
- e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

7. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que **Xcc⁷** é o ácido 2-amino-2-metil-propiónico (Aib); **Xdd¹¹** é Ala e **R** representa o dipeptídeo Asn-Gln-NH₂; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

8. Composições, **caracterizadas** pelo fato de compreenderem os peptídeos de acordo com as reivindicações 1-7.

5 9. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender como princípio ativo os peptídeos de acordo com as reivindicações 1-7, combinados com veículos e/ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

10 10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que a dita composição é administrada através das rotas oral, tópica, respiratória, retal, intraspinal, intratecal, intravesical ou parenteral.

15 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que a administração é feita através das rotas intratecal e parenteral.

20 12. Uso de um peptídeo, de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso é destinado à preparação de um medicamento a ser usado para o tratamento ou prevenção de disfunções neurológicas e neuro-sensoriais.

25 13. Uso de um peptídeo, de acordo com as reivindicações 3-5, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso se destina à preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de hipertensão, taquicardia, distúrbios de retenção de água, hiponatremia, deficiência cardíaca, disfunção de motilidade do músculo liso nos tratos gastrintestinal, respiratório e geniturinário,

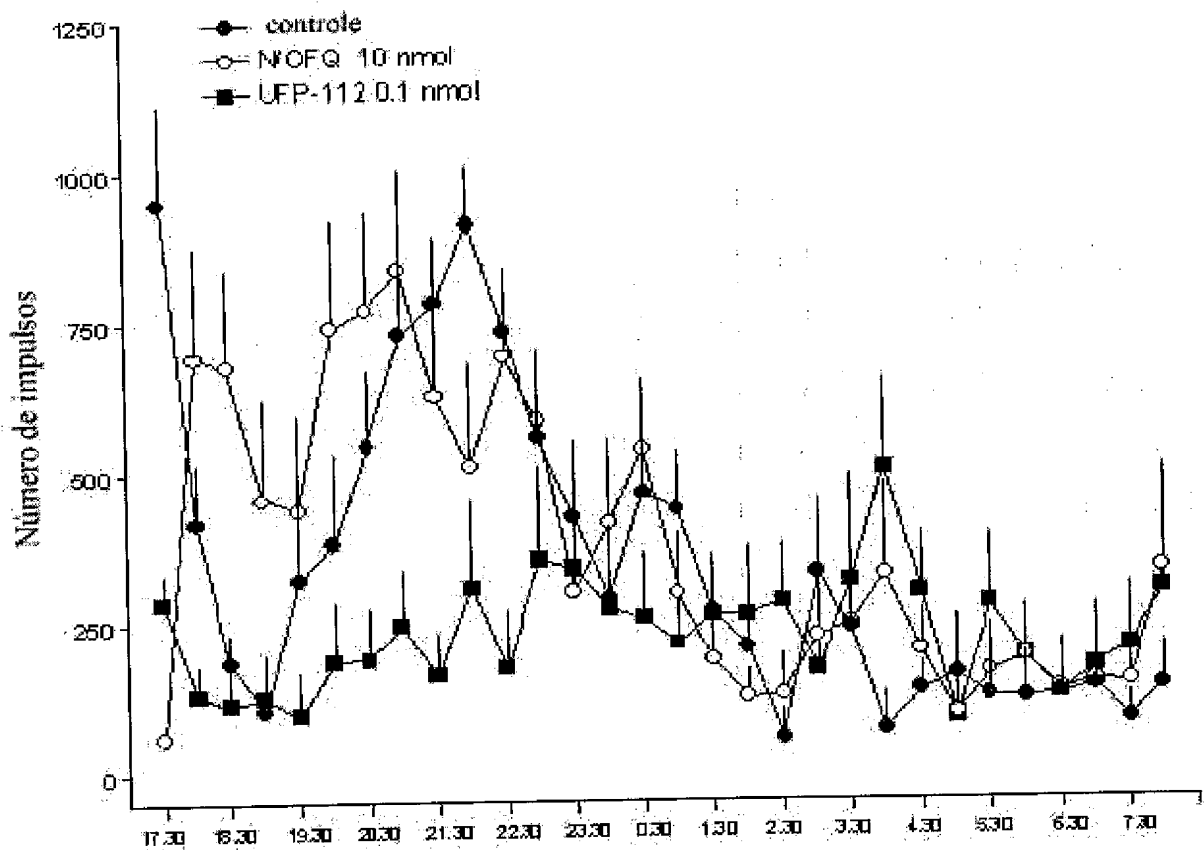
estados inflamatórios, analgesia periférica ou espinhal, para o tratamento da dor crônica ou para o alívio da tosse.

5 14. Uso de um peptídeo, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso é destinado ao tratamento da dita disfunção de motilidade do músculo liso, incluindo incontinência urinária seguinte à bexiga neurogênica ou hiperatividade da bexiga e tratamento de disfunção respiratória.

10 15. Uso de um peptídeo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso se destina à preparação de um tranqüilizante ou medicamento para tratar ou prevenir anorexia.

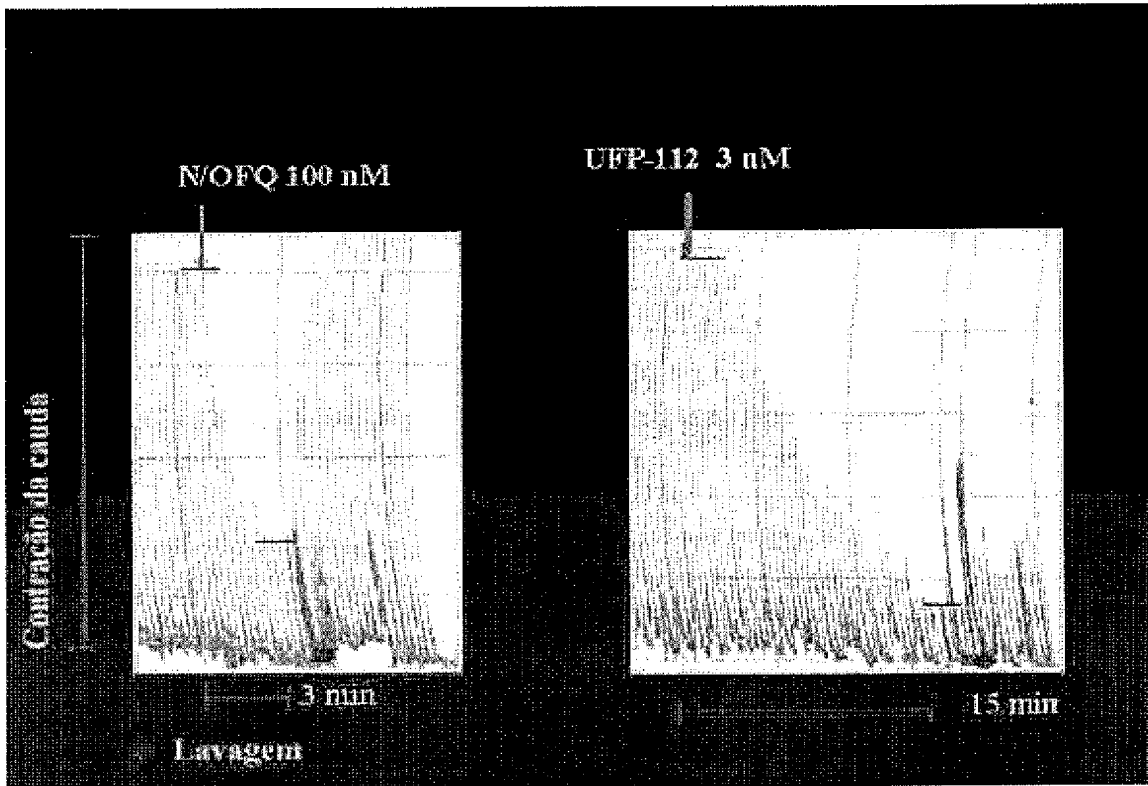
15 16. Uso de um peptídeo, de acordo com as reivindicações 6-7, **caracterizado** pelo fato de que o dito uso se destina à preparação de um medicamento para o tratamento da memória e disfunções do humor, atividade locomotora e distúrbios de ingestão de alimentos ou para o tratamento de obesidade.

Figura 2



(Duração em horas do experimento, das 17:00 às 7:30 do dia seguinte)

Figure 3



RESUMO

"AGONISTAS E ANTAGONISTAS TOTAIS E PARCIAIS DE
ALTA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DO RECEPTOR
5 NOCICEPTINA/ORFANINA FQ".

A presente invenção descreve análogos de peptídeo
de nociceptina/orfanina FQ, composições dos mesmos e seu
uso no tratamento de distúrbios e disfunções
10 correlacionadas à ativação ou bloqueio de receptores NOP.