

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 825**

51 Int. Cl.:

C07K 14/585 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/23 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 17175988 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3272769**

54 Título: **Antagonistas peptídicos de la familia calcitonina CGRP de hormonas peptídicas y su uso**

30 Prioridad:

26.01.2012 US 201261591236 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.04.2021

73 Titular/es:

**SOARES, CHRISTOPHER, J. (100.0%)
1330 Rhoda Drive
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

SOARES, CHRISTOPHER, J.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 819 825 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas peptídicos de la familia calcitonina CGRP de hormonas peptídicas y su uso

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 Las presentes realizaciones se refieren a antagonistas peptídicos de la familia calcitonina/péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CT/CGRP (forma siglada de *calcitonin/calcitonin gene-related peptide*) de hormonas peptídicas y a usos terapéuticos de los mismos.

Descripción de la técnica relacionada

15 La familia de péptidos CT/CGRP incluye al péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), a la adrenomedulina (ADM), la intermedina (IM), la calcitonina (CT) y la amilina. Las acciones biológicas de estos péptidos están mediadas a través de la unión a dos receptores acoplados a proteína G de tipo II estrechamente relacionados, el receptor de calcitonina (CTR, forma siglada de *calcitonin receptor*) y el receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR, forma siglada de *calcitonin receptor-like receptor*) (Christopoulos, *et al.* 1999, Mol. Pharmacol. 56:235-242; Poyner *et al.* 2002 Pharmacol. Rev. 54:233-246). Aunque el receptor de calcitonina es el principal mediador de la acción de la calcitonina, esta se une preferentemente a la amilina, cuando el receptor está asociado con una proteína modificadora de la actividad del receptor (RAMP, forma siglada de *receptor activity modifying protein*) (véase, por ejemplo, Tilikaratne, *et al.* 2000, J. Pharmacol. Exp. Ther. 294(1):61-72). Los estudios de clonación y funcionales han demostrado que el CGRP, la ADM, la IM y, en menor medida, la amilina, también interactúan con distintas combinaciones del CRLR y las tres proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP-1, RAMP-2 y RAMP-3); véase, por ejemplo, McLatchie *et al.* 1998, Nature 393:333-339 y Roh *et al.* 2004, JBC 279(8):7264-7274). De hecho, se precisa la coexpresión del receptor similar al receptor de calcitonina (CRLR) y de las proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP) para generar receptores funcionales para el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), para adrenomedulina (ADM) e intermedina (IM). La formación de heterodímeros entre las RAMP y el CRLR es esencial para el direccionamiento apropiado en la superficie celular y las características farmacológicas del de los receptores de CGRP, ADM e IM. La coexpresión de RAMP-1 con el CRLR conduce a la formación de un receptor de CGRP, mientras que la coexpresión de RAMP-2 y RAMP-3 con CRLR forma respectivamente los receptores de ADM e IM (Miret, *et al.* 2002, JBC 277(9):6881-6887.) Se ha demostrado que la IM es un agonista no selectivo de los tres correceptores RAMP/CRLR.

35 Las funciones fisiológicas de los péptidos hormonales de la familia CT/CGRP están determinadas por la especificidad de unión al receptor y los perfiles de expresión tisular de los ligandos individuales y sus respectivos receptores, y se ha demostrado que están implicados en la morfogénesis cardiovascular, la neurotransmisión sensitiva, las reacciones inflamatorias, el comportamiento nocisensible y la homeostasis de la glucosa (véanse, por ejemplo, Hay, *et al.* 2001, Trends Pharmacol. Sci. 22:57-59; Shindo, *et al.* 2001, Circulation 104:1964-1971; Zhang *et al.* 2001, Pain 89:265-273; Salmon *et al.* (1999) Neuroreport 10:849-854; Salmon, *et al.* 2001, Nat. Neurosci. 4: 357-358; y Mulder, *et al.* 2000, Am. J. Physiol. 278:E684-E691).

45 El CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina), un péptido bien estudiado de la familia CT/CGRP de hormonas peptídicas, es un neuropéptido sensitivo con potente acción vasodilatadora y cardiotónica, como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 4.530.838 para Evans *et al.* El CGRP está presente tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, y se concentra en las áreas del cuerpo que reciben estímulos sensitivos del asta posterior, con cantidades limitadas asociadas con estímulos neurovegetativos. En el cerebro, el péptido está presente en los núcleos de los nervios craneales sensitivos y motores, y en los cuerpos celulares en el hipotálamo, el área preóptica, el tálamo ventromedial, el hipocampo, y similares (Poyner, D. 1992, Pharmac. Ther. 56:23-51).

50 Se postula que los inhibidores a nivel del receptor del CGRP son útiles en procesos fisiopatológicos en se ha producido una activación excesiva del receptor de CGRP. Algunos de estos incluyen vasodilatación neurógena, inflamación neurógena, jaqueca, cefalea en brotes y otras cefaleas, lesión térmica, choque circulatorio, sofoco de la menopausia y asma. La activación del receptor del CGRP se ha implicado particularmente en la patogenia de la cefalea con jaqueca (Edvinsson L. 2001, CNS Drugs 15(10):745-53; Williamson, D. J. 2001 Microsc. Res. Tech. 53:167-178.; Grant, A. D. 2002, Brit. J Pharmacol. 135:356-362). Las jaquecas se caracterizan por la fuerza de la cefalea que acompaña a su patología. Se cree que la cefalea asociada con las jaquecas es el resultado de la vasodilatación cerebral profunda asociada con los episodios de jaqueca. Las fibras nerviosas que contienen CGRP inervan los vasos cerebrales y de la duramadre donde se cree que el CGRP prolonga la vasodilatación. (Moskowitz 1992, Trends Pharmacol. Sci. 13:307-311). Además, los niveles séricos de CGRP se elevan durante la jaqueca (Goadsby, *et al.* 1990, Ann. Neurol. 28:183-7), y el tratamiento con fármacos contra la jaqueca devuelve los niveles de CGRP a la normalidad coincidiendo con el alivio de la cefalea (Gallai, *et al.* 1995, Cephalalgia 15:384-90). Las personas aquejadas de jaqueca presentan niveles basales de CGRP elevados en comparación con los controles (Ashina, *et al.*, 2000, Pain 86(1-2):133-8). La infusión intravenosa de CGRP produce una cefalea duradera en las personas aquejadas de jaqueca (Lassen, *et al.* 2002, Cephalalgia 22(1):54-61). Por lo tanto, los antagonistas de CGRP han sido el foco de investigaciones recientes

tales como un método para el bloqueo de los receptores de CGRP cerebrovasculares y, por lo tanto, el bloqueo de la vasodilatación que provoca la jaqueca.

Se conocen antagonistas del receptor de CGRP tanto de molécula pequeña como peptídicos. Estos incluyen, por ejemplo, olcegepant intravenoso (BIBN4096 BS) y telcagepant oral (MK-0974), producidos por Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals y Merck & Co., Inc., respectivamente. Se ha demostrado que estos dos antagonistas de CGRP de molécula pequeña son seguros, eficaces y bien tolerado en los primeros ensayos clínicos para el tratamiento urgente de las jaquecas. (Véanse, por ejemplo, Tepper y Stillman, 2008, *Headache* 48(8): 1259-1268; y Durham y Vause 2010, *CNS Drugs* 24(7):539-548.) Sin embargo, recientemente Merck & Co., Inc. discontinuó una investigación de fase II sobre el uso del antagonista de CGRP de molécula pequeña, MK-3207, para *prevenir* jaquecas, debido a la observación de anomalías asintomáticas en las pruebas hepáticas en algunos pacientes en un estudio farmacológico de fase I extendido ("Merck Updates Status of Clinical Development Programs for Investigational CGRP Receptor Antagonist Treatments for Acute Migraine; MK-3207 Clinical Development Discontinued". 10 de septiembre de 2009. sitio de internet de Merck & Co. 1 de junio de 2011).

Otras moléculas que se sabe que compiten por el receptor de CGRP son péptidos que comprenden la secuencia del CGRP pero que carecen de al menos los primeros siete aminoácidos de la secuencia de aminoácidos del CGRP, por ejemplo, incluyendo, pero sin limitación, a CGRP (8-37), a CGRP (28-37), [Tyr^o]CGRP (28-37) y CGRP (12-37). Otros antagonistas de CGRP incluyen h-α-CGRP (9-37), h-α-CGRP (10-37), h-α-CGRP (11-37) (Mimeault, M. *et al.*, 1992, *J. Med. Chem.* 35:2163-2168). Aún otros antagonistas del CGRP incluyen [Ala⁹]-h-α-CGRP (8-37), [Ala¹⁰]-h-α-CGRP (8-37), [Ala¹¹]-h-α-CGRP (8-37) y [Ala¹²]-h-α-CGRP (8-37), ídem. Los antagonistas de CGRP adicionales incluyen h-α-CGRP (19-37), h-α-CGRP (23-37) y acetil-h-α-CGRP (19-37) (Rovero, P. *et al.* 1992, *Peptides* 13:1025-1027).

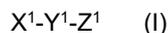
Taylor, C. K. *et al.* *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 319, N.º 3, 1 de noviembre de 2006, páginas 749-757, describen antagonistas peptídicos que tienen una modificación química en el extremo N de un péptido de CGRP (8-37) truncado.

Si bien se ha demostrado que varios antagonistas peptídicos del receptor de CGRP compiten de forma eficaz con CGRP *in vitro*, estos antagonistas no se han desempeñado tan bien en modelos *in vivo* de patologías similares a la jaqueca.

Sumario de la invención

Se ha descubierto sorprendentemente que determinados aminoácidos seleccionados en la porción N-terminal del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, como se divulga y describe en el presente documento, son responsables de la actividad agonista de péptidos. Además, la sustitución de determinados aminoácidos en la porción N-terminal del péptido relacionado con el gen de la calcitonina puede ajustar la actividad de un agonista a un antagonista. Aún más, se ha descubierto que sustituciones o modificaciones adicionales pueden proporcionar características convenientes adicionales a los antagonistas de la presente invención.

Una realización proporciona un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, teniendo dicho antagonista la estructura de Fórmula I:



en donde:

X¹ comprende X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷ (SEQ ID NO: 16),

en donde X¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), cisteína (Cys) y glicina (Gly), y en donde X¹² se selecciona del grupo que consiste en cisteína (Cys) y serina (Ser), siempre que uno de X¹¹ y X¹² sea Cys;

X¹³ se selecciona del grupo que consiste en arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp) y valina (Val);

X¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en leucina (Leu), fenilalanina (Phe) y treonina (Thr);

X¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), glicina (Gly) y serina (Ser);

X¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), isoleucina (Ile), leucina (Leu), serina (Ser) y valina (Val);

X¹⁷ es Cys;

y en donde Y¹ es -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 34); y Z¹ es -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 46).

Algunas realizaciones hacen posible una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento.

Algunas realizaciones hacen posible un método de tratamiento de una afección asociada con niveles anómalos de CGRP, que comprende la administración de un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento, a un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento.

Algunas realizaciones proporcionan un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura seleccionada de las siguientes secuencias peptídicas, enumeradas en la Tabla 1.

5

Tabla 1

NH ₂ -ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 1)-NH ₂
NH ₂ -ACDTASCVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 2)-NH ₂
NH ₂ -ACDTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 3)-NH ₂
NH ₂ -ACNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 4)-NH ₂
NH ₂ -ACVLGACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 5)-NH ₂
NH ₂ -ACRFGACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 6)-NH ₂
NH ₂ -ACNLSACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 7)-NH ₂
NH ₂ -CSNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 8)-NH ₂
NH ₂ -ACDTALCVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 9)-NH ₂
NH ₂ -ACDTAICVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 10)-NH ₂
NH ₂ -ACNLSVCVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 11)-NH ₂
NH ₂ -CSNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRNTVGSKAF-NH ₂ ;	(SEQ ID NO: 12)-NH ₂

Algunas realizaciones hacen posible un método para el suministro de un agente terapéutico a una célula. El agente terapéutico está unido a un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento, que se une selectivamente a un miembro de la familia de receptores de CGRP.

10

Algunas realizaciones hacen posible un conjugado que comprende un agente terapéutico unido a un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento, que se une selectivamente a un miembro de la familia de receptores de CGRP. Algunas realizaciones proporcionan un método de identificación de un ligando de unión al receptor de CGRP proporcionando un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina unido a un receptor de CGRP, proporcionando un compuesto de prueba o biblioteca de compuestos de prueba, e identificando compuestos que son capaces de disociar el antagonista del péptido relacionado con el gen de calcitonina del receptor de CGRP. Dichos compuestos identificados mediante este método pueden cribarse adicionalmente frente a otros receptores de CGRP y agentes de unión al receptor de CGRP, para identificar ligandos de unión selectivos al receptor de CGRP.

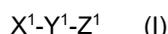
15

20

Descripción detallada de la realización preferente

Una de las realizaciones proporciona un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, teniendo dicho antagonista la estructura de Fórmula I:

25



en donde:

30

X¹ comprende X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷ (SEQ ID NO: 16), en donde X¹¹ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), cisteína (Cys) y glicina (Gly), y en donde X¹² se selecciona del grupo que consiste en cisteína (Cys) y serina (Ser), siempre que uno de X¹¹ y X¹² sea Cys; X¹³ se selecciona del grupo que consiste en arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp) y valina (Val); X¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en leucina (Leu), fenilalanina (Phe) y treonina (Thr); X¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), glicina (Gly) y serina (Ser); X¹⁶ se selecciona del grupo que consiste en alanina (Ala), isoleucina (Ile), leucina (Leu), serina (Ser) y valina (Val); X¹⁷ es Cys; y en donde Y¹ es -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 34); y Z¹ es -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 46).

35

40

El péptido completo puede suministrarse solo o como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones del antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura de Fórmula I, X¹¹-X¹²-X¹³-X¹⁴-X¹⁵-X¹⁶-X¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys (SEQ ID NO: 17), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys (SEQ ID NO: 18), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys (SEQ ID NO: 19), NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys (SEQ ID NO: 20), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys (SEQ ID NO: 21), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys (SEQ ID NO: 22), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys (SEQ ID NO: 23), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys (SEQ ID NO: 24), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys (SEQ ID NO: 25), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys (SEQ ID NO: 26), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys (SEQ ID NO: 27), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys (SEQ ID NO: 28), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys (SEQ ID NO: 29), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys (SEQ ID NO: 30), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys (SEQ ID NO: 32) y NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys (SEQ ID NO: 33).

45

50

En algunas realizaciones, uno o más restos se fusionan de forma N-terminal a X¹¹, generando de este modo un polipéptido con una extensión N-terminal de restos con respecto a X¹. En algunas realizaciones, esta extensión afecta la estabilidad del antagonista después de la administración.

5 En algunas realizaciones del antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura de Fórmula I, el núcleo central comprende un fragmento de una calcitonina de cualquiera de una variedad de especies. En algunas realizaciones del antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura de Fórmula I, Y¹ puede ser -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 35) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 35) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 37) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 38) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 39) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Met-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 40) o -Leu-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Thr-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 41) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 42) o -Met-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 43) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-His-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 44).

20 En algunas realizaciones Z¹ comprende al menos un resto Phe.

En algunas realizaciones, el extremo C de Z¹ se modifica para que esté delimitado por una fracción carboxi amidada (-C(=O)NH₂).

25 En algunas realizaciones del antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura de Fórmula I, X¹ se selecciona del grupo que consiste en NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 17), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-(SEQ ID NO: 18), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO: 19), NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 20), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 21), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 22), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 23), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 24), Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 25), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO: 26), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO: 27), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO: 28), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO: 29), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(SEQ ID NO: 30), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys (SEQ ID NO: 32) y NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO: 33); Y¹ puede ser -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 34) o -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 35); y Z¹ puede ser -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe que tiene un extremo carboxi (SEQ ID NO: 46) o -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 47).

35 En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura seleccionada del listado de estructuras que consiste en NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 1), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 2), NH₂-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 4), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 5), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 6), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 7), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 8), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 9), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 10), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 11), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 12), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El presente antagonista puede ser un compuesto individual de la lista anterior.

55 En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 3), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 4), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-

Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 5), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 6), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 7), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 8), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 9), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 10), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 11), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 12), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de o NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH₂ (SEQ ID NO: 13), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH₂ (SEQ ID NO: 14), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el antagonista tiene una estructura de o Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂ (SEQ ID NO: 15), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El antagonista de la presente divulgación también puede ser una composición farmacéutica que comprende uno de los compuestos anteriores. La composición farmacéutica puede utilizarse en un método para el tratamiento de una migraña en un individuo, comprendiendo el método administrar a un individuo una cantidad eficaz de un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Algunas realizaciones proporcionan un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina que tiene la estructura de una secuencia peptídica de la Tabla 1.

Algunas realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento.

Algunas partes de la divulgación proporcionan un método de tratamiento de una migraña en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz del presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento. En algunas partes de la divulgación, el método puede comprender además la identificación de un sujeto que padece migraña. En algunas realizaciones, la migraña es una migraña.

Algunas realizaciones proporcionan un método de tratamiento de una afección asociada con niveles anómalos de CGRP, que comprende la administración del presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento, a un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo una cantidad eficaz de un antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la afección es una migraña.

Algunas partes de la divulgación proporcionan un conjugado que comprende un agente terapéutico unido al presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulga y describe en el presente documento, que se une selectivamente a un miembro de la familia de receptores de CGRP. En algunas partes de la divulgación, el agente terapéutico puede ser un agente de formación de imágenes.

Algunas partes de la divulgación proporcionan un método de identificación de un ligando de unión al receptor de CGRP proporcionando el presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina unido a un receptor de CGRP, proporcionando un compuesto de prueba o biblioteca de compuestos de prueba, e identificando compuestos que son capaces de disociar el antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de la calcitonina del receptor de CGRP. Dichos compuestos identificados mediante este método pueden cribarse adicionalmente frente a otros receptores de CGRP y agentes de unión al receptor de CGRP, para identificar ligandos de unión selectivos al receptor de CGRP.

En algunas partes de la divulgación en el presente documento se describe un antagonista modificado de CGRP que conserva la secuencia de un agonista que incluye a X¹, la región N-terminal que se une al receptor de CGRP en la membrana celular, y en su C-terminal, inicia y estabiliza la hélice a través de un enlace disulfuro Y¹, el motivo

estructural de hélice; y Z¹, la región de unión C-terminal, pero que difiere en tan solo un resto con de la secuencia de agonista. En una parte preferente de la divulgación, la hélice procedente de la calcitonina de salmón es parte de la estructura utilizada para aumentar la eficacia del presente antagonista.

5 Definiciones

Se exponen las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y ámbito de los diversos términos y expresiones utilizados para describir las realizaciones.

10 Como se usa en el presente documento, "modificado" se refiere a un polipéptido que conserva la estructura global de un polipéptido relacionado pero que difiere de ese polipéptido relacionado en al menos un resto. Como se usa en el presente documento, un "extremo C modificado" es un extremo C de un polipéptido que tiene una estructura química distinta de un grupo carboxi peptídico convencional, siendo un ejemplo de tal extremo C modificado una carboxamida C-terminal.

15 Como se usa en el presente documento, "agonista" se refiere a un ligando biológicamente activo que se une a su receptor biológicamente activo complementario y activa este último para provocar una respuesta biológica en el receptor o para potenciar la actividad biológica preexistente del receptor.

20 Como se usa en el presente documento, "antagonista" se refiere a un ligando biológicamente activo que se une a su receptor biológicamente activo complementario e inhibe la respuesta fisiológica del receptor.

25 Como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales no tóxicas de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de amonio comúnmente utilizadas en la industria farmacéutica, incluidas las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y protamina zinc, que se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica. La expresión también incluye sales de adición de ácido no tóxicas, que se preparan generalmente haciendo reaccionar los antagonistas modificados del péptido relacionado con el gen de calcitonina divulgados en el presente documento con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, napsilato y similares. Por lo tanto, la expresión se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido mentanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Para obtener una descripción de las sales farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H. ed., 1985 Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers, Ámsterdam.

40 Como se usa en el presente documento, "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a los ésteres que conservan, tras la hidrólisis del enlace éster, la eficacia biológica y las propiedades del ácido carboxílico o alcohol y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Para obtener una descripción de los ésteres farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H. ed. 1985 Design of Prodrugs, Elsevier Science Publishers, Ámsterdam. Estos ésteres se forman normalmente a partir del correspondiente ácido carboxílico y un alcohol. En general, la formación de un éster se puede lograr a través de técnicas de síntesis convencionales. Véase, por ejemplo, marzo de 1992 Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pág. 393-396 y las referencias allí citadas, y Mark, *et al.* 1980 Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Nueva York. El componente alcohol del éster generalmente comprenderá (i) un alcohol alifático de C₂-C₁₂ que puede o no puede contener uno o más dobles enlaces y puede o no puede contener carbonos ramificados o (ii) un alcohol aromático o heteroaromático de C₇-C₁₂.

55 Como se usa en el presente documento, "amida C-terminal" se refiere a una fracción amida que reemplaza a la fracción hidroxilo C-terminal habitualmente presente en el extremo carboxi de un polipéptido, de manera que el polipéptido termina con una fracción carboxamida (es decir, C(=O)-NH₂ en lugar de con una fracción carboxi C-terminal (es decir, C(=O)-OH). Para obtener una descripción de las amidas farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H. ed. 1985 Design of Prodrugs Elsevier Science Publishers, Ámsterdam. Estas amidas se forman normalmente a partir del correspondiente ácido carboxílico y una amina. En general, la formación de una amida se puede lograr a través de técnicas de síntesis convencionales. Véase, por ejemplo, marzo de 1992 Advanced Organic Chemistry, 4ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, pág. 393 y Mark, *et al.* 1980 Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Nueva York.

60 Como se usa en el presente documento, "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio transportador que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos y que no es tóxico para el hospedador o el paciente.

65 Como se usa en el presente documento, "estereoisómero" se refiere a una entidad que tiene el mismo peso molecular,

composición química y secuencia de enlace que otra, pero que tiene sus átomos agrupados de manera distinta en el espacio alrededor de uno o más centros quirales. Es decir, los estereoisómeros de la misma fórmula química contendrán fracciones químicas idénticas ubicadas en orientaciones espaciales distintas alrededor de al menos un centro quiral. Cuando son puros, los estereoisómeros tienen la capacidad de rotar la luz polarizada en un plano.

5 Algunos estereoisómeros puros, sin embargo, pueden tener una rotación óptica que es tan leve que es indetectable con la instrumentación actual. Los antagonistas modificados del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulgan en el presente documento pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, incluyen diversos estereoisómeros. Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del ámbito de las realizaciones.

10 Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente" o "farmacéuticamente eficaz" aplicada a las composiciones como se divulga en el presente documento se refiere a la cantidad de composición suficiente para inducir un resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico.

15 Como se usa en el presente documento, las expresiones "resto peptídico" y "estructura peptídica" pretenden incluir péptidos compuestos por L-aminoácidos de origen natural y los D-aminoácidos correspondientes, así como derivados de péptidos, análogos de péptidos y peptidomiméticos de las estructuras de L-aminoácidos de origen natural. Se conocen en la técnica estrategias para el diseño de análogos, derivados y miméticos de péptidos. Por ejemplo, véanse Laguerre K.D. *et al.*, Publicación de Patente PCT N.º WO 2006/105527 A2; Farmer, P.S. en: Drug Design E.J. Ariens, ed. Academic Press, Nueva York, 1980, vol. 10, pág. 119-143; Ball J.B. y Alewood, P.F. 1990 J. Mol. Recognition 3:55; Morgan, B.A. y Gainor, J.A. 1989 Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; y Freidinger, R.M. 1989 Trends Pharmacol. Sci. 10:270; Luthman, *et al.* 1996 A Textbook of Drug Design and Development, 14:386-406, 2ª Ed., Harwood Academic Publishers; Joachim Grante, Angew. 1994 Chem. Int. Ed. Engl. 33:1699-1720; Fauchere, J. 1986 Adv. Drug Res. 15:29; Veber y Freidinger 1985 TINS pág. 392; Evans, *et al.* 1987 J. Med. Chem. 30:229. Los peptidomiméticos que son estructuralmente similares a péptidos terapéuticamente útiles pueden utilizarse para producir un efecto terapéutico o profiláctico equivalente o uno potenciado, mediante métodos conocidos en la técnica y descritos adicionalmente en las siguientes referencias: Spatola, A.F. 1983 en: Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins, B. Weinstein, eds., Marcel Dekker, Nueva York, pág. 267; Spatola, A.F. 1983 Vega Data, Vol. 1, Número 3, Peptide Backbone Modifications (general review); Morley, 1980 Trends. Pharm. Sci. pág. 463-468, (revisión general); Hudson, *et al.* 1979 Int. J. Pept. Prot. Res. 14:177-185 (-CH₂NH-, CH₂CH₂-); Spatola, *et al.* 1986 Life Sci. 38:1243-1249 (-CH₂-S); Hann, 1982 J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 307-314 (-CH-CH-, *cis* and *trans*); Almquist, *et al.* 1980 J. Med. Chem. 23:1392-1398, (-COCH₂-); Jennings-White, *et al.* 1982 Tetrahedron Lett. 23:2533 (-COCH₂-); Szelke, *et al.* 1982 Solicitud europea EP 45665 (-CH(OH)CH₂-); Holladay, *et al.* 1983 Tetrahedron Lett. 24:4401-4404 (-C(OH)CH₂-); y Hruby, 1982 Life Sci. 31:189-199 (-CH₂-S-).

20 Taylor C.K. *et al.*: "Pharmacological characterization of novel alpha-calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists that are selective for human CGRP receptors", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Sociedad Americana de Farmacología y Tratamientos Experimentales, EE.UU., vol. 319, N.º 2, 1 de noviembre de 2006, páginas 749-757, ISSN: 0022-3565, DOI: 1124/JPET.108316, describe antagonistas del péptido CGRP (8-37) truncados que tienen una modificación en el extremo N.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "estructura de aminoácido" (tal como una "estructura de leucina", una "estructura de fenilalanina" o una "estructura de glutamina") pretende incluir el aminoácido, así como análogos, derivados y miméticos del aminoácido, que mantengan la actividad funcional del compuesto. Por ejemplo, la expresión "estructura de fenilalanina" pretende incluir fenilalanina así como piridilalanina y homofenilalanina. La expresión "estructura de leucina" pretende incluir leucina, así como la sustitución por valina, isoleucina u otro aminoácido natural o no natural que tenga una cadena lateral alifática, tal como norleucina.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente terapéutico" significa un agente capaz de tener un efecto terapéutico deseado para una indicación de enfermedad específica, incluyendo, pero sin limitación, un agente reductor de la jaqueca o el dolor.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "a-hélice" significa un componente estructural que forma una estructura proteica α -helicoidal o cualquier otro análogo estructural que dé como resultado un posicionamiento similar de los dominios X¹ y Z¹ en un receptor.

Preparación de péptidos y peptidomiméticos

1. Síntesis en fase sólida

40 Los antagonistas modificados del péptido relacionado con el gen de la calcitonina descritos en el presente documento se pueden preparar mediante métodos clásicos conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando técnicas de fase sólida convencionales. Véase, por ejemplo, Merrifield, 1963 J. Am. Chem. Soc. 85:2149.

65 Estos procedimientos de síntesis peptídica en fase sólida son bien conocidos en la técnica y se describen adicionalmente en J.M. Stewart y J.D. Young, 1984 Solid Phase Peptide Syntheses 2ª Ed., Pierce Chemical Company.

Tabla 2: Abreviaturas de una letra para los aminoácidos canónicos. Las abreviaturas en tres letras están entre paréntesis.

5

TABLA 2

Alanina (Ala)	A
Glutamina (Gln)	Q
Leucina (Leu)	L
Serina (Ser)	S
Arginina (Arg)	R
Ácido glutámico (Glu)	E
Lisina (Lys)	K
Treonina (Thr)	T
Asparagina (Asn)	N
Glicina (Gly)	G
Metionina (Met)	M
Triptófano (Trp)	W
Ácido aspártico (Asp)	D
Histidina (His)	H
Fenilalanina (Phe)	F
Tirosina (Tyr)	Y
Cisteína (Cys)	C
Isoleucina (Ile)	I
Prolina (Pro)	P
Valina (Val)	V

La nomenclatura y el simbolismo de aminoácidos y péptidos de la Comisión Conjunta de Nomenclatura Bioquímica (JCBN, forma siglada de *Joint Commission on Biochemical Nomenclature*) de la UPAC-IUB (forma siglada de *International Union of Pure and Applied Chemistry-International Union of Biochemistry*; Unión Internacional de Química Pura y Aplicada-Unión Internacional de Bioquímica) se han publicado en los siguientes documentos: *Biochem. J.*, 1984, 219, 345-373; *Eur. J. Biochem.*, 1984, 138, 9-5 37; 1985, 152, 1; 1993, 213, 2; *Internat. J. Pept. Prot. Res.*, 1984, 24, a continuación de la pág. 84; *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 14-42; *Pure Appl. Chem.*, 1984, 56, 595-624; *Amino Acids and Peptides*, 1985, 16, 387-410; *Biochemical Nomenclature and Related Documents*, 2ª edición, Portland Press, 1992, páginas 39-69.

En algunas partes de la divulgación, la secuencia de aminoácidos del presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de calcitonina puede modificarse, con respecto a la secuencia de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15, de modo que la modificación reduce la susceptibilidad a la proteólisis enzimática del presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de calcitonina. En algunas partes de la divulgación, esta modificación puede comprender la adición N-terminal de una secuencia que comprende todo o parte del polipéptido XTENS de 864 restos, un polipéptido que se ha demostrado que aumenta la estabilidad de las proteínas después de la administración a un sujeto. Véase, por ejemplo, Schellenberger, *et al.*, 2009, *Nature Biotechnology* 27(12): 1186-1192.

En algunas partes de la divulgación, el presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de calcitonina puede incluir uno o más restos de D-aminoácidos. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del presente antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de calcitonina puede modificarse, con respecto a la secuencia de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 de manera que la modificación incluya la sustitución de uno o más restos de L-aminoácidos por los restos de D-aminoácidos correspondientes.

En algunas partes de la divulgación, la secuencia de aminoácidos del antagonista modificado del péptido relacionado con el gen de calcitonina puede modificarse, con respecto a la secuencia de las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 de manera que la modificación incluya la sustitución por un aminoácido conservativo.

Los restos de origen natural pueden dividirse en clases basándose en las propiedades comunes de las cadenas laterales:

hidrófobo: norleucina (Nor), Met, Ala, Val, Leu, Ile;
 hidrófilo neutro: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
 ácido: Asp, Glu;
 básico: His, Lys, Arg;
 restos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro;
 y aromático: Trp, Tyr, Phe.

5 Las sustituciones conservativas de aminoácidos pueden implicar el intercambio de un miembro de una clase por otro miembro de la misma clase. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden abarcar restos de aminoácidos de origen no natural, los que normalmente se incorporan mediante síntesis peptídica en lugar de mediante síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas inversas o invertidas de aminoácidos.

10 En algunas partes de la divulgación, las sustituciones conservativas pueden incluir la sustitución de un resto de aminoácido no polar (hidrófobo), tal como isoleucina, valina, leucina norleucina, alanina o metionina por otro, la sustitución de un resto de aminoácido polar (hidrófilo) por otro, tal como entre arginina y lisina, entre glutamina y asparagina, entre treonina y serina, la sustitución de un resto de aminoácido básico tal como lisina, arginina o histidina por otro, o la sustitución de un resto ácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico por otro. La expresión "sustitución conservadora de aminoácidos" también incluye el uso de un resto derivatizado químicamente en lugar de un resto no derivatizado, con la condición de que tal polipéptido presente la actividad antagonista necesarias.

15 La Tabla 3 proporciona ejemplos de sustituciones de restos de aminoácido que pueden ser útiles en conformidad con las presentes realizaciones.

TABLA 3

Restos originales	Sustituciones
Ala	Val, Leu, Ile, Aib
Arg	Lys, Gln, Asn, homoarginina
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser, Ala
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, Norleucina
Leu	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys	Arg, Ácido 1,4-diaminobutírico, Gln, Asn, ornitina
Met	Leu, Phe, Ile
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr, Ala, Cys
Thr	Ser, Val, Ile
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, Norleucina

20 En algunas partes de la divulgación, una fracción básica de un aminoácido como se divulga en el presente documento, tal como la guanidina de la Arg, puede sustituirse por un bioisómero de base.

25 "Hidroxirolina" se refiere a todos y cada uno de los parientes de hidroxilación conocidos de la prolina, ya sea como un aminoácido libre o incorporado en un polipéptido. Incluye (2*S*,4*R*)-4-hidroxirolina, así como restos de prolina con distintas estereoquímicas o carbonos hidroxilados.

30 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, aralquilo o (heteroalíclico)alquilo, como se define en el presente documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

35 Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser igual que se define con respecto a O-carboxilo. Un C-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)NR^AR^B" en el que R^A y R^B pueden ser igual o no y puede definirse como que R se define con respecto al O-carboxi. Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)NR^A-" en el que R y R^A pueden ser igual o no y puede definirse como que R se define con respecto al O-carboxi. Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

40 Como se usa en el presente documento, una "amida" se refiere a un grupo "-C(=O)NR^AR^B" en el que R^A y R^B pueden ser igual o no y puede definirse como que R se define con respecto al O-carboxi. En algunas realizaciones R^A y R^B puede ser hidrógeno.

Como se usa en el presente documento, una "amina" se refiere a un grupo "-NR^AR^B" en el que R^A y R^B pueden ser igual o no y puede definirse como que R se define con respecto al O-carboxi.

- 5 Como se usa en el presente documento, una "urea" se refiere a -NR^AC(=O)NR^B en que cada uno de R^A y R^B se define individualmente como se define R con respecto al O-carboxi.

Formación de enlaces disulfuro

- 10 Los compuestos pueden existir en forma ciclada con un enlace disulfuro intramolecular entre los grupos tiol de las cisteínas.

15 Otras partes de la divulgación incluyen análogos de estos derivados de disulfuro en los que uno de los azufres se ha reemplazado por un CH₂ grupo u otro isómero para azufre. Estos análogos se pueden fabricar a través de un desplazamiento intramolecular o intermolecular, utilizando métodos conocidos en la técnica.

20 Como alternativa, el extremo amino del péptido se puede proteger con un ácido acético sustituido en alfa, en donde el sustituyente en alfa es un grupo saliente, tal como un ácido α-haloacético, por ejemplo, ácido α-cloroacético, ácido α-bromoacético o ácido α-yodoacético. Los péptidos de las presentes realizaciones se pueden ciclar o dimerizar a través del desplazamiento del grupo saliente por el azufre del resto de cisteína o de homocisteína. Véanse, por ejemplo, Andreu *et al.* 1994, Meth. Mol. Bio. 35(7):91-169; Baker, *et al.* 1992, J. Med. Chem. 35:2040-2048; y Or, *et al.* 1991, J. Org. Chem. 56:3146-3149.

25 En algunas partes de la divulgación, los antagonistas modificados del péptido relacionado con el gen de la calcitonina como se divulgan y describen en el presente documento también se pueden preparar mediante técnicas de ADN recombinante bien conocidas en la técnica.

30 Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos uno de los presentes péptidos modificados o peptidomiméticos divulgados en el presente documento en asociación con un transportador o diluyente farmacéutico. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por cualquier medio, como saben los expertos en la materia, e incluyen, pero sin limitación, las vías de administración oral, pulmonar, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea), inhalatoria (a través de una formulación de polvo fino o aerosol), transdérmica, intranasal o sublingual, y pueden formularse en formas farmacéuticas apropiadas para cada vía de administración. Véanse, por ejemplo, Bernstein *et al.* Publicación de patente PCT N.º WO 93/25221, publicado el 23 de diciembre de 1993; Pitt *et al.* Publicación de patente PCT N.º WO 94/17784, publicado el jueves, 35 18 de agosto de 1994; y Pitt, *et al.* Solicitud de patente europea 613.683, publicada el miércoles, 7 de septiembre de 1994. Los compuestos también pueden administrarse en formas farmacéuticas de liberación sostenida o controlada, incluyendo, pero sin limitación, inyecciones de liberación lenta, bombas osmóticas, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para una administración pulsada prolongada y/o temporizada a una velocidad 40 predeterminada.

45 Las composiciones farmacéuticas de las presentes realizaciones se pueden fabricar de una manera que de por sí son conocidas, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos.

50 Las composiciones farmacéuticas para su uso en conformidad con las presentes realizaciones pueden formularse, por lo tanto, de una manera convencional, utilizando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Puede utilizarse cualquiera de las técnicas, transportadores y excipientes de sobra conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en el anterior Remington's Pharmaceutical Sciences.

55 Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, manitol, lactosa, lecitina, albúmina, glutamato de sodio, clorhidrato de cisteína y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes tamponantes del pH y similares. Los tampones fisiológicamente compatibles incluyen, pero sin limitación, solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Si se desea, pueden utilizarse preparaciones que potencian la absorción (por ejemplo, liposomas). 60

Para la administración transmucosa, pueden utilizarse en la formulación penetrantes adecuados para la barrera que se va a atravesar.

65 Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección en embolada o infusión continua, incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente, se

pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los vehículos o disolventes lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, u otros aceites orgánicos tales como aceite de soja, pomelo o de almendras, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como etil oleato o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los presentes compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para la constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril.

Para la administración oral, los presentes compuestos pueden formularse combinando los compuestos activos con transportadores farmacéuticamente aceptables, tales como los divulgados en D. J. Sarubbi, Formulaciones orales de GLP-1, Solicitud de patente de EE. UU. N.º 2010/0016229 A1, publicada el jueves, 21 de enero de 2010. Como se analiza en la misma, las administraciones orales pueden tomar la forma de comprimidos o cápsulas de transportadores farmacéuticamente aceptables mezclados con el fármaco. Los agentes de suministro adecuados adicionales mostrados en Goldberg, 2009, Composiciones para el suministro de hormona paratiroidea y calcitonina, Solicitud de patente de EE. UU. N.º 2009/0264368 A1, publicada el 22 de octubre de 2009, incluyen cualquier forma farmacéutica líquida o sólida conocida.

Para la administración por inhalación, los presentes compuestos para su uso de acuerdo con las presentes realizaciones se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envase presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador pueden formularse conteniendo una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. Como un ejemplo, las preparaciones para la administración mediante inhalación se pueden preparar de acuerdo con lo muestran Quay, *et al.*, Patente de Estados Unidos N.º 7.812.120 B2, expedida el 12 de octubre de 2010.

En el presente documento se divulgan adicionalmente diversas composiciones farmacéuticas bien conocidas en la técnica farmacéutica para usos que incluyen administración intraocular, intranasal e intraauricular. Se conocen en general en la técnica penetrantes adecuados para estos usos. Las composiciones farmacéuticas para suministro intraocular incluyen soluciones oftálmicas acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble, tal como colirios, o en goma gellan (Shedden *et al.*, 2001, Clin. Ther., 23(3):440-50) o hidrogeles (Mayer *et al.*, 1996, Ophthalmologica, 210(2):101-3); ungüentos oftálmicos; suspensiones oftálmicas, tales como microparticulados, partículas poliméricas pequeñas que contienen fármaco que se suspenden en un medio transportador líquido (Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 1994 10 (1):29-45), formulaciones liposolubles (Alm *et al.*, 1989 Prog. Clin. Biol. Res., 312:447-58) y microesferas (Mordenti, 1999, Toxicol. Sci., 52(1):101-6); e insertos oculares. Dichas formulaciones farmacéuticas adecuadas se formulan con más frecuencia y, preferentemente, para que sean estériles, isotónicas y tamponadas para estabilidad y comodidad. Las composiciones farmacéuticas para suministro intranasal también pueden incluir gotas y pulverizaciones preparadas a menudo para simular en muchos aspectos secreciones nasales, para garantizar el mantenimiento de la acción ciliar normal, tales composiciones incluyen, por ejemplo, y sin limitación, las soluciones nasales divulgadas por Azria, *et al.*, en la Patente de Estados Unidos N.º 5.733.569, expedida el martes, 31 de marzo de 1998. Como se divulga en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990), que es bien conocido por los expertos en la materia, las formulaciones adecuadas son con más frecuencia y preferentemente isotónicas, ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5 y con más frecuencia y preferentemente incluyen conservantes antimicrobianos y estabilizantes farmacológicos adecuados. Las formulaciones farmacéuticas para el suministro intraauricular incluyen suspensiones y pomadas para aplicación tópica en el oído. Los disolventes habituales para tales formulaciones óticas incluyen glicerina y agua.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los presentes compuestos también pueden formularse como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de los péptidos.

Pueden incorporarse agentes terapéuticos o de diagnóstico adicionales a las composiciones farmacéuticas. Como alternativa, o adicionalmente, las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con otras composiciones que

contienen otros agentes terapéuticos o de diagnóstico.

Los ejemplos no limitantes de métodos de administración incluyen, entre otros, (a) la administración a través de vías orales, tales como las descritos en M. Goldberg, Publicación de EE.UU. N.º US 2009/0264368 A1, publicada el 22 de octubre de 2009 y en D. Sarubbi, Publicación de EE.UU. N.º US 2010/0016229 A1, publicado el jueves, 21 de enero de 2010; (b) la administración también puede ser a través de vías no orales, tales como intraocular, intranasal o intraauricular, cuya administración incluye la administración como una suspensión acuosa, una preparación oleosa o similar, o como un gotero, pulverización, bálsamo, pomada o similar; (c) la administración a través de inyección, por vía subcutánea, vía intraperitoneal, vía intravenosa, vía intramuscular, vía intradérmica, vía intraorbital o similares, incluyendo el suministro por bomba de infusión; (d) la administración local, tal como por inyección directamente por vía intracraneal, por ejemplo, mediante implantación de liberación lenta; así como (e) administración por vía tópica; como consideren adecuado los expertos en la materia para poner en contacto el péptido de las presentes realizaciones con el tejido vivo. Un ejemplo representativo no limitante de aplicación nasal se describe en Quay, *et al.*, Patente de Estados Unidos N.º 7.812.120 B2, expedida el 12 de octubre de 2010.

La formulación, la vía de administración y la dosificación exactas para las composiciones farmacéuticas de las presentes realizaciones pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl *et al.* 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", con referencia particular al Cap. 1, pág. 1). Normalmente, el intervalo de dosis de la composición administrada al paciente puede ser de aproximadamente 0,000001 a 100 mg/kg del peso corporal del paciente. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más, dadas en el transcurso de uno o más días, según lo necesite el paciente. En los casos en que se hayan establecido dosificaciones para seres humanos de compuestos para al menos alguna afección, las presentes realizaciones utilizarán las mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente el 0,1% y el 500 %, más preferentemente entre aproximadamente el 25 % y el 250 % de la dosificación establecida para seres humanos. Cuando no se establece una dosificación para seres humanos, como será el caso para los compuestos farmacéuticos descubiertos recientemente, se puede deducir una dosificación para seres humanos adecuada a partir de los valores de DE₅₀ o de DI₅₀, u otros valores apropiados obtenidos a partir de estudios *in vitro* o *in vivo*, según lo calificado mediante estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

Cabe señalar que el médico responsable sabría cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a la toxicidad o disfunciones orgánicas. Por el contrario, el médico responsable también sabría cómo ajustar el tratamiento a cantidades mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (impidiendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará según la gravedad de la afección que se va a tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, mediante métodos de evaluación pronósticos convencionales. Además, la dosis, y quizá la frecuencia de las dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al analizado anteriormente se puede utilizar en medicina veterinaria.

Aunque la dosificación exacta se determinará en función del fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de cada principio activo en un intervalo ejemplar de entre 0,001 mg y 100 mg, o un intervalo ejemplar de entre 0,005 mg y 5 mg. En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. En algunas realizaciones, la composición se administra de 1 a 4 veces al día o como una única dosis, por ejemplo, para aliviar el dolor, tal como el asociado con la jaqueca. Como alternativa, las composiciones como se describen en el presente documento pueden administrarse mediante infusión intravenosa continua, preferentemente a una dosis de cada principio activo de hasta 1000 mg por día. Como entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los péptidos divulgados en el presente documento en cantidades que superen, o incluso superen en gran medida, el intervalo de dosificación ejemplar establecido anteriormente, para tratar eficaz y enérgicamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas. En algunas realizaciones, los péptidos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de la fracción activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración mínima eficaz (CME). La CME variará para cada uno de los compuestos, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la CEM dependerán de las características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, para determinar las concentraciones plasmáticas pueden utilizarse ensayos de HPLC o bioensayos.

Los intervalos de dosificación también pueden determinarse utilizando el valor de la CME. Las composiciones deben administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CME durante el 10-90 % del tiempo, preferentemente entre el 30-90 % y, muy preferentemente, entre el 50-90 %.

En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración en plasma.

La cantidad de la presente composición administrada puede depender del sujeto a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico prescriptor.

5 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden evaluarse en cuanto a la eficacia y la toxicidad utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos, que comparten determinadas fracciones químicas, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* para una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferentemente, de ser humano. Los resultados de tales estudios a menudo son predictivos de la toxicidad en animales, tales como mamíferos o, más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tales como ratones, 10 ratas, conejos o monos, puede determinarse utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Existen modelos *in vitro* reconocidos para casi todas las clases de afección, incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedad cardiovascular y diversas disfunciones inmunitarias. De manera similar, pueden utilizarse modelos animales aceptables para establecer la eficacia de los productos químicos para tratar tales afecciones. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede guiarse por el estado de la técnica para escoger un modelo, dosis y vía de administración, y el régimen, apropiados. Como es evidente, para determinar la eficacia de un compuesto en seres humanos también pueden utilizarse ensayos clínicos en seres humanos.

20 Las presentes composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo.

A lo largo de toda la memoria descriptiva, cualquier mención de un compuesto particular debe entenderse que abarca el compuesto y cualquier (otra) sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Las presentes composiciones que contienen los compuestos se pueden administrar para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad, como se describe anteriormente, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "dosis terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad de la enfermedad y del peso y estado general del paciente.

30 Las composiciones descritas en el presente documento también se pueden microencapsular mediante, por ejemplo, el método de Tice y Bibi (en: *Treatise on Controlled Drug Delivery*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, N.Y. 1992, pág. 315-339).

35 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible o en riesgo de padecer una enfermedad particular. Dicha cantidad se define como una "dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependen de nuevo del estado de salud y del peso del paciente, y un experto en la materia puede determinarlas fácilmente.

40 Las cantidades del presente antagonista necesarias para una terapia eficaz dependerán de muchos factores distintos, entre ellos los medios de administración, el sitio diana, estado fisiológico del paciente y otros medicamentos administrados. Por lo tanto, deben determinarse las dosificaciones de tratamiento para optimizar la seguridad y la eficacia. Normalmente, las dosificaciones utilizadas *in vitro* pueden proporcionar una directriz útil de las cantidades útiles para la administración *in situ* de estos reactivos. La prueba en animales de dosis eficaces para el tratamiento de trastornos particulares proporcionará una indicación predictiva adicional de la dosis para seres humanos. Se describen diversas consideraciones, por ejemplo, en: Gilman, *et al.* (eds.), 1990 Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 8ª ed., Pergamon Press; y Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 7ª Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1985). En particular, la dosificación debe ajustarse para adaptarse a los métodos de suministro, tal como inyección intramuscular, inyección subcutánea, suministro oral o subcutáneo, introducción sin aguja del antagonista.

45 Los péptidos antagonistas y peptidomiméticos descritos en el presente documento son eficaces en el tratamiento de afecciones mediadas por el receptor de CGRP cuando se administran en un intervalo de dosificación ejemplar de, por ejemplo, de aproximadamente 0,0 1 µg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. La dosis específica empleada está regulada por la afección particular que se está tratando, la vía de administración, así como el juicio del médico especialista, dependiendo de factores tales como la gravedad de la afección, la edad y estado general del paciente, y similares. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente dicha dosis.

50 Para administración parenteral, los péptidos pueden, por ejemplo, formularse como una solución, suspensión, emulsión o polvo liofilizado en asociación con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de tales vehículos son agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa, y seroalbúmina humana al 5%. Además, pueden utilizarse liposomas y vehículos no acuosos, tales como aceites no volátiles. El vehículo o el polvo liofilizado puede contener aditivos que mantengan la isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol) y estabilidad química (por ejemplo, tampones y conservantes). La formulación se esteriliza mediante técnicas de uso común. Por ejemplo, se prepara una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección disolviendo el

1,5 % en peso de principio activo en solución de cloruro de sodio al 0,9 %.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar como una sola dosis o en múltiples dosis; administrar como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos; y combinar con terapias convencionales, que puede administrarse secuencial o simultáneamente.

Los compuestos se pueden administrar en una formulación de liberación prolongada, por ejemplo, en una composición que incluya un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos se pueden preparar con transportadores que protegerán al compuesto frente a la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden utilizarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y copolímeros de poliláctico poliglicólico (PLG). Los expertos en la materia conocen generalmente muchos métodos para la preparación de tales formulaciones.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden formular en una composición farmacéutica en donde el compuesto es el único agente activo que contiene. Como alternativa, la composición farmacéutica puede contener agentes activos adicionales. Además, el compuesto peptídico puede combinarse con uno o más de otros agentes que tienen efectos moduladores sobre la actividad del receptor de CGRP.

Otra utilidad

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles *in vitro* como herramientas singulares para comprender el papel biológico de los receptores de CGRP, incluyendo la evaluación de los muchos factores que se cree que influyen y son influenciados por, la producción de ligandos de efrina y el proceso de unión al receptor. Los presentes compuestos también son útiles en el desarrollo de otros compuestos que se unen y activan los receptores de CGRP, debido a que los presentes compuestos proporcionan información importante sobre la relación entre estructura y actividad para facilitar tal desarrollo.

Los compuestos también son útiles como aglutinantes competitivos en ensayos para cribar nuevos antagonistas del receptor de CGRP. En tales realizaciones de ensayo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar sin modificación o se pueden modificar en una diversidad de formas; por ejemplo, mediante marcaje, tal como la unión covalente o no covalente de una fracción que proporciona directa o indirectamente una señal detectable. En cualquiera de estos ensayos, los materiales correspondientes se pueden marcar directa o indirectamente. Las posibilidades de marcaje directo incluyen grupos de marcadores tales como: radiomarcadores tales como ¹²⁵I, enzimas (Patente de Estados Unidos N.º 3.645.090) tales como peroxidasa y fosfatasa alcalina, y marcadores fluorescentes (Patente de Estados Unidos N.º 3.940.475) capaces de controlar el cambio en la intensidad de la fluorescencia, cambio de longitud de onda o polarización de fluorescencia. Las posibilidades de marcaje indirecto incluyen la biotilación de un constituyente seguida de la unión a avidina acoplada a uno de los grupos de marcadores anteriores. Los compuestos también pueden incluir espaciadores o enlazadores en los casos en que los compuestos deban unirse a un soporte sólido.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es conocida por su capacidad para caracterizar estructuras macromoleculares y es una técnica para investigar las características estáticas y transitorias de la unión del ligando a una molécula diana (Pellecchia, *et al.* 2002 Nature Rev Drug Disc 1:211). La espectroscopia de RMN es una herramienta útil para determinar la unión de ligandos a moléculas diana y tiene la ventaja de poder detectar y cuantificar interacciones con alta sensibilidad sin precisar conocimiento previo de la función de la proteína. Adicionalmente, la espectroscopia de RMN puede proporcionar información estructural tanto de la diana como del ligando, para ayudar a la optimización posterior de los resultados positivos de unión débil en candidatos de alta afinidad.

Los métodos para la detección de la unión de un compuesto ligando a una biomolécula diana generando un primer y un segundo espectros de correlación de resonancia magnética nuclear a partir de biomoléculas diana que se han marcado uniformemente se describen en las Patentes de Estados Unidos N.º 5.698.401 y 5.804.390. El primer espectro se genera a partir de los datos recogidos sobre la sustancia diana en ausencia de ligandos y el segundo en presencia de uno o más ligandos. Una comparación de los dos espectros permite determinar qué compuestos en la mezcla de supuestos ligandos se unen a la biomolécula diana.

Además, basándose en su capacidad para unirse selectivamente a los receptores de CGRP, los péptidos descritos en el presente documento se pueden utilizar como reactivos para la detección de forma selectiva de los receptores de CGRP en células vivas, células fijadas, en líquidos biológicos, en homogeneizados de tejidos, en materiales biológicos naturales purificados, etc.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente las presentes realizaciones. No pretenden limitar el ámbito de las realizaciones.

Ejemplo 1

Utilizando un ensayo de flujo de calcio, se determinó la respuesta inhibitoria dependiente de la dosis de los antagonistas peptídicos de la presente invención sobre un complejo de receptor de amilina, AMY1, un complejo de receptor de CT (calcitonina)/RAMP1 (proteína modificadora de la actividad del receptor). Se empleó en el ensayo la línea celular recombinante CHO-K1/AMY1/G_{α15} (GenScript, Piscataway, NJ, N.º de catálogo M00475). Se analizaron las actividades de los antagonistas peptídicos, por duplicado, a cinco concentraciones distintas, comenzando con 1 µM y diluida en serie con factor cinco, en DMSO. Se utilizó como control positivo en los ensayos AC187 (SEQ ID NO: 55), un conocido antagonista del receptor de amilina (disponible, por ejemplo, de Tocris Bioscience, Minneapolis, NM, N.º de catálogo 3419), y se utilizó como control positivo en los ensayos α-CGRP humano, un conocido agonista del receptor de amilina (SEQ ID NO: 56), (disponible, por ejemplo, en Tocris Bioscience, Minneapolis, NM, N.º de catálogo 3012). Se utilizó el kit de ensayo FLIPR® Calcium 4 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Reactivos de control

Se emplearon como controles negativos y positivos, respectivamente, α-CGRP humano que tiene la secuencia de aminoácidos, NH₂-ACDTATCVTHRLAGLLSRGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO:56) y AC187 que tiene la secuencia VLGLSQELHKLQTYPRNTGSNTY (SEQ ID NO: 55). Las soluciones madre se diluyeron adicionalmente en tampón HBSS-HEPES para preparar soluciones de control finales 5x.

Tabla 4: Reactivos de control

Compuesto de referencia	Peso M. (g/mol)	Solución madre (disolvente)	Pureza (%)	Condición de almacenamiento
α-CGRP	3787,32	2 mM (DMSO)	97,1	-20 °C
AC187	2849,17	50 mM (DMSO)	99,1	-20 °C

Otros reactivos

Los materiales adicionales utilizados en el ensayo se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Reactivos

Nombre	Fuente	Número de Catálogo	Número de referencia de la proteína diana
CHO-K1/AMY1/G _{α15}	GenScript	M00475	NM_005855, NM_001742
Probenecid	Sigma	P8761	N/P
Kit de ensayo FLIPR® Calcium 4	Molecular Devices	R8141	N/P

Preparación del cultivo celular

Se sembraron células CHO-K1/AMY1/G_{α15} en una placa de 384 pocillos de paredes negras de fondo transparente, a una densidad de 20.000 células/pocillo, en 20 µl de medio de cultivo 20 horas antes del día del experimento, y se mantuvieron a 37 °C/CO₂ al 5 %.

Protocolo de ensayo

Según el protocolo del kit de ensayo, se añadió una solución de carga de colorante (a una concentración final 2x) en la placa de ensayo, 20 µl por pocillo. Se añadió la solución del compuesto (a una concentración final de 5x) en la placa de ensayo, 10 µl por pocillo. La placa de ensayo se colocó en una incubador a 37 °C durante 1 hora, después se dejó durante 15 min a TA. La placa de agonistas (a 5x la concentración de CE₈₀) se colocó en la Fuente 2. El tiempo total de lectura fue de 120 segundos. Se añadió el agonista después de 20 segundos de lectura de los valores iniciales y se capturó la señal de fluorescencia durante otros 100 segundos (21 s a 120 s).

En el cribado, se eligieron como fondo células estimuladas con tampón de ensayo; se eligieron como control negativo células estimuladas con agonista (a una concentración de CE₉₀).

Análisis de los datos

Los datos se registraron mediante ScreenWorks (versión 3.1) como archivos FMD y se almacenaron en la red de ordenadores de GenScript para su análisis fuera de línea. La adquisición y el análisis de datos se realizaron utilizando el programa ScreenWorks (versión 3.1) y se exportaron a Excel. Se calculó como lectura inicial el valor promedio de una lectura de 20 (1 s a 20 s) segundos y los valores de intensidad de unidades fluorescentes relativas (ΔUFR) se calcularon con las unidades fluorescentes máximas (21 s a 120 s) restando el valor promedio de la lectura inicial.

El valor de la CI₅₀ de AC187 fue de 8 µM. La actividad inhibitoria de los antagonistas peptídicos analizados se

normalizó con el control negativo (AC187) y se informó como % de inhibición, calculado a partir de la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición } (\Delta\text{UFR}_{\text{Compuesto}} - \Delta\text{UFR}_{\text{Fondo}}) / (\Delta\text{UFR}_{\text{Control negativo}} - \Delta\text{UFR}_{\text{Fondo}}) * 100 \%$$

A continuación, se representó la inhibición a lo largo del eje Y, con las concentraciones de prueba como se indica en el eje X. Los péptidos utilizados se enumeran en la anterior Tabla 1. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 6, con los valores de control positivo enumerados a continuación en la Tabla 7. Los péptidos se analizaron a las concentraciones indicadas y se estimularon con α -CGRP 32 nM (CE₈₀) (Media +/- DT, n=2). Los resultados demuestran la potencia sorprendentemente alta de los péptidos seleccionados, por ejemplo, muchos tienen concentraciones de CI₅₀ en un bajo intervalo de nanomolar en comparación con la concentración de CI₅₀ el intervalo bajo de micromolar del control positivo, AC187.

Tabla 6: Resultados.

SEQ ID. NO	CI ₅₀ nM	% de inhibición a concentración máxima (media +/-DT, n=2)
1	17	94,4 +/- 0,6
2	5	96,5
3	4	95,9 +/- 2,3
4	12	94,6 +/- 0,1
5	75	88,5 +/- 0,9
6	33	93,9 +/- 0,4
7	8	96,0 +/- 1,3
8	16	95,4 +/- 0,2
9	9	95,6 +/- 0,4
10	9	96,8 +/- 0,3
11	9	96,5 +/- 0,2
12	9	96,1 +/- 0,4
13	4	95,8 +/- 0,6
14	1024	51,9 +/- 3,3
15	1238	23,3 +/- 5,2

Tabla 7: Ensayo de control positivo.

Péptido	CI ₅₀ nM
AC187	8152

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Soares, Christopher J.

<120> ANTAGONISTAS PEPTÍDICOS DE LA FAMILIA CALCITONINA CGRP DE HORMONAS PEPTÍDICAS Y SU USO

<130> CSOAR.001EP

<140> 13703494.8

<141> 20/08/2014

<150> 61/591.236

<151> 26/01/2012

<150> PCT/US2013/023260

<151> 25/01/2013

<160> 58

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 819 825 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <400> 1

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Ala	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

<210> 2
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 2

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Ser	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

20 <210> 3
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 3

30

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Val	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

<210> 4
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 4

Ala	Cys	Asn	Thr	Ala	Ala	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

45 <210> 5
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>

ES 2 819 825 T3

<223> Péptido sintético

<400> 5

Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

5

<210> 6

<211> 32

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15 <400> 6

Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

20

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido sintético

<400> 7

Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

30

20

25

30

<210> 8

<211> 32

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 8

40

Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

45

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 819 825 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <400> 9

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Leu	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

10 <210> 10
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 10

Ala	Cys	Asp	Thr	Ala	Ile	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

20 <210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 11

30

Ala	Cys	Asn	Leu	Ser	Val	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

35 <210> 12
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 12

45 <210> 13
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

Cys	Ser	Asn	Thr	Ala	Val	Cys	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu
1				5					10					15	
His	Arg	Leu	Gln	Thr	Tyr	Pro	Arg	Thr	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Ala	Phe
			20					25					30		

ES 2 819 825 T3

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <400> 13

Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
 20 25 30

<210> 14
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 14

Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 20 25 30

20 <210> 15
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <400> 15

Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15
 Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Lys Ala Phe
 35

<210> 16
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Cys, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Tyr y Val

45 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)...(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Cys, Ser y Tyr

50 <220>

ES 2 819 825 T3

<221> VARIANTE
<222> (3)...(3)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Tyr y Val

5 <220>
<221> VARIANTE
<222> (4)...(4)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Leu, Lys, Phe, Ser, Thr, Tyr, y Val

10 <220>
<221> VARIANTE
<222> (5)...(5)
<223> se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Ser, Tyr y Val

15 <220>
<221> VARIANTE
<222> (6)...(6)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp y Tyr

20 <400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5

25 <210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <400> 17

Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys
1 5

40 <210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <400> 18

Ala Cys Asp Thr Ala Ser Cys
1 5

55 <210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

ES 2 819 825 T3

<400> 19
<210> 20
<211> 7
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Péptido sintético

<400> 20

<210> 21
<211> 7
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Péptido sintético

<400> 21

<210> 22
<211> 7
25 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Péptido sintético

<400> 22

<210> 23
<211> 7
35 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
40 <223> Péptido sintético

<400> 23

Ala Cys Asp Thr Ala Val Cys
1 5

45 Ala Cys Asn Thr Ala Ala Cys
1 5

Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys
1 5

50 Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys
1 5

Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys
1 5

<210> 24

ES 2 819 825 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 24

10 <210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 25

20 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 26

30 <210> 27
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 27

40 Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys
 1 5

Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys
 1 5

45 Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys
 1 5

Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys
 1 5

50 <210> 28
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 28
 <210> 29
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Péptido sintético
 <400> 29
 <210> 30
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Péptido sintético
 <400> 30
 <210> 31
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Péptido sintético
 <400> 31
 <210> 32
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Péptido sintético
 <400> 32

Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys
 1 5

45 Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys
 1 5

Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys
 1 5

50 Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys
 1 5

Ala Cys Asn Leu Ser Val Cys
 1 5

<210> 33
 <211> 7

ES 2 819 825 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 33

Cys Ser Asn Thr Ala Val Cys
 1 5

10 <210> 34
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <400> 34

Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn

25 <210> 35
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 35

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn

35 <210> 36
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 36

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15

Arg Thr Asn

45 <210> 37
 <211> 19
 <212> PRT

ES 2 819 825 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

5 <400> 37

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

10 <210> 38
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 38

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn

20 <210> 39
 <211> 19
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30 <400> 39

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn

35 <210> 40
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 40

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Met Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

45 <210> 41
 <211> 19
 <212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 819 825 T3

<223> Péptido sintético

<400> 41

Leu Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Thr
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

5

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 42

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

20

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido sintético

<400> 43

Met Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

30

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 44

40

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr His Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asp

45

<210> 45

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Péptido sintético

ES 2 819 825 T3

- 5
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)...(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly, Ile, leu, Met, Phe, Pro, Trp y Val
- 10
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)...(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly, Ile, leu, Met, Phe, Pro, Trp y Val
- 15
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)...(3)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Cys, Ser y Tyr
- 20
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)...(4)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Arg, Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr y Tyr
- 25
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5)...(5)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly, Ile, leu, Met, Phe, Pro, Trp y Val
- 30
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)...(6)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly, Ile, leu, Met, Phe, Pro, Trp y Val
- <400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

- 35
 <210> 46
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
- <400> 46
- 45
 <210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
- <400> 47

Val Gly Ser Lys Ala Phe
 1 5

- 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
- <400> 47
- Val Gly Ser Lys Ala Phe**
 1 5

ES 2 819 825 T3

<210> 48
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <400> 48
 Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn
 <210> 49
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <400> 49
 Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Arg Thr Asn
 25
 <210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> VARIANTE
 35
 <222> (6)...(6)
 <223> Xaa = cualquier resto de aminoácido distinto de Thr
 <400> 50
 Ala Cys Asp Thr Ala Xaa Cys
 1 5
 40
 <210> 51
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <400> 51

ES 2 819 825 T3

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10 15
Ala

5 <210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 52

Ala Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu
1 5 10 15
Ala

15 <210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 53

Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala
1 5 10 15

25 <210> 54
<211> 16
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

35 <400> 54

Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala
1 5 10 15

40 <210> 55
<211> 25
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 55

ES 2 819 825 T3

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro

1 5 10 15
 Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25

5 <210> 56
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <400> 56

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15
 Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 Gly Ser Lys Ala Phe
 35

15 <210> 57
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 57

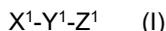
Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

25 <210> 58
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <400> 58

Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
 20 25 30

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho antagonista la estructura de Fórmula I:



en donde:

X^1 es X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} (SEQ ID NO: 16),

en donde X^{11} se selecciona del grupo que consiste en Ala, Cys y Gly, y X^{12} se selecciona del grupo que consiste en Cys y Ser, siempre que uno de X^{11} y X^{12} sea Cys,

X^{13} se selecciona del grupo que consiste en Arg, Asn, Asp y Val,

X^{14} se selecciona del grupo que consiste en Leu, Phe y Thr,

X^{15} se selecciona del grupo que consiste en Ala, Gly y Ser,

X^{16} se selecciona del grupo que consiste en Ala, Ile, Leu, Ser y Val, y

X^{17} es Cys; y

Y^1 se selecciona del grupo que consiste en -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 34), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 35), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 37), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 38), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO: 39), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Met-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp (SEQ ID NO: 40), -Leu-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Thr-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 41), -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 42), -Met-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 43) y -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-His-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO: 44); y

Z^1 es Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH₂.

2. El antagonista de la reivindicación 1, en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 17), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-(SEQ ID NO: 18), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO: 19), NH₂-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 20), NH₂-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 21), NH₂-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 22), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 23), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 24), NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO: 25), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO: 26), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO: 27), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO: 28), NH₂-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO: 29), NH₂-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(SEQ ID NO: 30), NH₂-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-(SEQ ID NO: 32) y NH₂-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO: 33).

3. Un antagonista de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde X^1 se selecciona del grupo que consiste en Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys (SEQ ID NO: 17), Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys (SEQ ID NO: 21) y Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys (SEQ ID NO: 24).

4. Un antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 para su uso en el tratamiento de una afección asociada con niveles anómalos del CGRP.

5. El antagonista peptídico para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la afección es jaqueca.

6. Un antagonista del péptido relacionado con el gen de la calcitonina de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 para su uso en el tratamiento de una cefalea.

7. El antagonista peptídico para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la cefalea es jaqueca.