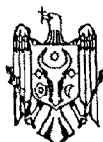




MD/EP 3242882 T2 2022.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3242882 (13) T2

(51) Int. Cl: **C07D 513/04** (2006.01.01)
C07K 7/64 (2006.01.01)
A61K 38/12 (2006.01.01)
A61P 25/06 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2017 0266 (22) Data de depozit: 2016.01.06 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16700059.5, 2016.01.06 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3242882, 2017.11.15 (31) Numărul cererii prioritare: 201562100371 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.01.06 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 10/2022, 2022.10.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 18/2022, 2022.05.04 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 02/2018, 2018.02.28
(71) Solicitant: FERRING B.V., NL (72) Inventatori: WISNIEWSKI Kazimierz, US; JIANG Guangcheng, US; RABINOVICH Aleksandr K, US; SUEIRAS-DIAZ Javier J, US (73) Titular: FERRING B.V., NL (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Peptide antagoniste ale CGRP

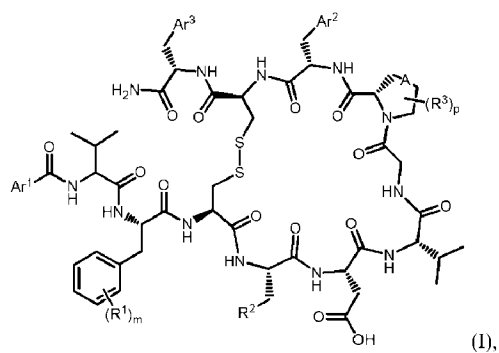
(57) Rezumat:

1

Această dezvăluire se referă la compuși cu formula (I) sau la o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestora:

2

MD/EP 3242882 T2 2022.10.31



în care m, p, A, Ar¹, Ar², Ar³, R¹, R², și R³ sunt definite în specificație. Compușii cu formula (I) pot fi utilizați ca antagoniști CGRP și pot fi utilizați pentru tratarea migrenei.

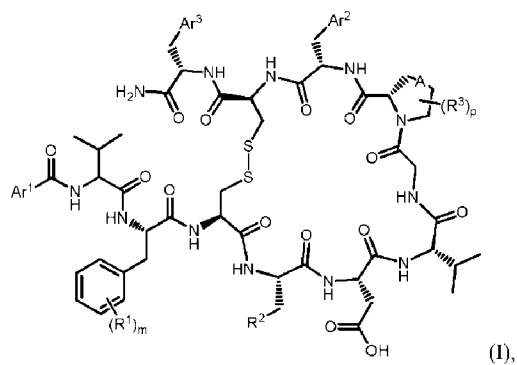
Revendicări: 16

(54) CGRP antagonist peptides

(57) Abstract:

1

This disclosure relates to compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



2

in which m, p, A, Ar¹, Ar², Ar³, R¹, R², and R³ are defined in the specification. The compounds of formula (I) can be used as CGRP antagonists and can be used to treat migraine.

Claims: 16

Descriere:

(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)

DOMENIUL TEHNIC

5 Această dezvăluire se referă la peptide antagoniste ale CGRP, precum și la compoziții și metode asociate.

STADIUL TEHNICII INVENȚIEI

10 Migrena este o afecțiune debilitantă caracterizată prin atacuri recurente de cefalee pulsantă adesea severă, de obicei împreună cu greață și sensibilitate la lumină și zgomot. Migrenele sunt frecvent precedate de un simptom neurologic focal numit aură. Standardul actual de îngrijire pentru tratarea migrenei este utilizarea medicamentelor din clasa triptanilor. Cu toate acestea, aproximativ 30% dintre pacienți nu găsesc ameliorare de la triptani. În plus, triptanii sunt contraindicați la persoanele afectate de migrene cu risc crescut de boli cardiovasculare (de exemplu, diabet, obezitate și hipercolesterolemie).

15 Astfel, rămâne o nevoie de noi paradigme terapeutice pentru tratamentul migrenei.

Peptida legată de gene a calcitoninei (CGRP) este o peptidă de 37 de aminoacizi, rezultată din îmbinarea alternativă a genei calcitoninei. CGRP este implicat în multe stări fiziologice și fiziopatologice. S-a descoperit că peptidele trunchiate (de exemplu, CGRP(8-37) sau CGRP(27-37)) ar putea acționa ca antagoniști la receptorul CGRP. Aceste peptide au fost utile ca instrumente de cercetare, dar astfel de peptide nu au fost urmărite în studiile clinice. Eforturile de descoperire a medicamentelor care se concentrează pe molecule mici non-peptidice au produs câțiva compuși care au avansat la dezvoltarea clinică, cum ar fi olcegepant și telcagepant. În ciuda eficacității aparente în tratarea migrenei, toate aceste programe au fost oprite, mai ales din cauza preocupărilor legate de toxicitatea hepatică. Mai recent, eforturile de dezvoltare a medicamentelor care țintesc calea CGRP pentru migrenă s-au reorientat asupra anticorpilor monoclonali anti CGRP sau a receptorului acestuia.

20

25

Receptorul CGRP este CLR 7 trans-membranar (receptor asemănător calcitoninei) în complex cu RAMP1 (Peptida 1 de Modularea a Activității Receptorului). În plus față de receptorul CGRP, CGRP activează și receptorii de adrenomedulină (AM) AM1 și AM2 (CLR+RAMP2 și, respectiv, CLR+RAMP3) la concentrații mai mari. Se teoretizează faptul că receptorii AM prezintă un efect asupra funcției reproducerii; cardiovasculare și renale; inflamației și alte afecțiuni. Un antagonist selectiv CGRP-R cu activitate redusă la receptorii AM ar reduce riscul de evenimente adverse din cauza întreruperii semnalizării AM.

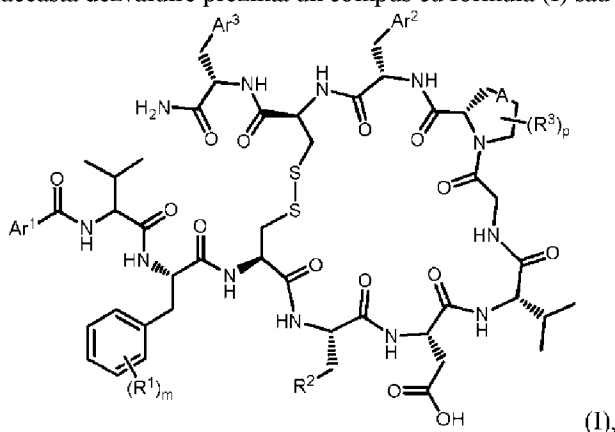
30

Yan și colab., J. Pept. Sci. 2011, 17, 383-386 dezvăluie antagoniști ai CGRP pe bază de peptide concentrate pe CGRP(27-37). Antagoniștii CGRP pe bază de peptide aparținând Yan și colab., J. Pept. Sci. 2011, 17, 383-386 nu abordează selectivitatea receptorilor CGRP și AM.

35

EXPUNEREA PE SCURT A INVENȚIEI

Într-un aspect, această dezvăluire prezintă un compus cu formula (I) sau o sare a acestuia:



40 în care m este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5; p este 0, 1, 2 sau 3; A este o legătură simplă sau dublă carbon-carbon; Ar¹ este heteroaril cu 5 sau 6 atomi, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, nitro, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ hidroxiialchil, OR_a, sau N(R_aR_a), în care fiecare R_a, independent, este H sau C₁-C₄ alchil și fiecare R_a, independent, este H sau C₁-C₄ alchil; Ar² este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit

45 cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, ciano, nitro, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ aminoalchil, C₁-C₄ hidroxiialchil, OR_b, N(R_bR_b), C(O)-N(R_bR_b), sau NH-C(O)-N(R_bR_b), în

care fiecare R_b , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_b , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; Ar^3 este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 hidroxiialchil, OR_c , sau $N(R_cR_c)$, în care fiecare R_c , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_c , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; fiecare R^1 , independent, este C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 aminoalchil, C_1 - C_4 hidroxiialchil, OR_d sau $C(O)-N(R_dR_d)$, în care fiecare R_d , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_d , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; R^2 este $-(CH_2)_n-R$, în care n este 0, 1, 2 sau 3 și R este $N(CH_3)_2$, $NH(CH(CH_3)_2)$, $NH-C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$, $NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, 3-amino-1,2,4-triazol-5-il, $N(CH_2CH_3)_2$, sau guanidino substituit cu CH_3 ; și fiecare R^3 , independent, este halogen, C_1 - C_4 alchil sau OR_f , în care fiecare R_f , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil.

Într-un alt aspect, această dezvăluire prezintă o compoziție farmaceutică care include un compus cu formula (I) descris în conținut și un purtător acceptabil farmaceutic.

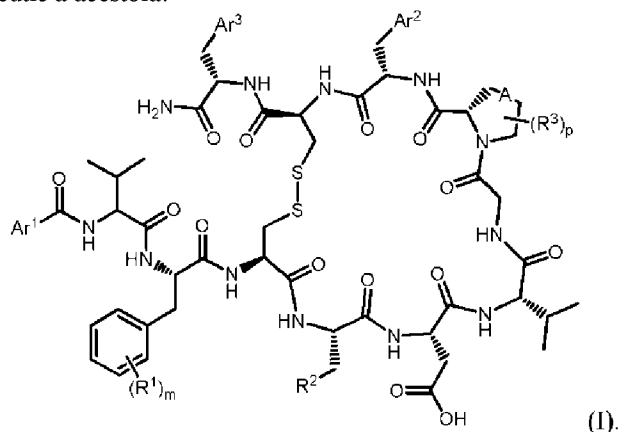
În încă un alt aspect, această dezvăluire prezintă o compoziție farmaceutică descrisă în conținut pentru, sau pentru utilizare în tratamentul migrenei, metoda incluzând administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente din compoziția farmaceutică descrisă în conținut.

Alte caracteristici, obiecte și avantaje vor fi evidente din descriere și din revendicări.

DESCRIERE DETALIATĂ

Această dezvăluire se referă în general la peptidele antagoniste ale CGRP și la utilizarea acestora pentru tratarea migrenei. În particular, această dezvăluire se bazează pe descoperirea neașteptată că anumite peptide sunt antagoniști ai CGRP care prezintă o eficiență îmbunătățită pentru receptorul CGRP și pot fi utilizate eficient pentru tratarea migrenei. În anumite realizări, peptidele antagoniste CGRP sunt mai selective pentru receptorul CGRP față de receptorul AM2. În anumite realizări, peptidele antagoniste CGRP au solubilitate îmbunătățită. În anumite realizări, peptidele antagoniste CGRP au biodisponibilitate îmbunătățită.

În unele realizări, peptidele antagoniste CGRP descrise în conținut sunt cele cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora:



în formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5; p este 0, 1, 2 sau 3; A este o legătură simplă sau dublă carbon-carbon; Ar^1 este heteroaril cu 5 sau 6 atomi, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen (de exemplu, F, Cl, Br sau I), nitro, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 hidroxiialchil (de exemplu, CH_2OH), OR_a , sau $N(R_aR_a)$, în care fiecare R_a , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_a , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; Ar^2 este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, ciano, nitro, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 aminoalchil (de exemplu, CH_2NH_2), C_1 - C_4 hidroxiialchil, OR_b , $N(R_bR_b)$, $C(O)-N(R_bR_b)$, sau $NH-C(O)-N(R_bR_b)$, în care fiecare R_b , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_b , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; Ar^3 este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 hidroxiialchil, OR_c , sau $N(R_cR_c)$, în care fiecare R_c , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_c , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; fiecare R^1 , independent, este C_1 - C_4 alchil, C_1 - C_4 aminoalchil, C_1 - C_4 hidroxiialchil, OR_d sau $C(O)-N(R_dR_d)$, în care fiecare R_d , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil și fiecare R_d , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil; R^2 este $-(CH_2)_n-R$, în care n este 0, 1, 2 sau 3 și R este $N(CH_3)_2$, $NH(CH(CH_3)_2)$, $NH-C(O)-CH(NH_2)-(CH_2)_4-N(CH_3)_2$, $NH-C(O)-CH_2-(OCH_2CH_2)_2-NH_2$, 3-amino-1,2,4-triazol-5-il, $N(CH_2CH_3)_2$, sau guanidino substituit cu CH_3 ; și fiecare R^3 , independent, este halogen, C_1 - C_4 alchil sau OR_f , în care fiecare R_f , independent, este H sau C_1 - C_4 alchil.

Termenul "alchil" se referă la un fragment de hidrocarbură saturată, liniară sau ramificată, cum ar fi $-CH_3$ sau $-CH(CH_3)_2$. Termenul "cicloalchil" se referă la un fragment de hidrocarbură ciclică saturată, cum ar fi ciclohexil. Termenul "heterocicloalchil" se referă la un fragment ciclic saturat care are cel puțin un heteroatom în ciclu (de exemplu, N, O sau S), cum ar fi 4-tetrahidropirani. Termenul "aril" se referă la un fragment de hidrocarbură având unul sau mai multe cicluri aromatice. Exemple de fragmente aril includ fenil (Ph), fenilen, naftil, naftilenă, pirenil, antril și fenantril. Termenul "heteroaril" se referă la un fragment având unul sau mai multe cicluri aromatice care conțin cel puțin un heteroatom (de exemplu, N, O sau S). Exemple de fragmente heteroaril includ furil, furilenă, fluorenil, pirolil, tienil, oxazolil, imidazolil, tiazolil, piridinil, pirimidinil, chinazolinil, chinolil, izochinolil și indolil.

În unele realizări, restul de aminoacid legat de $Ar^1C(O)$ poate fi D-Val.

În unele realizări, Ar^1 poate fi piridinil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirimidinil, pirolil sau triazolil, fiecare dintre acestea fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi F, Cl, NO_2 , CH_3 , CH_2OH sau NH_2 .

În unele realizări, Ar^2 poate fi fenil sau piridinil, fiecare dintre acestea fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, cum ar fi CH_2NH_2 , $C(O)NH_2$, OH, CN, CH_2OH , NH_2 sau $NH-C(O)-NH_2$.

În unele realizări, Ar^3 poate fi piridinil.

În unele realizări, R^1 poate fi OH, $C(O)NH_2$, sau CH_2NH_2 . În astfel de realizări, m în formula (I) poate fi 1.

În unele realizări, n în R^2 în formula (I) poate fi 0, 1 sau 2.

În unele realizări, p în formula (I) este 0.

Exemple de compuși cu formula (I) îi includ pe cei enumerați în Tabelul 1 de mai jos. Compușii 1, 3 până la 5, 7, 11 până la 13, 16 până la 23, 26, 29, 31 până la 34, 36, 37, 47 până la 53 și 56 nu sunt conform invenției și sunt prezenți doar în scop ilustrativ.

Tabelul 1

Comp #	ID secvență
1	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
2	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
3	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
4	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
5	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(3-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
6	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH ₂
7	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr-Asp-Val-Gly-Pro-Tyr-Cys)-3Pal-NH ₂
8	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(Et ₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
9	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
10	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr(CO-CH ₂ -(O-(CH ₂) ₂) ₂ -NH ₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
11	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
12	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
13	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(CO-CH ₂ -(O-(CH ₂) ₂) ₂ -NH-iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
14	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
15	Bz(4-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
16	Pirimidin-4-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
17	Picolinoil(3-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
18	Picolinoil(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
19	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-norArg(CN)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
20	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
21	Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(3-CN)-Cys)-3Pal-NH ₂
22	Bz(4-F)-D-Val-Phe(3-CH ₂ NH ₂)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Dhp-Tyr-Cys)-3Pal-NH ₂

Comp #	ID secvență
23	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(3-CH ₂ NH ₂)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH ₂
24	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Et ₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
25	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH ₂) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
26	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg(CN)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
27	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Atz)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
28	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg(Me)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
29	Picolinoil(3-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH ₂) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
30	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3 Pal-NH ₂
31	Pirimidin-4-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
32	Picolinoil(3-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
33	Tiazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
34	Picolinoil(3-Me)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
35	Picolinoil(3,5-F ₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
36	Picolinoil(3-NH ₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
37	1H-imidazol-5-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
38	Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
39	Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
40	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3 Pal-NH ₂
41	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Lys(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
42	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Dab(Atz)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
43	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
44	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Lys(Me) ₂))-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3 Pal-NH ₂
45	Pirimidin-4-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Lys(Me) ₂))-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3 Pal-NH ₂
46	Picolinoil(3-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Me ₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
47	1H-imidazol-4-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
48	1H-1,2,4-triazol-5-carbonil(3-Me)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3 Pal-NH ₂
49	1H-pirol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
50	Picolinoil(3-NO ₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
51	Picolinoil(3-Cl)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
52	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(Atz)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3 Pal-NH ₂
53	1H-1,2,4-triazol-5-carbonil(3-Me)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(2-CH ₂) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂

Comp #	ID secvență
54	Picolinoil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH) ₂ NH ₂)-Cys)-3Pal-NH ₂
55	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
56	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
57	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Tyr-Cys)-3 Pal-NH ₂
58	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-3Pal-Cys)-3Pal-NH ₂
59	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Aph-Cys)-3 Pal-NH ₂
60	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Uph-Cys)-3 Pal-NH ₂
61	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3 Pal-NH ₂
62	Picolinoil(3,5-F ₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH ₂
63	Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
64	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
65	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH ₂
66	Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(2-Cbm)-Cys)-3Pal-NH ₂
67	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3 Pal-NH ₂
68	Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH ₂
69	Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂
70	Oxazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH) ₂ OH)-Cys)-3Pal-NH ₂

Dacă nu se specifică altfel, codul de aminoacid din Tabelul 1 se referă la izomerul său L. De exemplu, Orn se referă la L-ornitină, 3Pal se referă la 3-(3-piridil)-L-alanină, Dhp se referă la 3,4-dehidro-L-prolină și Phe(2-Cbm) se referă la 3-(2-carbamoil)fenil-L-alanină.

5 Compuși exemplari sunt cei cu formula (I), în care m este 1, p este 0, Ar³ este 3-piridinil și A, Ar¹, Ar², R¹, n și R sunt cele prezentate în Tabelul 2 de mai jos. Compuși 1, 3 până la 5, 7, 11 până la 13, 16 până la 23, 26, 29, 31 până la 34, 36, 37, 47 până la 53 și 56 nu sunt conform invenției și sunt prezenți doar în scop ilustrativ.

Tabelul 2

Comp #	A	Ar ¹	Ar ²	R ¹	n	R
1	simplă	4-fluorfenil	fenil	4-OH	2	guanidino
2	simplă	4-fluorfenil	3-piridinil	4-OH	2	guanidino
3	simplă	2-piridinil	3-piridinil	4-OH	2	guanidino
4	dublă	4-fluorfenil	fenil	4-OH	2	guanidino
5	simplă	4-fluorfenil	3-aminometilfenil	4-OH	2	guanidino
6	simplă	4-fluorfenil	3-carbamoilfenil	4-OH	0	NH ₂
7	simplă	4-fluorfenil	4-hidroxifenil	4-OH	0	NH ₂
8	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	1	N(Et ₂)

Comp #	A	Ar ¹	Ar ²	R ¹	n	R
9	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	1	NH-iPr
10	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	0	NH-CO-CH ₂ -(O-(CH ₂) ₂) ₂ -NH ₂
11	simplă	1,3 -oxazol-2-il	3-piridinil	4-OH	2	guanidino
12	simplă	5-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	NH ₂
13	simplă	5-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	NH-CO-CH ₂ -(O-(CH ₂) ₂) ₂ -NH-iPr
14	simplă	5-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	NH-iPr
15	simplă	4-fluorfenil	fenil	2-C(O)-NH ₂	2	guanidino
16	simplă	pirimidinil	fenil	4-OH	2	guanidino
17	simplă	3-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
18	simplă	4-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
19	simplă	4-fluorfenil	fenil	4-OH	1	cianoguanidino
20	simplă	4-fluorfenil	4-aminometilfenil	4-OH	2	guanidino
21	simplă	4-fluorfenil	3-cianofenil	4-OH	2	guanidino
22	dublă	4-fluorfenil	4-hidroxifenil	3-CH ₂ -NH ₂	2	guanidino
23	dublă	1,3-oxazol-2-il	3 -carbamoilfenil	3-CH ₂ -NH ₂	2	guanidino
24	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	2	N(Et ₂)
25	simplă	2-piridinil	4-hidroximetilfenil	4-OH	2	NH ₂
26	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	2	cianoguanidino
27	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	2	3-amino-1,2,4-triazol-5-il
28	simplă	2-piridinil	fenil	4-OH	2	metilguanidino
29	simplă	3-fluorpiridin-2-il	4-hidroximetilfenil	4-OH	2	NH ₂
30	simplă	1,3-oxazol-2-il	fenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
31	dublă	pirimidinil	3 -aminometilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	guanidino
32	dublă	3-fluorpiridin-2-il	3 -aminometilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	guanidino
33	simplă	2-tiazolil	fenil	4-OH	2	guanidino
34	simplă	3-metilpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
35	simplă	3,5-difluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
36	simplă	3 -aminopiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
37	simplă	5-imidazolil	fenil	4-OH	2	guanidino
38	dublă	5-fluorpiridin-2-il	3-piridinil	2-C(O)-	2	NH-iPr

Comp #	A	Ar ¹	Ar ²	R ¹	n	R
				NH ₂		
39	simplă	5-fluorpiridin-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
40	simplă	1,3-oxazol-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
41	simplă	1,3-oxazol-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	3	NH-iPr
42	simplă	1,3-oxazol-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	3-amino-1,2,4-triazol-5-il
43	dublă	1,3-oxazol-2-il	3-aminometilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
44	simplă	1,3-oxazol-2-il	fenil	4-OH	2	NH-C(O)-CH(NH ₂)-(CH ₂) ₄ -N(CH ₃) ₂
45	simplă	pirimidinil	fenil	4-OH	2	NH-C(O)-CH(NH ₂)-(CH ₂) ₄ -N(CH ₃) ₂
46	simplă	3-fluorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	NMe ₂
47	simplă	5-imidazolil	fenil	4-OH	2	guanidino
48	simplă	1,2,4-triazol-5-il	fenil	4-OH	2	guanidino
49	simplă	2-pirolil	fenil	4-OH	2	guanidino
50	simplă	3-nitropiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
51	simplă	3-clorpiridin-2-il	fenil	4-OH	2	guanidino
52	simplă	1,3-oxazol-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	3-amino-1,2,4-triazol-5-il
53	simplă	1,2,4-triazol-5-il	2-aminometilfenil	4-OH	2	guanidino
54	dublă	2-piridinil	3-aminometilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
55	simplă	2-piridinil	4-hidroximetilfenil	4-OH	2	NH-iPr
56	simplă	5-fluorpiridin-2-il	4-hidroximetilfenil	4-OH	2	NH ₂
57	dublă	1,3-oxazol-2-il	4-hidroxifenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
58	dublă	1,3-oxazol-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
59	dublă	1,3-oxazol-2-il	4-aminofenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
60	dublă	1,3-oxazol-2-il	4-ureidofenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
61	simplă	5-fluorpiridin-2-il	4-hidroximetilfenil	4-OH	2	NH-iPr
62	simplă	3,5-difluorpiridin-2-il	3-piridinil	4-OH	2	NH-iPr
63	dublă	5-fluorpiridin-2-il	3-piridinil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
64	simplă	1,3-oxazol-2-il	4-hidroximetilfenil	2-C(O)-	2	NH-iPr

Comp #	A	Ar ¹	Ar ²	R ¹	n	R
				NH ₂		
65	dublă	1,3-oxazol-2-il	3 -carbamoilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
66	dublă	5-fluorpiridin-2-il	2-carbamoilfenil	2-C(O)-NH ₂	2	NH-iPr
67	dublă	1,3-oxazol-2-il	3-carbamoilfenil	4-OH	2	NH-iPr
68	dublă	5-fluorpiridin-2-il	3-carbamoilfenil	4-OH	2	NH-iPr
69	dublă	2-piridinil	4-hidroxiometilfenil	4-OH	2	NH-iPr
70	dublă	1,3-oxazol-2-il	4-hidroxiometilfenil	4-OH	2	NH-iPr

Compușii cu formula (I) pot fi obținuți prin metode cunoscute în domeniu sau prin metode descrise în conținut. Exemplele 1-5 de mai jos furnizează descrieri detaliate ale modului în care compușii 1-70 au fost preparați de fapt.

Această dezvăluire prezintă, de asemenea, compoziții farmaceutice care conțin o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic din cel puțin una (de exemplu, două sau mai multe) dintre peptidele antagoniste CGRP descrise în conținut (adică compușii cu formula (I)) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora ca ingredient activ, precum și cel puțin un purtător acceptabil farmaceutic (de exemplu, adjuvant sau diluant). Exemple de săruri acceptabile farmaceutic includ săruri de adiție acidă, de exemplu, săruri formate prin reacția cu acizi hidrohalogen (cum ar fi acidul clorhidric sau acidul bromhidric), acizii minerali (cum ar fi acidul sulfuric, acidul fosforic și acidul azotic) și acizi alifatici, aliciclici, aromatici sau sulfonici sau carboxilici heterociclici (cum ar fi acid formic, acid acetic, acid propionic, acid succinic, acid glicolic, acid lactic, acid malic, acid tartric, acid citric, acid benzoic, acid ascorbic, acid maleic, acid hidroximaleic, acid piruvic, acid p-hidroxibenzoic, acid embonic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid hidroxietansulfonic, acid halobenzen-sulfonic, acid trifluoracetic, acid trifluormetansulfonic, acid toluensulfonic și acid naftalensulfonic).

Purtătorul din compoziția farmaceutică trebuie să fie "acceptabil" în sensul că este compatibil cu ingredientul activ al compoziției (și de preferință, capabil să stabilizeze ingredientul activ) și să nu fie dăunător pentru subiectul de tratat. Unul sau mai mulți agenți de solubilizare pot fi utilizați ca purtători farmaceutici pentru eliberarea unei peptide active antagoniste CGRP. Exemple de alți purtători includ oxid de siliciu coloidal, stearat de magneziu, celuloză, lauril sulfat de sodiu și D&C Yellow #10.

Compoziția farmaceutică descrisă în conținut poate include opțional cel puțin un aditiv suplimentar selectat dintre un agent de dezintegrare, liant, lubrifiant, agent de aromatizare, conservant, colorant și orice amestec al acestora. Exemple de astfel de aditivi și de alți aditivi pot fi regăsite în "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Ed. A.H. Kibbe, Ed. a 3-a, American Pharmaceutical Association, SUA și Pharmaceutical Press UK, 2000.

Compoziția farmaceutică descrisă în conținut poate fi adaptată pentru administrare parenterală, orală, topică, nazală, rectală, bucală sau sublinguală sau pentru administrare prin tractul respirator, de exemplu, sub formă de aerosol sau de pulbere fină suspendată în aer. Termenul "parenteral" așa cum este utilizat în conținut se referă la injecție sub-cutanată, intra-cutanată, intra-venoasă, intra-musculară, intra-articulară, intra-arterială, intra-sinovială, intra-sternală, intra-tecală, intra-lezională, intra-peritoneală, intra-oculară, intra-aural sau intra-craniană, precum și la orice tehnică de perfuzie adecvată. În unele realizări, compoziția poate fi sub formă de tablete, capsule, pulberi, microparticule, granule, siropuri, suspensii, soluții, spray nazal, plasturi trans-dermici sau supozitoare.

În unele realizări, compoziția farmaceutică descrisă în conținut poate conține o peptidă antagonistă a CGRP descrisă în conținut care este dizolvată într-o soluție apoasă. De exemplu, compoziția poate include o soluție apoasă de clorură de sodiu (de exemplu, care conține 0,9% în greutate de clorură de sodiu) pentru a servi drept diluant.

În plus, această dezvăluire prezintă o peptidă antagonistă a CGRP, așa cum s-a subliniat mai sus, pentru sau pentru utilizare în tratamentul migrenei sau pentru fabricarea unui medicament pentru un astfel de tratament. Utilizarea poate include administrarea la un pacient care are nevoie de aceasta a unei cantități eficiente din compoziția farmaceutică descrisă în conținut. "O cantitate eficientă" se referă la cantitatea de compoziție farmaceutică care este necesară pentru a conferi un efect terapeutic subiectului tratat. Dozele eficiente vor varia, după cum este recunoscut de specialiștii în domeniu, în funcție de tipurile de boli tratate, calea de administrare, utilizarea excipientului și posibilitatea de co-utilizare cu alt tratament terapeutic.

Așa cum sunt utilizați în conținut, termenii "tratament", "trata" și "tratare" se referă la inversarea, atenuarea, întârzierea apariției sau inhibarea progresului migrenei sau a unui sau mai multe simptome ale acesteia, așa cum este descris în conținut. În unele realizări, o peptidă antagonistă a CGRP după cum s-a subliniat mai sus poate fi administrată după ce s-au dezvoltat unul sau mai multe simptome. În alte realizări, o peptidă antagonistă a CGRP, așa cum s-a subliniat mai sus, poate fi administrată în absența simptomelor. De exemplu, o peptidă antagonistă a CGRP așa cum s-a subliniat mai sus poate fi administrată la un individ susceptibil înainte de apariția simptomelor (de exemplu, în lumina istoricului de simptome și/sau în lumina factorilor genetici sau a altor factori de susceptibilitate). Administrarea poate fi, de asemenea, continuată după ce simptomele s-au rezolvat, de exemplu pentru a preveni sau a întârzia reapariția acestora.

Doza tipică a peptidului antagoniste a CGRP descrisă în conținut poate varia într-un interval larg și va depinde de diverși factori, cum ar fi nevoile individuale ale fiecărui pacient și calea de administrare. Doze zilnice exemplificative (de exemplu, pentru administrare subcutanată) pot fi de cel puțin aproximativ 0,5 mg (de exemplu, cel puțin aproximativ 1 mg, cel puțin aproximativ 5 mg, cel puțin aproximativ 10 mg sau cel puțin aproximativ 15 mg) și/sau cel mult aproximativ 100 mg (de exemplu, cel mult aproximativ 75 mg, cel mult aproximativ 50 mg, cel mult aproximativ 20 mg sau cel mult aproximativ 15 mg) dintr-o peptidă antagonistă a CGRP. Specialistul în domeniu sau medicul poate lua în considerare variații relevante ale acestui interval de dozare și implementări practice pentru a se adapta situației în cauză.

În unele realizări, compoziția farmaceutică descrisă în conținut poate fi administrată o dată pe zi. În unele realizări, compoziția farmaceutică poate fi administrată de mai mult de o dată pe zi (de exemplu, de două ori pe zi, de trei ori pe zi sau de patru ori pe zi).

Următoarele exemple sunt ilustrative și nu se intenționează să fie limitative.

Exemple

Metode de Sinteză Generală

1. Derivați de aminoacizi

Derivații de aminoacizi au fost achiziționați de la furnizori comerciali (cum ar fi Aapptec, Chem Impex International, EMD Millipore, PPL, PepTech și Peptides International), cu excepția Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH. Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH a fost preparat după cum urmează:

50,0 g (105,8 mmol) de Fmoc-Orn(Boc)-OH a fost dizolvat în 100 mL de diclorometan (DCM). S-au adăugat ulterior 100 ml de acid trifluoroacetic (TFA). Amestecul de reacție a fost agitat magnetic timp de 1 oră și solvenții au fost evaporați. Pentru a îndepărta excesul de TFA, reziduul a fost reconstituit în DCM și evaporat de mai multe ori. Reziduul uleios a fost dizolvat în 400 mL de MeOH și 100 mL de acetonă, urmat de 30 mL de acid acetic. Amestecul de reacție a fost agitat energic și 120,0 g (0,57 mol, 5,4 echiv.) NaBH(OAc)₃ solid s-a adăugat în porții de 10 g până când s-a consumat Fmoc-Orn-OH (aproximativ 2 ore, monitorizat prin HPLC analitică). Solvenții au fost apoi evaporați și reziduul solid rezultat a fost utilizat în etapa următoare fără purificare.

Reziduul obținut în etapa anterioară a fost dizolvat în 100 ml de apă și pH-ul soluției a fost ajustat la aproximativ 9,5 cu Na₂CO₃ solid. Ulterior s-au adăugat 100 mL de t-BuOH la amestecul de reacție agitat magnetic. Boc₂O (60,0 g, 275 mmol, 2,6 echiv.) în 100 mL de t-BuOH a fost apoi adăugat în porțiuni timp de 10 ore. Valoarea pH a amestecului de reacție a fost menținută la aproximativ 9,5 cu adăugarea de Na saturat₂CO₃ (aq). După adăugarea ultimei porțiuni de Boc₂O, amestecul de reacție s-a agitat încă 9 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu 1 L de apă și extras cu 2 x 200 ml de hexan. Faza apoasă a fost acidulată cu HCl 2 M și produsul a fost extras cu dietil eter (3 x 300 mL). Extractele organice combinate au fost spălate temeinic cu HCl 2 M (3 x 200 ml) și apă și apoi au fost uscate pe MgSO₄ anhidru. Agentul de uscare a fost filtrat și solventul a fost evaporat. Reziduul solid rezultat a fost tratat cu eter de petrol, decantat și uscat *in vid*. Produsul cristalin a fost dizolvat în 200 ml de t-BuOH și liofilizat. S-au obținut 41,8 g (84 mmol, randament 79,5%) de derivat liofilizat.

2. Sinteza Peptidelor

Rășinile au fost achiziționate de la furnizori comerciali (de exemplu, PCAS BioMatrix Inc. și EMD Millipore). Acizii carboxilici pentru introducerea grupului acil N-terminal au fost obținuți de la AstaTech, ChemBridge Corp. Frontier Scientific, J&W Pharmalab, Oakwood Products și TCI America. Toți reactivii, substanțele chimice și solvenții suplimentari au fost achiziționați de la Sigma-Aldrich și VWR

Compușii descriși în conținut au fost sintetizați prin metode standard în chimia peptidelor în fază solidă utilizând metodologia Fmoc. Peptidele au fost asamblate fie manual, fie automat folosind un sintetizator de peptide Tribute (Protein Technologies Inc., Tucson, Arizona) sau un sintetizator de peptide Applied Biosystems 433A, sau prin combinație de sinteze manuale și automate.

HPLC preparativă a fost efectuată pe un sistem Waters Prep LC utilizând un cartuș PrepPack Delta-Pack C18, 300 Å, 15 μm, 47 x 300 mm la un debit de 100 mL/min și/sau pe o coloană Phenomenex

Luna C18, 100 Å, 5 µm, 30 × 100 mm la un debit de 40 mL/min. HPLC cu fază inversă analitică a fost efectuată pe un cromatograf lichid Agilent Technologies seria 1200rr utilizând o coloană Agilent Zorbax C18, 1,8 µm, 4,6 × 110 mm la un debit de 1,5 ml/min. Analizele finale ale compușilor au fost efectuate pe un cromatograf Agilent Technologies din seria 1200 prin HPLC cu fază inversă pe o coloană Phenomenex Gemini 110Å C18, 3 µm, 2 × 150 mm la un debit de 0,3 ml/min. Spectrele de masă au fost înregistrate pe un spectrometru de masă cu electrospray MAT Finnigan LCQ. Dacă nu se specifică altfel, toate reacțiile au fost efectuate la temperatura camerei. Următoarele referințe oferă îndrumări suplimentare privind configurarea experimentală generală, precum și despre disponibilitatea materialului de pornire și a reactivilor necesari: Kates, S.A., Albericio, F., Ed., *Solid Phase Synthesis: A Practical Guide*, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley Sons Inc., ediția a doua, 1991; Stewart, J.M., Young, J.D., *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, și colab., *J. Biol. Chim.* 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, J. *Am. Chim. Soc.* 1963, 85, 2149-2154; și Chang și White P.D., "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: a Practical Approach", Oxford University Press, Oxford, 2000.

Următoarele grupări protectoare au fost utilizate pentru a proteja grupările funcționale ale catenei laterale de aminoacizi date: Pbf (2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonil) pentru Arg; tBu (t-butil) pentru Tyr și Asp; Boc (t-butoxicarbonil) pentru Dab, Orn, Orn(iPr) și Lys; și Trt (tritol) pentru Cys.

Cuplările de aminoacizi protejați cu Fmoc de pe sintetizatorul Tribute au fost mediate cu HBTU/NMM în DMF, cu excepția derivaților de cisteină care au fost cuplați cu DIC/HOBt în DMF. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri individuale de 30-60 de minute cu un exces de 5 ori de aminoacizi activați protejați cu Fmoc. Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost monitorizată prin UV. Au fost efectuate spălări multiple (de până la 10 ori, după cum este necesar) de două minute ale rășinii peptidice cu 20% piperidină în DMF.

Protocoloalele de ciclu specificate de Applied Biosystems au fost utilizate pe sintetizatorul 433A. Cuplările au fost mediate cu HATU/DIPEA sau DIC/HOBt în DMF/NMP. S-au folosit cuplări simple de 35-50 minute cu un exces de 4 ori de aminoacizi protejați cu Fmoc activați. Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost monitorizată prin UV și a fost realizată printr-o singură spălare de 20 de minute cu 20% piperidină/NMP.

Cuplările mediate DIC/HOBt în DMF au fost folosite pentru toți aminoacizii în modul manual. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri unice de cel puțin 2 ore cu un exces de până la 3 ori de aminoacizi activați protejați cu Fmoc. Completitudinea cuplajelor a fost evaluată cu testul cu nihidrină (Kaiser). Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost realizată cu o singură spălare de 30 de minute a rășinii peptidice cu piperidină 20% în DMF.

După terminarea sintezei peptidelor, rășinile peptidice au fost spălate cu DCM și uscate *in vid*. Rășinile au fost tratate cu TFA care conține cantități variabile de H₂O (până la 10%) și diizopropilsilan (TIS; până la 4%) timp de 2 ore pentru a îndepărta grupările de protecție a catenei laterale cu scindarea concomitentă a peptidei din rășină. Peptidele au fost filtrate, precipitate cu dietil eter și decantate. Pentru a obține peptide cu punți disulfurice, precipitatul a fost dizolvat în TFA pur sau AcOH și soluția a fost apoi turnată în acetonitril 10 % în apă. În unele cazuri s-a adăugat o cantitate suplimentară de acetonitril pentru a solubiliza substratul. Peptida liniară a fost oxidată cu 0,1 M I₂ în MeOH sau AcOH. Soluția de oxidant a fost adăugată prin picurare până când culoarea galbenă a persistat. Excesul de iod a fost redus cu acid ascorbic. PH-ul a fost apoi ajustat la aproximativ 4 cu amoniac concentrat. Soluția obținută a fost încărcată direct pe o coloană HPLC preparativă și eluată cu un gradient de Componenta B prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Fiecare peptidă brută a fost purificată cu tampon T prezentat în Tabelul 3. Frațiile cu o puritate care depășește 90%, determinate prin HPLC analitică cu fază inversă, au fost reunite și reîncărcate pe coloană și eluate cu tampon T pentru a furniza săruri trifluoracetat. În unele cazuri, a fost efectuată o purificare suplimentară cu tampon C prezentat în Tabelul 3. Pentru a obține săruri clorhidrat, fracțiile din ciclurile cu tampon T sau C au fost reîncărcate pe coloană și coloana a fost spălată cu 3-5 volume de clorură de sodiu 0,1 M în HCl 1 mM. Produsul final a fost eluat cu tampon H prezentat în Tabelul 3. Frațiile au fost reunite și liofilizate. Compuși astfel preparați s-au dovedit în mod obișnuit a fi puri în proporție de cel puțin aproximativ 90%.

Tabelul 3. Compoziții de Tampon HPLC Prep

Tampon	Componenta A	Componenta B
C	0,25 M Perclorat de Trietilamoniu, pH 2,3	60% acetonitril, 40% Componenta A
T	0,1% Acid trifluoracetic (TFA)	60% acetonitril, 0,1% TFA
H	1 mM HCl	60% acetonitril, HCl 1 mM

Sintezele anumitor compuși exemplificatori cu formula (I) descriși în conținut sunt furnizate mai jos.

Exemplul 1: Sinteza Compusului 30

Peptida a fost asamblată manual pornind de la 3,0 g (1,95 mmol) de rășină MBHA amidă Fmoc-Rink (EMD Millipore, numărul de catalog 855003, 0,65 mmol/g). Au fost folosite cuplaje mediate DIC/HOBt în DMF. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri unice de cel puțin 2 ore cu un exces de până la 3 ori de aminoacizi activați protejați cu Fmoc. Completarea cuplajelor a fost evaluată cu testul cu nihidrină. Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost realizată cu o singură spălare de 30 de minute a rășinii peptidice cu piperidină 20% în DMF. Următorii derivați de aminoacizi au fost utilizați pentru a asambla peptida legată de rășină: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Phe(2-Cbm)-OH și Fmoc-D-Val-OH. După ce fragmentul de peptide 1-11 a fost asamblat, rășina a fost acoperită cu acid oxazol-2-carboxilic/DIC/HOBt (4 echiv.), spălată bine cu DCM și uscată *in vid*. Peptida liniară brută a fost clivată din rășină cu 50 mL de TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (v/v/v) timp de 2 ore. După ce solventul a fost evaporat, peptida brută a fost precipitată cu dietil eter și decantată. Precipitatul a fost dizolvat în 1 L de TFA apos 1% și oxidat cu 0,1 M I₂/MeOH. Soluția de oxidant a fost adăugată prin picurare până când culoarea galbenă a persistat. Excesul de iod a fost redus cu acid ascorbic solid. PH-ul a fost apoi ajustat la aproximativ 4 cu amoniac concentrat. Soluția obținută a fost încărcată direct pe o coloană HPLC preparativă și purificată cu tampon T. Fraakțiile cu puritate >90%, determinate prin HPLC analitică cu fază inversă, au fost reunite și reîncărcate pe coloană. Coloana a fost echilibrată cu HCl 1 mM, spălată cu 3 volume de NaCl 0,1 mM în HCl 1 mM și compusul a fost eluat cu tampon H pentru a furniza sare clorhidrat. Fraakțiile au fost reunite și liofilizate. S-au obținut 1009,8 mg (0,63 mmol, 32,3% total pe baza conținutului de 89,6% peptidă) de pulbere de peptidă albă (Compusul 30).

Puritatea produsului a fost determinată prin HPLC analitică ca 90,7%. Datele MS observate și calculate (adică, M+H) sunt furnizate în Tabelul 4 de mai jos.

Exemplul 2: Sinteza Compusului 40

Sinteza în fază solidă a acestei peptide a fost efectuată pe sintetizatorul de peptide Tribute utilizând strategia Fmoc. Rășina de pornire a fost 0,23 g (0,15 mmol) de rășină Rink Amide MBHA (EMD Millipore, numărul de catalog 855003, 100-200 mesh, 0,65 mmol/g). Cuplările mediate DIC/HOBt în DMF au fost folosite pentru toți aminoacizii, cu excepția acidului oxazol-2-carboxilic N-terminal care a necesitat metoda de cuplare HBTU/NMM. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri unice de 2 ore cu un exces de 3 ori de aminoacizi protejați cu Fmoc activați. Gruparea de protecție Fmoc a fost îndepărtată prin tratament cu piperidină 20% în DMF, 1 × 5 min și 1 × 25 min. Următorii derivați de aminoacizi au fost utilizați consecutiv pentru a asambla peptida legată de rășină: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Phe(2-Cbm)-OH și Fmoc-D-Val-OH. Gruparea acil N-terminal a fost introdusă prin tratarea fragmentului peptidic (1-11) legat de rășină cu un amestec preactivat de acid oxazol-2-carboxilic (0,5 mmol), HBTU (0,5 mmol) și DIEA (1,0 mmol) în DMF timp de 4 ore. Rășina peptidică asamblată finală a fost spălată cu DCM și uscată *in vid*. Peptida liniară brută a fost clivată din rășină cu 25 mL de TFA/H₂O/TIS (94:3:3, v/v/v) timp de 2,5 ore. Solventul a fost evaporat sub vid și peptida brută a fost precipitată cu dietil eter. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și apoi dizolvat în 400 mL de 0,1% TFA în 5% ACN și oxidat cu 0,1M I₂/AcOH. Soluția de iod a fost adăugată prin picurare până când culoarea galbenă a persistat. Excesul de iod a fost redus cu o soluție saturată de acid ascorbic în apă. Soluția rezultată a fost încărcată direct pe o coloană HPLC preparativă și purificată cu tampon T. Fraakțiile cu puritate >90%, determinate prin HPLC analitică cu fază inversă, au fost reunite și liofilizate pe un liofilizator. S-au obținut 80,2 mg (45,0 μmol, randament total de 30% pe baza conținutului estimat de peptidă de 80%) de pulbere de peptidă albă (Compusul 40).

Puritatea produsului a fost determinată prin HPLC analitică ca 96,8%. Datele MS observate și calculate (adică M+H) sunt furnizate în Tabelul 4 de mai jos.

Exemplul 3: Sinteza Compusului 62

Peptida a fost asamblată manual pornind de la 3,0 g (1,77 mmol) de rășină Rink amidă MBHA (Novabiochem, numărul de catalog 8,55003, 0,59 mmol/g), utilizând SPPS la temperatură înaltă (75°C, baie de apă Lauda E100, vas de reacție SPPS cu manta de 50 mL). În timpul sintezei au fost utilizate cicluri simple de cel puțin 15 minute cu un exces de până la 4 ori de aminoacizi pre-activați protejați cu Fmoc (HOBt, DIC, fără pre-activare pentru Fmoc-Orn(iPr,Boc)-OH). Gruparea protectoare Fmoc a fost îndepărtată cu o spălare de 2x 5 minute a rășinii peptidice cu 25% piperidină în DMF. Următorii derivați de aminoacizi au fost utilizați pentru a asambla peptida legată de rășină: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-

Orn(iPr,Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH și Fmoc-D-Val-OH. După ce fragmentul de peptide 1-11 a fost asamblat, rășina a fost acoperită cu acid 3,5-difluoropicolinic/HATU/DIPEA (4 echiv.), spălată bine cu MeOH și uscată *in vid*. Peptida liniară brută a fost clivată din rășină cu 75 mL de TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (v/v/v) timp de 2 ore. După ce solventul a fost evaporat, peptida brută a fost precipitată cu dietil eter și decantată. Precipitatul a fost dizolvat în 1 L de 10% MeCN în 0,5% TFA apos și oxidat cu 0,05 M I₂/AcOH. Soluția de oxidant a fost adăugată prin picurare până când culoarea galbenă a persistat. Excesul de iod a fost redus cu acid ascorbic 1 M. Soluția obținută a fost încărcată direct pe o coloană HPLC preparativă și purificată cu tampon T modificat (Componenta A: 0,01% TFA, Componenta B: 95% acetonitril în 0,01% TFA). Frațiile cu puritate > 95%, determinate prin HPLC analitică cu fază inversă, au fost reunite și reîncărcate pe coloană. Coloana a fost echilibrată cu HCl 1 mM, spălată cu 3 volume de NaCl 0,1 mM în HCl 1 mM și compusul a fost ulterior eluat cu tampon H pentru a furniza sare clorhidrat. Frațiile au fost reunite și liofilizate. S-au obținut 583 mg (0,63 mmol, 20% total pe baza conținutului de peptidă de 87,3% și puritate de 98,8%) de pulbere de peptidă albă (Compusul 62).

Puritatea produsului a fost determinată prin HPLC analitică ca 98,8%. Datele MS observate și calculate (adică, M+H) sunt furnizate în Tabelul 4 de mai jos.

Exemplul 4: Sinteza Compusului 65

Compusul a fost asamblat pe fază solidă printr-o combinație de sinteze manuale și automate. Mai întâi, tripeptida C-terminal a fost sintetizată manual pornind de la 7,3 g (3,5 mmol) de rășină Fmoc-Rink amidă Chem Matrix (Biotage, numărul de catalog 7-600-1310-25, 0,48 mmol/g). Cuplajele mediate HATU/DIPEA în DMF au fost folosite pentru 3Pal și Phe(3-Cbm), iar cuplarea mediată DIC/HOBt în DMF a fost utilizată pentru Cys. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri unice de cel puțin 2 ore cu un exces de până la 3 ori de aminoacizi activați protejați cu Fmoc. Completarea cuplajelor a fost evaluată cu testul cu nihidrină. Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost realizată cu piperidină 30% în DMF folosind două spălări de 5 și, respectiv, 25 de minute. Următorii derivați de aminoacizi au fost utilizați pentru a asambla peptida legată de rășină: Fmoc-3Pal-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH și Fmoc-Phe(3-Cbm)-OH. Sinteza a fost continuată pe sintetizatorul 433A cu o optime (0,44 mmol) din rășină. Au fost folosite cuplări mediate HATU/DIPEA sau DIC/HOBt (pentru Cys) în NMP/DMF. În timpul sintezei au fost utilizate cicluri unice de cel puțin 30 de minute cu un exces de până la 5 ori de aminoacizi activați protejați cu Fmoc. Îndepărtarea grupării de protecție Fmoc a fost realizată cu o singură spălare de 30 de minute a rășinii peptidice cu piperidină 20% în NMP. Următorii derivați de aminoacizi au fost utilizați pentru a finaliza ansamblul peptidei legate de rășină: Fmoc-Dhp-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Orn(iPr),Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Phe(2-Cbm)-OH și Fmoc-D-Val-OH. După ce fragmentul de peptide 1-11 a fost asamblat, rășina a fost acoperită manual cu acid oxazol-2-carboxilic/HATU/DIPEA (4 echiv.), spălată bine cu DCM și uscată *in vid*. Peptida liniară brută a fost clivată din rășină cu 50 mL de TFA/H₂O/TIS 90:8:2 (v/v/v) timp de 2 ore. Solventul a fost evaporat și peptida brută a fost precipitată cu MTBA, centrifugată și decantată. Precipitatul a fost dizolvat în 15 mL de AcOH și turnat în 250 mL de acetonitril apos 10% (v/v) și oxidat cu 0,1 M I₂/MeOH. Soluția de oxidant a fost adăugată prin picurare până când culoarea galbenă a persistat. Excesul de iod a fost redus cu acid ascorbic solid. PH-ul a fost apoi ajustat la aproximativ 4 cu amoniac concentrat. Soluția obținută a fost încărcată direct pe o coloană HPLC preparativă și purificată cu tampon T (vezi tabelul de mai sus). Frațiile cu puritate >90%, determinate prin HPLC analitică cu fază inversă, au fost reunite și liofilizate. S-au obținut 116,2 mg (0,06 mmol, 14,1% total pe baza conținutului de 78,5% peptidă) de pulbere de peptidă albă (Compusul 65).

Puritatea produsului a fost determinată prin HPLC analitică ca 98,3%. Datele MS observate și calculate (adică, M+H) sunt furnizate în Tabelul 4 de mai jos.

Exemplul 5: Sinteza Compușilor 1-29, 31-39, 41-61, 63, 64 și 66-70

Compușii 1-29, 31-39, 41-61, 63, 64 și 66-70 au fost sintetizați utilizând metodele descrise în Exemplele 1-4. Compușii 1, 3 până la 5, 7, 11 până la 13, 16 până la 23, 26, 29, 31 până la 34, 36, 37, 47 până la 53 și 56 nu sunt conform invenției și sunt prezenți doar în scop ilustrativ.

Datele MS observate și calculate (adică, M+H) ale compușilor 1-70 sunt rezumate în Tabelul 4 de mai jos.

Tabelul 4

Compus nr.	M+H Calculat	M+H Observat
1	1425,6	1425,6
2	1426,6	1426,6
3	1408,6	1408,6

Compus nr.	M+H Calculat	M+H Observat
4	1423,6	1423,5
5	1454,6	1454,6
6	1398,5	1398,5
7	1371,5	1371,5
8	1408,6	1408,8
9	1394,6	1394,7
10	1628,7	1628,9
11	1398,6	1398,8
12	1384,6	1384,7
13	1571,7	1571,8
14	1426,6	1426,7
15	1452,6	1452,7
16	1409,6	1409,7
17	1426,6	1426,7
18	1426,6	1426,7
19	1436,6	1436,7
20	1454,6	1454,6
21	1450,6	1450,6
22	1452,6	1452,7
23	1452,6	1452,7
24	1422,6	1422,7
25	1396,6	1396,7
26	1433,6	1433,7
27	1448,6	1488,7
28	1422,6	1422,8
29	1414,6	1414,7
30	1425,6	1425,7
31	1463,6	1463,8
32	1480,6	1480,7
33	1414,5	1414,7
34	1422,6	1422,7
35	1444,6	1444,7
36	1423,6	1423,6
37	1397,6	1397,7
38	1452,6	1452,6
39	1454,6	1454,6
40	1426,6	1426,5
41	1440,6	1440,6
42	1452,6	1452,5
43	1452,6	1452,6

Compus nr.	M+H Calculat	M+H Observat
44	1512,7	1512,7
45	1523,7	1523,8
46	1412,6	1412,7
47	1397,6	1397,6
48	1412,6	1412,7
49	1396,6	1396,6
50	1453,6	1453,6
51	1442,6	1442,6
52	1466,6	1466,6
53	1441,6	1441,8
54	1462,6	1462,7
55	1438,6	1438,8
56	1414,6	1414,9
57	1439,6	1439,8
58	1424,6	1424,7
59	1438,6	1438,9
60	1481,6	1481,7
61	1456,6	1456,7
62	1444,6	1444,7
63	1481,6	1481,6
64	1455,6	1455,6
65	1466,6	1466,7
66	1494,6	1494,7
67	1439,6	1439,6
68	1467,6	1467,7
69	1436,6	1436,7
70	1426,6	1426,5

Exemplul 6: Activitatea antagonistului receptorului CGRP măsurată prin testul cAMP

Agoniștii receptorului CGRP cresc adenosin monofosfatul ciclic intracelular (AMPc). Antagoniștii receptorului CGRP pot reduce efectul agonist. Activitatea antagonistului a fost evaluată prin măsurarea adenosinei monofosfat ciclice (cAMP) utilizând linia celulară care exprimă stabil receptorul hCGRP (GeneBLAzer).[®] CALCRL:RAMP1-CRE-bla Freestyle[™] 293F, Invitrogen). Celulele care exprimă receptorul hCGRP au fost menținute în DMEM cu conținut ridicat de glucoză cu GlutaMAX[™] care conține 10% (v/v) FBS, 0,1 mM NEAA, 25 mM HEPES, 5 μg/ml Blastidicin, 100 μg/ml higromicină și 400 μg/ml Geneticină la 37°C sub 5% CO₂ într-o atmosferă umedă. Pentru măsurarea cAMP, celulele au fost spălate o dată cu 5 ml 1 X PBS, mediul de întreținere a celulelor a fost înlocuit cu tampon compus ((CB): DMEM care conține 0,1% BSA și 0,5 mM IBMX), iar baloanele au fost incubate timp de 1 oră la 37°C sub 5% CO₂ într-o atmosferă umedă. Celulele au fost îndepărtate din baloanele de cultură folosind tampon de disociere a celulelor non-enzimatice și recoltate în CB. Reacția a fost efectuată în plăci albe de volum mic cu 384 de godeuri (Greiner) la o densitate de 10.000 celule/godeu. Celulele au fost expuse la concentrații variabile de compuși antagoniști timp de 30 de minute în prezența unei concentrații fixe de agonist (α-CGRP uman). Nivelurile cAMP au fost măsurate utilizând un imunotest competitiv bazat pe HTRF (fluorescență omogenă rezolvată în timp) (cAMP Dynamic 2 Kit, Cisbio), conform instrucțiunilor producătorului. S-a calculat raportul dintre citirile de fluorescență rezolvate în timp (RFU) de 665 nm și 615 nm și a fost calculat un model de răspuns la concentrație cu un loc de legare, cu patru parametri: $(MIN + ((MAX - MIN) / (1 + ((EC50/x)^Hill))))$, a fost utilizat pentru a efectua

analize de regresie neliniară, generând curba de răspuns la concentrație. Parametrii raportați includ activitatea antagonistului IC₅₀ (concentrația care provoacă inhibarea pe jumătate maximă a răspunsului agonist pentru compușii antagoniști) și eficacitatea (% MPE: procente din efectul maxim posibil).

- 5 Compușii 1-70 și trei compuși peptidici de referință au fost testați în testul de mai sus. Cei trei compuși peptidici de referință sunt: (1) Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Agp-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ("Compusul de referință 1", adică Compusul 36 în Yan și colab., J. Pept. Sci. 2011, 17, 383-386), (2) Bz-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂ ("Compusul de referință 2", Compusul 33 în Yan și colab., J. Pept. Sci. 2011, 17, 383-386), și (3) H-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 ("Compusul de referință 3", antagonist α -CGRP(8-37)-NH₂ uman). Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 5 de mai jos.

După cum se arată în Tabelul 5, Compușii 1-70 au prezentat în general o eficiență îmbunătățită în comparație cu Compușii de referință 1-3.

15 **Exemplul 7: Activitatea antagonistului receptorului AM2 măsurată prin testul cAMP**

- Activitatea antagonistă pentru receptorul de adrenomedulină AM2 a fost determinată utilizând metoda descrisă în Exemplul 6 de mai sus, cu următoarele modificări. În loc de celule 293 F GeneBLAzer[®] CALCRL:RAMP1-CRE-bla Freestyle[™], au fost utilizate celulele 293 F GeneBLAzer[®] CALCRL:RAMP3-CRE-bla Freestyle[™] pentru a testa activitatea la receptorii hAM2. Agonistul a fost adrenomedulină umană, în loc de α -CGRP.

- 20 Compușii 1-70 și cei trei compuși peptidici de referință descriși în Exemplul 6 au fost testați în acest test. Rezultatele sunt rezumate în Tabelul 5 de mai jos. În Tabelul 5, raportul de selectivitate pentru hCGRP față de hAM2 este calculat ca hAM2-R IC₅₀/hCGRP-P-R IC₅₀.

- 25 Așa cum se arată în Tabelul 5, majoritatea compușilor 1-70 au prezentat o selectivitate îmbunătățită la receptorul hCGRP peste receptorul hAM2 în comparație cu Compușii de referință 1-3. Compușii 1, 3 până la 5, 7, 11 până la 13, 16 până la 23, 26, 29, 31 până la 34, 36, 37, 47 până la 53 și 56 nu sunt conform invenției și sunt prezenți doar în scop ilustrativ.

Tabelul 5.

	hCGRP-R		hAM2-R		
Comp Brevet nr.	IC50 (nM)	Medie Eficacitate Antag (%) Medie	IC50 (nM)	Ave Eficacitate Antag (%) Medie	raport selectivitate CGRP/AM2
1	0,14	100	52	101	362
2	0,08	100	45	100	555
3	0,12	100	35	101	285
4	0,17	100	29	113	172
5	0,13	100	26	99	192
6	0,17	100	101	113	612
7	0,13	100	43	100	334
8	0,09	100	30	100	347
9	0,15	100	51	106	351
10	0,19	100	114	107	589
11	0,13	100	25	108	198
12	0,11	100	18	100	172
13	0,10	100	26	100	249
14	0,12	100	20	100	167
15	0,10	100	58	99	610
16	0,07	100	6,8	101	93
17	0,05	100	7,1	100	148
18	0,16	100	8,1	98	52
19	0,19	100	48	100	248

	hCGRP-R			hAM2-R			
Comp Brevet nr.	IC50 (nM)	Medie	Eficacitate Antag (%) Medie	IC50 (nM)	Ave	Eficacitate Antag (%) Medie	raport selectivitate CGRP/AM2
20	0,18		100	54		100	309
21	0,13		100	33		99	258
22	0,19		100	33		101	175
23	0,05		100	21		100	400
24	0,11		100	128		98	1213
25	0,07		100	78		100	1071
26	0,06		100	38		100	636
27	0,15		100	119		98	765
28	0,07		100	68		99	1031
29	0,09		100	148		98	1699
30	0,11		100	700		98	6628
31	0,12		100	46		100	390
32	0,12		100	61		99	498
33	0,10		100	11		100	117
34	0,14		100	7,9		100	58
35	0,06		100	33		101	580
36	0,17		100	16		101	93
37	0,17		100	379		100	2295
38	0,06		100	87		101	1478
39	0,13		100	275		101	2125
40	0,09		100	980		98	10884
41	0,13		100	1020		97	8075
42	0,14		100	1225		97	9068
43	0,04		100	180		101	4693
44	0,17		100	114		100	668
45	0,18		100	198		98	1082
46	0,15		100	184		99	1189
47	0,16		100	232		99	1460
48	0,07		100	402		96	5610
49	0,19		100	89		99	461
50	0,18		100	8,1		99	46
51	0,14		100	13		100	92
52	0,15		100	770		97	5203
53	0,11		100	901		98	8130
54	0,17		100	150		99	898
55	0,18		100	137		100	746
56	0,17		100	55		100	328
57	0,12		100	624		99	5225

	hCGRP-R			hAM2-R			
Comp Brevet nr.	IC50 (nM)	Medie	Eficacitate Antag (%) Medie	IC50 (nM)	Ave	Eficacitate Antag (%) Medie	raport selectivitate CGRP/AM2
58	0,18		100	476		99	2588
59	0,17		100	467		99	2770
60	0,12		100	444		100	3759
61	0,10		100	89		100	934
62	0,14		100	85		100	592
63	0,10		101	85		98	848
64	0,12		101	1246		99	10594
65	0,06		101	318		100	5492
66	0,08		101	84		100	1027
67	0,09		101	103		99	1094
68	0,06		101	18		100	300
69	0,13		100	64		100	497
70	0,15		100	107		100	727
Comp Ref. 1	0,20		100	42		98	210
Comp Ref. 2	0,52		100	200		100	387
Comp Ref. 3	4,1		100	35		101	9

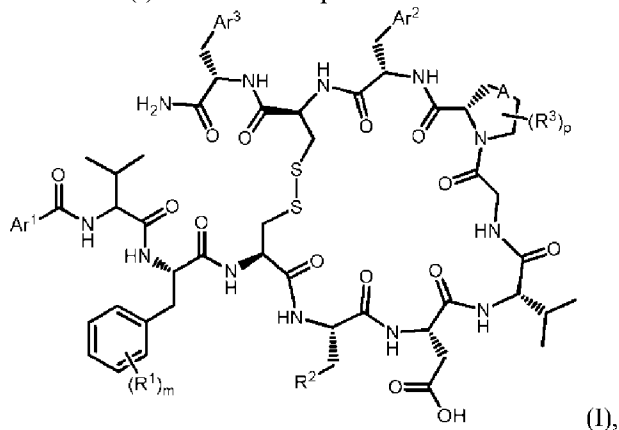
Alte realizări sunt în scopul următoarelor revendicări.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- LIANG ZENG YAN ET AL: "Discovery of potent, cyclic calcitonin gene-related peptide receptor antagonists", JOURNAL OF PEPTIDE SCIENCE., vol. 17, no. 5, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 383-386, XP055257307, GB ISSN: 1075-2617, DOI: 10.1002/psc.1358 cited in the application

(57) Revendicări:

1. Compus cu formula (I) sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia:



în care

m este 0, 1, 2, 3, 4 sau 5;

p este 0, 1, 2 sau 3;

A este o legătură carbon-carbon simplă sau dublă;

Ar¹ este heteroaril cu 5 sau 6 atomi, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, nitro, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ hidroalchil, OR_a, sau N(R_aR_{a'}), în care fiecare R_a, independent, este H sau C₁-C₄ alchil și fiecare R_{a'}, independent, este H sau C₁-C₄ alchil;

Ar² este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, ciano, nitro, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ aminoalchil, C₁-C₄ hidroalchil, OR_b, N(R_bR_{b'}), C(O)-N(R_bR_{b'}), sau NH-C(O)-N(R_bR_{b'}), în care fiecare R_b, independent, este H sau C₁-C₄ alchil și fiecare R_{b'}, independent, este H sau C₁-C₄ alchil;

Ar³ este aril sau heteroaril cu 5 sau 6 membri, dintre care fiecare este opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent halogen, C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ hidroalchil, OR_c, sau N(R_cR_{c'}), în care fiecare R_c, independent, este H sau C₁-C₄ alchil și fiecare R_{c'}, independent, este H sau C₁-C₄ alchil;

fiecare R¹, independent, este C₁-C₄ alchil, C₁-C₄ aminoalchil, C₁-C₄ hidroalchil, OR_d sau C(O)-N(R_dR_{d'}), în care fiecare R_d, independent, este H sau C₁-C₄ alchil și fiecare R_{d'}, independent, este H sau C₁-C₄ alchil;

R² este -(CH₂)_n-R, în care n este 0, 1, 2 sau 3 și R este N(CH₃)₂, NH(CH(CH₃)₂), NH-C(O)-CH(NH₂)-(CH₂)₄-N(CH₃)₂, NH-C(O)-CH₂-(OCH₂CH₂)₂-NH₂, 3-amino-1,2,4-triazol-5-il, N(CH₂CH₃)₂, sau guanidino substituit cu CH₃; și

fiecare R³, independent, este halogen, C₁-C₄ alchil sau OR_f, în care fiecare R_f, independent, este H sau C₁-C₄ alchil.

2. Compusul conform revendicării 1, în care Ar¹ este piridinil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, pirimidinil, pirolil sau triazolil, fiecare dintre acestea fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind independent F, Cl, NO₂, CH₃, CH₂OH sau NH₂.

3. Compusul conform revendicării 1, în care Ar² este fenil sau piridinil, fiecare dintre acestea fiind opțional substituit cu unul sau mai mulți substituenți, fiecare substituent fiind în mod independent CH₂NH₂, C(O)NH₂, OH, CN, CH₂OH, NH₂ sau NH-C(O)-NH₂.

4. Compusul conform revendicării 1, în care Ar³ este piridinil.

5. Compusul conform revendicării 1, în care m este 1.

6. Compusul conform revendicării 5, în care R¹ este OH, C(O)NH₂, sau CH₂NH₂.

7. Compusul conform revendicării 1, în care n este 0, 1 sau 2.

8. Compusul conform revendicării 1, în care p este 0.

9. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂.

10. Compusul conform revendicării 1, în care compusul este
 Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(Et₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Dab(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(Et₂)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-CH₂)₂NH₂)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Aph-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-4Uph-Cys)-3Pal-NH₂;

Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(3,5-F₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(2-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Oxazol-2-carbonil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂;
 Picolinoil(5-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂;
 sau
 Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn(iPr)-Asp-Val-Gly-Dhp-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂.

11. Compoziție farmaceutică, cuprinzând compusul conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 10 și un purtător acceptabil farmaceutic.

12. Compoziția farmaceutică conform revendicării 11, în care compoziția cuprinde o soluție apoasă.

13. Compoziția farmaceutică conform revendicării 12, în care compoziția cuprinde o soluție apoasă de clorură de sodiu.

14. Compoziția farmaceutică conform revendicării 13, în care soluția apoasă cuprinde aproximativ 0,9% în greutate clorură de sodiu.

15. Compus conform oricăreia dintre revendicările de la 1 până la 10 pentru, sau pentru utilizare în tratamentul migrenei.

16. Compus selectat dintre:

Picolinoil-D-Val-Tyr-c(Cys-Orn-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(4-CH₂OH)-Cys)-3Pal-NH₂; sau
 Picolinoil(3,5-F₂)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂; sau
 Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-3Pal-Cys)-3Pal-NH₂; sau
 Bz(4-F)-D-Val-Tyr-c(Cys-Dpr-Asp-Val-Gly-Pro-Phe(3-Cbm)-Cys)-3Pal-NH₂; sau
 Bz(4-F)-D-Val-Phe(2-Cbm)-c(Cys-Arg-Asp-Val-Gly-Pro-Phe-Cys)-3Pal-NH₂.