



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 827**

51 Int. Cl.:
C07K 14/575 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99920844 .0**
96 Fecha de presentación : **30.04.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1098906**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2001**

54 Título: **Análogos peptídicos de PACAP.**

30 Prioridad: **20.07.1998 US 119540**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.04.2010

73 Titular/es: **IPSEN PHARMA**
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es: **Dong, Zheng, X.**

74 Agente: **Polo Flores, Carlos**

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

Análogos peptídicos de PACAP.

5 Antecedentes de la invención

La presente Invención se dirige a nuevos análogos de PACAP (polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisaria) y a su uso para tratar afecciones y/o enfermedades descritas en el presente documento.

10 Se resume una revisión del PACAP y de su función fisiológica en Christophe, J., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1154, 183-199(1993), como sigue.

15 El PACAP es un miembro de una superfamilia que ya incluye varios péptidos reguladores, p. ej., VIP, PHI, PHV, secretina, helodermina, helospectina I y II, glucagón, GIP y GRF. Este péptido biológicamente activo existe en dos formas amidadas: PACAP(1-38)-NH₂ (PACAP-38) y PACAP(1-27)-NH₂ (PACAP-27). La secuencia de aminoácidos deducida de PACAP-38 en el hombre (Kimura, C, y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 166, 81-89, (1990)) y la rata (Ogi, K., y col., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 173, 1271-1279, (1990)) es idéntica a la del PACAP-38 ovino aislado.

20 Se han descrito al menos dos clases de receptores de PACAP en tejidos mamíferos y líneas celulares: los receptores de tipo I que prefieren PACAP y los receptores de tipo II que se unen a PACAP-27, PACAP-38 y VIP (péptido intestinal vasoactivo) (Cauvin, A., y col., *Peptides*, 11, 773-777 (1990) y Shivers, B.D., y col., *Endocrinology*, 128, 3055-3065 (1991)). Además, el primer tipo es capaz de presentar dos subtipos, y el segundo tipo se puede dividir provisionalmente en 3 subtipos.

25 El tipo I es muy selectivo en cuanto que reconoce PACAP-27 y PACAP-38 de forma mucho más potente que VIP. Por lo tanto PACAP-27 y PACAP-38 pueden activar la adenilato ciclasa con la misma alta potencia y eficacia. Sin embargo, los receptores de tipo I pueden estar presentes como dos subtipos (o estados) que coexisten, basándose en la unión de radioligandos. En las membranas de cerebro de rata (Cauvin, A., y col., *Regul. Pept.* 35, 161-173, (1991)), el subtipo PACAP-A no presenta prácticamente ninguna preferencia por PACAP-38 frente a PACAP-27, mientras que el subtipo PACAP-B reconoce PACAP-38 con una alta afinidad y PACAP-27 con baja afinidad.

30 El receptor de tipo II es el receptor VIP clásico. Basándose en la afinidad de unión y activación de la adenilato ciclasa, ahora parece que el receptor de tipo II no es selectivo, puesto que muestra una afinidad alta similar por PACAP-27, PACAP-38 y VIP.

35 Ya se ha establecido un espectro relativamente integral de las actividades farmacológicas para las funciones fisiológicas de PACAP.

40 En relación con el eje hipotálamo-hipofisario, el PACAP reduce la ingestión de alimento en ratones y eleva la arginina vasopresina en el plasma en ratas, probablemente a través de las neuronas PACAP-ir (ir = inmunorreactivo) en los núcleos paraventricular y supraóptico que se proyectan a la neurohipófisis. El PACAP que se origina en el hipotálamo también puede ser transportado a la pituitaria anterior a través de los vasos portales. Los datos sobre la antehipófisis sugieren una función en la reproducción y crecimiento. El PACAP estimula la adenilato ciclasa y aumenta el [Ca²⁺] en células gonadotrópicas, somatotrópicas y folículoestrelladas. Aumenta la secreción de α -MSH de melanotopos y la de interleuquina-6 de las células folículoestrelladas hipofisarias. El PACAP potencia los efectos de la LHRH (o GnRH, hormona liberadora de gonadotropina) en la secreción de LH (hormona luteinizante) y FSH. De forma quizás más clara, el PACAP aumenta la síntesis de LH, GH (hormona de crecimiento), PRL (prolactina) y ACTH después de 1-2 días. En patología humana, PACAP-27 y PACAP-38 estimulan la actividad de la adenilato ciclasa en membranas de adenomas hipofisarios "no productores", que producen gonadotropina, GH y ACTH.

50 En el cerebro, y fuera del hipotálamo, el PACAP estimula la síntesis de melatonina de los pinealocitos y puede tener una función en la integración de entradas visuales y en la memoria. La amplia distribución de receptores de PACAP de tipo I contrasta con la localización más concentrada de los receptores de VIP-PACAP de tipo II. Los tipos de receptores en el ojo del conejo pueden contribuir a la fisiología de la retina y corioide. En general, el aumento neuronal de AMPc y Ca²⁺ puede contribuir al desarrollo cerebral precoz, reparación y modificación de los circuitos, con la ayuda de factores neurotróficos de los astrocitos que también son estimulados por el PACAP.

60 Los receptores de tipo I representan una minoría (20%) comparado con los receptores de tipo II en el hígado de rata. El PACAP relaja directamente la motilidad del tracto digestivo por activación de los canales de K⁺ activados por calcio sensibles a apamina y es un neuropéptido secretor de aniones en la mucosa yeyunal de rata, posiblemente a través de las neuronas submucosas. El PACAP contrae la vesícula biliar en perros conscientes por un mecanismo pregangliónico. *In vivo* aumenta la secreción de amilasa por un mecanismo colinérgico en el perro y libera glucagón en la rata.

65 El PACAP provoca la hipersecreción y síntesis de catecolaminas de las glándulas suprarrenales de rata y facilita la mitosis, génesis de neuritas y supervivencia de neuroblastos simpáticos de rata cultivados. Una inyección i.v. de bolo de PACAP induce un cambio bifásico en la presión sanguínea (disminución seguida de aumento) que va acompañado

de un cambio bifásico en la resistencia del sistema vascular. La respuesta de subida de la presión sanguínea se debe a la liberación de catecolaminas de la glándula suprarrenal. La acción relajante del PACAP en el los anillos aórticos precontractados aislados de conejo es 100 veces más potente que la de VIP, sorprendentemente duradera e independiente del endotelio. El PACAP también es un potente microvasodilatador en la piel humana y aquí su acción es de nuevo de

5 larga duración. El PACAP-38 produce un aumento de la velocidad de latido en los cardiomiocitos de rata neonatal y estimula la adenilato ciclasa en membranas de sarcolema de ventrículos porcino y canino. El PACAP relaja el músculo liso vascular y de las vías aéreas en el pulmón de cobaya, rata y gato. El PACAP-ir es abundante en testículos de rata y los receptores de tipo I en espermatozoides pueden tener una función en la movilidad del esperma.

10 Además, el PACAP puede intervenir en procesos ontogenéticos en el sistema nervioso y modular la mitogénesis y diferenciación (p. ej., extensión de las neuritas) en varias líneas celulares en las que el tumor maligno a veces está en el origen del surgimiento del receptor de tipo I.

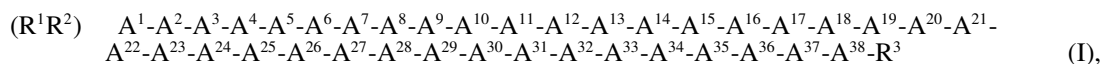
15 Por lo tanto, hay un gran interés en encontrar análogos del PACAP que sean más activos que el PACAP-27 y/o PACAP-38 y/o que tengan una semivida más larga en el paciente.

La patente de Estados Unidos nº 5.208.320 describe algunos péptidos que producen actividad de AMPc. Robberecht, P., y col., *Molecular Pharmacology* 42:347-355, (1992) describen una serie de análogos de PACAP-27 y PACAP-38. La publicación PCT WO 96/09064 describe una serie de análogos de PACAP para usar para prevenir o tratar el

20 daño cerebral.

Resumen de la invención

Esta invención se dirige a un péptido de fórmula (I),



30 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, indicado grupo A, en el que,

A¹ es His o Pal;

A² es Ser, Thr o hSer;

35 A³ es Asp o Glu; o

A⁴ es Gly, β-Ala, Gaba, Ava, Aib o Acc;

40 A⁵ es Ile, Leu, Cha, Nle, Val, Tle, Abu, Aib, Acc o Nva;

A⁶ es Phe, β-Nal, Tyr o Trp;

A⁷ es Thr, Ser o Val;

45 A⁸ es Asp o Glu;

A⁹ es Ser, Thr o hSer;

50 A¹⁰ es Tyr, Phe, Amp, β-Nal o Trp;

A¹¹ es Ser, Thr o hSer;

A¹², A¹⁴ y A¹⁵ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en Arg, Lys, Orn y hArg;

55 A¹³ es Tyr, Phe, Amp, β-Nal o Trp;

A¹⁶ es Gln, Glu, Asp o Asn;

60 A¹⁷ es Met, Leu, Nle, Abu, Tle, Val, Ile, Cha, Ala, Aib, Acc o Nva;

A¹⁸ es Ala, Aib o Acc;

A¹⁹ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Acc, Nle o Nva;

65 A²⁰, A²¹, A²⁹, A³⁰, A³², A³⁴, A³⁶ y A³⁸ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en Lys, Arg, Orn y hArg;

ES 2 335 827 T3

A²² es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A²³ es Leu, Ile, Nle, Tle, Met, Val, Ala, Aib, Acc, Cha, Abu o Nva;

5 A²⁴ es Ala, Aib; Val, Abu, Acc, Ile, Leu, Nle, Tle o Nva;

A²⁵ es Ala, Aib, Val, Abu, Acc, Ile, Leu, Nle, Nva o Tle;

A²⁶ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Acc, Nva o Nle;

10 A²⁷ es Leu, Ile, Nle, Tle, Met, Val, Ala, Aib, Acc, Nva, Cha, o Abu;

A²⁸ es Gly, Aib, Acc, β -Ala, Gaba o Ava;

15 A³¹ es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A³³ es Gln, Asn, Glu o Asp;

A³⁵ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Nva, Acc o Nle;

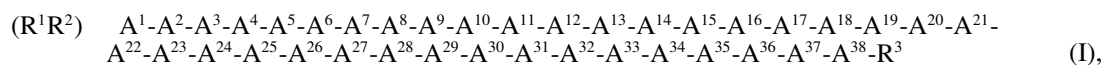
20 A³⁷ es Asn, Gln, Asp, Glu, Ala, Aib o Acc;

R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H;

25 R³ es OH o NH₂

caracterizado porque al menos uno de A⁵, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹, A²³, A²⁷, A²⁸ y A³⁵ es Acc, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho análogo provoca un efecto agonista a partir de un receptor de PACAP.

30 Un grupo preferido de los péptidos del grupo A, indicado por Al, de fórmula (I),



35

o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, son los péptidos en los que,

A¹ es His;

40 A² es Ser;

A³ es Asp;

45 A⁴ es Gly o β -Ala;

A⁵ es Ile o Acc;

A⁶ es Phe;

50 A⁷ es Thr;

A⁸ es Asp;

55 A⁹ es Ser;

A¹⁰ es Tyr;

A¹¹ es Ser;

60 A¹² es Arg;

A¹³ es Tyr;

65 A¹⁴ es Arg;

A¹⁵ es Lys;

ES 2 335 827 T3

A¹⁶ es Gln o Glu;

A¹⁷ es Met, Leu, Nle o Acc;

5 A¹⁸ es Ala, Aib o Acc;

A¹⁹ es Val o Acc;

10 A²⁰ es Lys;

A²¹ es Lys;

A²² es Tyr;

15 A²³ es Leu o Acc;

A²⁴ es Ala o Aib;

20 A²⁵ es Ala, Glu, o Aib;

A²⁶ es Val;

A²⁷ es Leu o Acc;

25 A²⁸ es Gly, Acc, β -Ala, Gaba o Ava;

A²⁹ es Lys;

30 A³⁰ es Arg;

A³¹ es Tyr;

A³² es Lys;

35 A³³ es Gln o Glu;

A³⁴ es Arg;

40 A³⁵ es Val o Acc;

A³⁶ es Lys;

A³⁷ es Asn o Aib;

45 A³⁸ es Lys;

R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H, R³ es OH o NH₂.

50 Un grupo preferido del grupo A y grupo A1 de péptidos, indicado por grupo B, son los péptidos en los que al menos uno de A⁵, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹, A²³, A²⁷, A²⁸ y A³⁵ es A6c o A5c, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo B, indicado por grupo C, son los péptidos en los que al menos uno de A⁵, A¹⁸ y A¹⁹ es A5c, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

55 Un grupo preferido de los péptidos del grupo B, indicado por grupo D, son los péptidos en los que al menos uno de A¹⁷, A¹⁹, A²³, A²¹, A²⁸ y A³⁵ es A6c, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

60 Un grupo preferido de los péptidos de fórmula (I), indicado por grupo E, son los péptidos en los que al menos uno de A⁴ y A²⁸ es β -Ala, Gaba o Ava, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo E, indicado por grupo F, son los péptidos en los que al menos uno de A⁴ y A²⁸ es β -Ala, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

65 Un grupo preferido de los péptidos del grupo E, indicado por grupo G, son los péptidos en los A²⁸ es Gaba o Ava, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Un grupo preferido de los péptidos de fórmula (I), indicado por grupo H, son los péptidos en los que al menos uno de A¹⁸, A²⁴, A²⁵ y A³⁷ es Aib, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Un grupo preferido de los péptidos de fórmula (I), indicado por grupo I, son los péptidos en los que al menos uno de A¹⁶, A²⁵ y A³³ es Glu, o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo C, indicado por grupo K, son [A5c⁵]hPACAP(1-38)NH₂, [A5c¹⁸]hPACAP(1-38)NH₂, [Leu¹⁷, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [Nle¹⁷, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [N- α -octadecanoil-His¹, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [A5c¹⁹, (Lys-N- ϵ -octadecanoil)³⁸]hPACAP(1-38)NH₂ y [A5c¹³]hPACAP (1-38) NH₂.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo D, indicado por grupo L, son [A6c^{23,27}]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c¹⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c^{19,23}]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²⁸]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c³⁵]hPACAP (1-38)NH₂ y [A6c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo F, indicado por grupo M, son [A5c¹⁹, β -Ala²⁸]hPACAP(1-38)NH₂.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo H, indicado por grupo O, son [Aib²⁴, A6c²⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [Aib¹⁸, A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂, [Aib^{18,25}, A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂ y [A6c²³, Aib²⁵]hPACAP(1-38) NH₂.

Un grupo preferido de los péptidos del grupo I, indicado por grupo P, son [Glu³³, A6c³⁵]hPACAP(1-38)NH₂.

En otro aspecto, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un péptido de fórmula (I) como se describe en lo que antecede o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, esta invención se dirige a un procedimiento para tratar la isquemia cerebrovascular, impotencia masculina, enfermedad neuromotora, neuropatía, dolor, depresión, trastornos de ansiedad, traumatismo cerebral, deterioros de la memoria, demencia, trastorno cognitivo, enfermedades del sistema nervioso central, migraña, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, fibrosis, reestenosis, diabetes mellitus, enfermedad muscular, úlcera gástrica, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, hipertensión, choque séptico, trombosis, enfermedad retinal, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca o prevenir la muerte celular neuronal en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un péptido de fórmula (I) como se describe en lo que antecede o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Un procedimiento preferido del procedimiento inmediatamente anterior, es cuando la enfermedad del sistema nervioso central tratada es la enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto más, esta invención proporciona un procedimiento de unión de receptores de PACAP en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un péptido de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona un procedimiento para provocar un efecto agonista de un receptor de PACAP en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un péptido de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

Exceptuando el aminoácido N-terminal, todas las abreviaturas (p. ej., Ala para A₁) de los aminoácidos en esta descripción representan la estructura -NH-CH(R)-CO-, en la que R en la fórmula inmediatamente anterior es la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., CH₃ para Ala). Para el aminoácidos N-terminal, la abreviatura representa la estructura (R¹R²)-N-CH(R)-CO-, en la que R es una cadena lateral de un aminoácido y R¹ y R² son como se han definido antes.

A continuación se dan las abreviaturas de algunos α -aminoácidos: β -Nal= β -(2-naftil)alanina; Nle= norleucina; Cha= ciclohexilalanina; Nva= norvalina; Amp= 4-amino-fenilalanina; Pal= β -(3-piridinil)alanina; Aib= ácido α -aminoisobutírico; hSer= homoserina; β -Ala= β -alanina; Gaba= ácido γ -aminobutírico; Ava= ácido 5-aminovalérico; y Abu= ácido α -aminobutírico.

Lo que se entiende por Acc es la abreviatura general para un cicloalquilaminoácido que incluye, pero no se limita a: ácido 1-amino-1-ciclopropanocarboxílico (A3c); ácido 1-amino-1-ciclobutanocarboxílico (A4c); ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxílico (A5c); ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (A6c); ácido 1-amino-1-cicloheptanocarboxílico (A7c); ácido 1-amino-1-ciclooctanocarboxílico (A8c); y ácido 1-amino-1-ciclononanocarboxílico (A9c). Los términos hidroxialquilo, hidroxifenilalquilo e hidroxinaftilalquilo se pretende que indiquen que puede haber uno o más sustituyentes hidroxilo en el grupo alquilo y/o el grupo fenilo y naftilo. COX² indica -(C=O)X², los ejemplos de -(C=O)X² incluyen acetilo y fenilpropionilo. Lo que se entiende por "resto hidrocarburo (C₁-C₃₀)" es un grupo alquilo, un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, en el que en el caso de un grupo alquenilo o alquinilo, se entiende que deben estar presentes al menos 2 átomos de carbono.

Un péptido de esta invención se indica también en el presente documento mediante otro formato, p. ej., [β -Ala²⁸] hPACAP(1-38)NH₂, con los aminoácidos sustituidos de la secuencia natural puestos entre los corchetes (p. ej., β -Ala²⁸ por Gly²⁸ en hPACAP). La abreviatura hPACAP indica PACAP humano. Los números entre paréntesis se refieren al número de aminoácidos presentes en el péptido (p. ej., hPACAP (1-38) son los aminoácidos 1 a 38 de la secuencia peptídica del PACAP humano). La secuencia para hPACAP (1-38) está listada en Christophe, J., y col., *Biochimica et Biophysics Acta*, 1154,183-199, (1993). La designación "NH₂" en PACAP(1-38)NH₂ indica que el extremo C del péptido está amidado. Por otra parte PACAP(1-38), tiene un ácido libre en el extremo C.

Los péptidos de esta invención se pueden proporcionar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a las formadas con ácidos orgánicos (p. ej., ácido acético, láctico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, metanosulfónico, toluenosulfónico o pamoico), ácidos inorgánicos (p. ej., ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) y ácidos poliméricos (p. ej., ácido tánico, carboximetilcelulosa, ácidos poliláctico, poliglicólico o copolímeros de poliláctico-glicólico).

Como conocen bien los expertos en la materia, los usos conocidos y potenciales del PACAP son variados y múltiples [véase, Arimura, A., *Regulatory Peptides*, 37, (1992), 287-303; Christophe, J., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1154, (1993), 183-199; Arimura, A. y Shioda, S., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 16, 53-88 (1995)]. Por lo tanto, la administración de los compuestos de esta invención con el propósito de provocar un efecto agonista, puede tener los mismos efectos y usos que el propio PACAP. Estos usos variados del PACAP se pueden resumir como sigue: isquemia cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, impotencia masculina, enfermedad neuromotora, neuropatía, dolor, depresión, trastornos de ansiedad, traumatismo cerebral, deterioros de la memoria, demencia, trastorno cognitivo, enfermedades del sistema nervioso central (tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer), migraña, enfermedades neurodegenerativas, prevención de la muerte celular neuronal, enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio, fibrosis, reestenosis, diabetes mellitus, enfermedad muscular, úlcera gástrica, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, hipertensión, choque séptico, trombosis, enfermedad retinal, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.

Por consiguiente, la presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un principio activo, al menos uno de los compuestos de fórmula I en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosificación del principio activo en las composiciones de esta invención puede variar; sin embargo, es necesario que la cantidad del principio activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. En general, una dosificación eficaz para las actividades de esta invención, está en el intervalo de 0,00001 a 200 mg/kg/día, preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg/día, que se puede administrar como una sola dosis o dividido en múltiples dosis.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar por las vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación adecuadas para cada vía de administración.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de dichos diluyentes inertes, p. ej., agente lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua. Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, y agentes edulcorantes, de sabor y perfumes.

Las preparaciones de acuerdo con esta invención para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. Los ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. Se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, por irradiación de las composiciones o por calentamiento de las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes de su uso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que pueden contener, además de la sustancia activa, excipientes tales como manteca de cacao o una cera para supositorio.

ES 2 335 827 T3

Las composiciones para la administración nasal o sublingual también se preparan con excipientes estándar bien conocidos en la técnica.

Además, un compuesto de esta invención se puede administrar en una composición de liberación sostenida tal como se describe en las siguientes patentes y solicitudes de patente. La patente de EE.UU. n° 5.672.659 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. La patente de EE.UU. n° 5.595.760 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. La solicitud de EE.UU. n° 08/929.363 presentada el 9 de septiembre de 1997, enseña composiciones poliméricas de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y chitosán. La solicitud de EE.UU. n° 08/740.778 presentada el 1 de noviembre de 1996, enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina. La solicitud de EE.UU. n° 09/015.394 presentada el 29 de enero de 1998, enseña composiciones de liberación sostenida absorbibles de un agente bioactivo.

Salvo que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Ensayos *in vitro*: un compuesto de la presente invención se puede ensayar por su capacidad para unirse a los receptores de PACAP de tipo I y tipo II de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Cultivo celular: las células pancreáticas AR42J de rata (ATCC, Rockville, MD), que expresan el receptor PACAP-I se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero de ternero fetal al 10%, y se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%/aire al 95%.

Animales: las ratas macho (Taconic, Germantown, NY) se sacrificaron por decapitación y se obtuvieron y usaron los hígados como fuente del receptor PACAP-II.

Unión de radioligando: las membranas se prepararon para los estudios de unión de radioligando, por homogeneización de las células AR42J (para el receptor PACAP-I) o hígado de rata (para el receptor PACAP-II receptor) en 20 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo en un aparato Brinkman Polytron (Brinkman, Westbury, NY) (ajustado a 6, 15 s). Los homogeneizados se lavaron 2 veces por centrifugación (39.000 g/10 min), y los sedimentos finales se volvieron a suspender en Tris-HCl 50 mM, que contenía MgCl₂ 2,5 mM, bacitracina 0,1 mg/ml (Sigma Chemical, St. Louis, MO), y BSA al 0,1%. Para el ensayo, se incubaron partes alícuotas (0,4 ml) con [¹²⁵I]PACAP-27 0,05 nM (2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA), con y sin 0,05 ml de compuesto de ensayo de competición sin marcar. Después de 40 min de incubación (25°C), se separó el [¹²⁵I]PACAP-27 unido del [¹²⁵I]PACAP-27 libre, por filtración rápida a través de filtros GF/B (Brandel, Gaithersburg, MD), que se hablan sumergido previamente en polietilenimina al 0,3%. Después, los filtros se lavaron 3 veces con partes alícuotas de 5 ml de Tris-HCl 50 mM, y se contó la radiactividad unida atrapada en los filtros por espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). La unión específica al receptor de tipo I o el receptor de tipo II se definió como el [¹²⁵I]PACAP-27 unido total menos el unido en presencia de PACAP-27 1000 nM (Bachem, Torrence, CA).

Síntesis

Los péptidos de la presente invención se pueden preparar por síntesis en fase sólida estándar. Véase, p. ej., Stewart, J.M., y col., *Solid Phase Synthesis* (Pierce Chemical Co., 2ª ed. 1984). A continuación se da una descripción de como se preparó [β -Ala²⁸]hPACAP(1-38)NH₂. Otros péptidos de la presente invención las puede preparar de una manera análoga un experto en la materia de acuerdo con las enseñanzas del presente documento.

La preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido de la presente invención es conocida para los expertos en la materia. Por ejemplo, la sal de HCl de un péptido se puede hacer disolviendo el péptido en agua y añadiendo la disolución acuosa débil adecuada de HCl y después liofilizando la disolución. Se pueden hacer otras sales de una forma similar o por otros procedimientos conocidos para los expertos en la materia, tal como por intercambio de sales.

Ejemplo 1

[β -Ala²⁸]hPACAP(1-38)NH₂

El péptido del título se sintetizó en un sintetizador de péptidos de Applied Biosystems (Foster City, CA) modelo 430A que se modificó para hacer la síntesis de péptidos en fase sólida con la química de Boc acelerada. Véase, Schnoize, y col., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 90:180 (1992). Se usó resina de 4-metilbencidrilamina (MBHA) (Península, Belmont, CA) con sustitución de 0,93 mmol/g. Los Boc-aminoácidos (Bachem, CA, Torrance, CA; Nova Biochem., LaJolla, CA) se usaron con la siguiente protección de la cadena lateral: Boc-Ala-OH, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Asp(OcHex)-OH, Boc-Tyr(2BrZ)-OH, Boc-His(DNP)-OH, Boc-Val-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Gly-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Ile-OH, Boc-Lys(2ClZ)-OH, Boc-Thr(Bzl)-OH, Boc-Ser(Bzl)-OH; Boc-Phe-OH, Boc-Met-OH y Boc- β -Ala-OH. La síntesis se llevó a cabo a una escala de 0,14 mmol. Los grupos Boc se escindieron por tratamiento con TFA al 100% durante 2x1 min. Los Boc-aminoácidos (2,5 mmol) se preactivaron con HBTU (2,0 mmol) y DIEA (1,0 ml) en 4 ml de DMF y se acoplaron sin neutralización previa de la sal de TFA de la resina-péptido.

ES 2 335 827 T3

Al final del ensamblaje de la cadena peptídica, la resina se trató con una disolución de mercaptoetanol al 20%/DIEA al 10% en DMF durante 2 x 30 min, para quitar el grupo DNP en la cadena lateral de His. Después se quitó el grupo Boc N-terminal por tratamiento con TFA al 100% durante 2x2 min. El péptido-resina parcialmente desprotegido se lavó con DMF y DCM y se secó a presión reducida. La escisión final se hizo por agitación del péptido-resina en 10 ml de HF que contenía 1 ml de anisol y ditioneitol (24 mg) a 0°C durante 75 min. El HF se separó por un flujo de nitrógeno. El residuo se lavó con éter (6 x 10 ml) y se extrajo con HOAc 4 N (6 x 10 ml).

La mezcla de péptidos en el extracto acuoso se purificó en una cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), preparativa y de fase inversa usando una columna de VydacTM C₁₈ de fase inversa (Nest Group, Southborough, MA). La columna se eluyó con un gradiente lineal (de 10% a 45% de disolución B a lo largo de 130 min) con un caudal de 10 ml/min (disolución A = agua que contiene TFA al 0,1%; disolución B = acetonitrilo que contiene TFA al 0,1%). Se recogieron las fracciones y se comprobaron por HPLC analítico. Las que contenían el producto puro se combinaron y liofilizaron hasta sequedad. Se obtuvieron 286 mg de un sólido blanco. La pureza era >99% basado en el análisis por HPLC analítico. El análisis en el espectrómetro de masas por electropulverización, dio el peso molecular a 4548,5 (de acuerdo con el peso molecular calculado de 4548,4).

La síntesis de otros análogos de la presente invención, se llevaron a cabo de la misma forma descrita antes para la síntesis de [β -Ala²⁸]hPACAP(1-38)NH₂ pero usando los aminoácidos protegidos adecuados.

El aminoácido protegido ácido 1-[N-terc-butoxicarbonil-amino]-1-ciclohexanocarboxílico (Boc-A6c-OH) se sintetizó como sigue. Se disolvieron 19,1 g (0,133 mol) de ácido 1-amino-1-ciclohexanocarboxílico (Acros Organics, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) en 200 ml de dioxano y 100 ml de agua. A este se añadieron 67 ml de NaOH 2 N. La disolución se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadieron a esta disolución 32,0 g (0,147 mol) de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se separó el dioxano a presión reducida. Se añadieron 200 ml de acetato de etilo al resto de la disolución acuosa. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. El pH de la disolución acuosa se ajustó a aproximadamente 3 por adición de HCl 4 N. Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 ml). Las dos capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (2 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a presión reducida. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexanos. Se obtuvieron 9,2 g del producto puro, 29% de rendimiento.

Boc-A5c-OH se sintetizó de una forma análoga a la de Boc-A6c-OH. Se pueden preparar otros aminoácidos Acc protegidos de una forma análoga por un experto en la materia, de acuerdo con las enseñanzas del presente documento.

En la síntesis de un análogo de PACAP de esta invención que contiene A5c, A6c y/o Aib, el tiempo de acoplamiento era 2 h para estos restos y el resto inmediatamente después de estos.

Los nombres completos para las abreviaturas usadas antes son los siguientes: Boc para t-butiloxicarbonilo, HF para fluoruro de hidrógeno, Fm para formilo, Xan para xantilo, Bzl para bencilo, Tos para tosilo, DNP para 2,4-dinitrofenilo, DMF para dimetilformamida, DCM para diclorometano, HBTU para hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, DIEA para diisopropiletilamina, HOAc para ácido acético, TFA para ácido trifluoroacético, 2ClZ para 2-clorobenciloxicarbonilo, 2BrZ para 2-bromobenciloxicarbonilo y OcHex para O-ciclohexilo.

Los sustituyentes R¹ y R² de la fórmula genérica anterior se pueden unir a la amina libre del aminoácido N-terminal por procedimientos estándar conocidos en la materia. Por ejemplo, los grupos alquilo, p. ej. alquilo (C₁-C₃₀), se pueden unir usando alquilación reductora. Los grupos hidroxialquilo, p. ej., hidroxialquilo C₁₋₁₂, también se pueden unir usando alquilación reductora en la que el grupo hidroxilo libre está protegido con un éster de t-butilo. Los grupos acilo, p. ej., COX¹, se pueden unir por acoplamiento del ácido libre, p. ej., X¹COOH, a la amina libre del aminoácido N-terminal, mezclando la resina completada con 3 equivalente molares tanto del ácido libre como de diisopropilcarbodiimida en cloruro de metileno durante aproximadamente 1 hora. Si el ácido libre contiene un grupo hidroxilo libre, p. ej., ácido p-hidroxifenilpropiónico, entonces el acoplamiento debería realizarse con 3 equivalentes molares adicionales de HOBt.

ES 2 335 827 T3

Ejemplo 2-29

Los ejemplos 2-30 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando el aminoácido protegido adecuado.

Ej.	Fórmula	Espec. de masas*	P.M. calculado
2	[A6c ^{23,27}]hPACAP (1-38)NH ₂	4559,2	4558,7
3	[Aib ³⁷]hPACAP (1-38)NH ₂	4505,5	4505,4
4	[A6c ¹⁷]hPACAP (1-38)NH ₂	4527,8	4528,3
5	[A6c ^{19,23}]hPACAP (1-38)NH ₂	4571,1	4572,4
6	[A6c ²³]hPACAP (1-38)NH ₂	4546,4	4546,4
7	[Aib ¹⁸ , A6c ²³]hPACAP (1-38)NH ₂	4560,3	4560,4
8	[Aib ^{18,25} , A6c ²³]hPACAP (1-38)NH ₂	4574,8	4574,4
9	[Aib ²⁴ , A6c ²⁷]hPACAP (1-38)NH ₂	4560,7	4560,4
10	[A6c ²³ , Aib ²⁵]hPACAP (1-38)NH ₂	4560,7	4560,4
11	[A6c ²⁷]hPACAP (1-38)NH ₂	4547,0	4546,4
12	[Glu ¹⁶]hPACAP (1-38)NH ₂	4535,2	4535,3
13	[Glu ³³]hPACAP (1-38)NH ₂	4535,2	4535,3
14	[Aib ²⁴ , Glu ²⁵]hPACAP (1-38)NH ₂	4605,6	4606,4
15	[Glu ³³ , A6c ³⁵]hPACAP (1-38)NH ₂	4561,9	4561,4
16	[A6c ³⁵]hPACAP (1-38)NH ₂	4560,4	4560,4
17	[A6c ²⁸]hPACAP (1-38)NH ₂	4602,1	4602,5
18	[A5c ⁵]hPACAP (1-38)NH ₂	4532,3	4532,3
19	[A5c ¹⁹]hPACAP (1-38)NH ₂	4546,4	4546,4
20	[A5c ¹⁹ , β-Ala ²⁸]hPACAP (1-38)NH ₂	4559,8	4560,4
21	[GABA ²⁸]hPACAP (1-38)NH ₂	4562,3	4562,4
22	[Leu ¹⁷ , A5c ¹⁹]hPACAP (1-38)NH ₂	4528,0	4528,3
23	[Nle ¹⁷ , A5c ¹⁹]hPACAP (1-38)NH ₂	4527,2	4528,3
24	[A5c ¹⁸]hPACAP (1-38)NH ₂	4573,9	4574,4
25	[β-Ala ⁴]hPACAP (1-38)NH ₂	4547,3	4548,4
26	[A6c ¹⁹]hPACAP (1-38)NH ₂	4559,3	4560,4
27	[Ava ²⁸]hPACAP (1-38)NH ₂	4575,3	4576,4
28	[(N-α-octadecanoil-His) ¹ , A5c ¹⁹]hPACAP (1-38)NH ₂	4812,1	4812,8
29	[A5c ¹⁹ , (Lys-N-ε-octadecanoil) ³⁸] hPACAP (1-38)NH ₂	4812,2	4812,8
*El espec. de masas se hizo en un Finnigan Mat SSQ 7000, Espectrometría de masas de ionización por electropulverización			

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el autor de la solicitud es sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido mucho cuidado al recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

Documentos de patente citados en la descripción

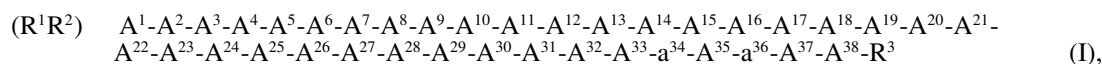
- US 5208320 A
- US 92936397 A
- WO 9609064 A
- US 74077896 A
- US 5672659 A
- US 01539498 A
- US 5595760 A

Bibliografía de no patentes citada en la descripción

- **Christophe, J.**, *Biochimica et Biophysica*, 1993, vol. 1154, 183-199
- **Kimura, C.** y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, vol. 166, 81-89
- **Ogi, K.** y col. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, vol. 173, 1271-1279
- **Cauvin, A.** y col. *Peptides*, 1990, vol. 11, 773-777
- **Shivers, B. D.** y col. *Endocrinology*, 1991, vol. 128, 3055-3065
- **Cauvin, A.** y col., *Regul. Pept.*, 1991, vol. 35, 161- 173
- **Robberecht, P.** y col., *Molecular Pharmacology*, 1992, vol. 42, 347-355
- **Christophe, J.** y col., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1993, vol. 1154, 183- 199
- **Arimura, A.**, *Regulatory Peptides*, 1992, vol. 37, 287-303
- **Arimura, A.**; **Shioda, S.** *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1995, vol. 16, 53-88
- **Schnoize** y col., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1992, vol. 90, 180

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula (I),



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que,

A¹ es His o Pal;

A² es Ser, Thr o hSer;

A³ es Asp o Glu; o

A⁴ es Gly, β -Ala, Gaba, Ava, Aib o Acc;

A⁵ es Ile, Leu, Cha, Nle, Val, Tle, Abu, Aib, Acc o Nva;

A⁶ es Phe, p-Nal, Tyr o Trp;

A⁷ es Thr, Ser o Val;

A⁸ es Asp o Glu;

A⁹ es Ser, Thr o hSer;

A¹⁰ es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A¹¹ es Ser, Thr o hSer;

A¹², A¹⁴ y A¹⁵ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en Arg, Lys, Orn y hArg;

A¹³ es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A¹⁶ es Gln, Glu, Asp o Asn;

A¹⁷ es Met, Leu, Nle, Abu, Tle, Val, Ile, Cha, Ala, Aib, Acc o Nva;

A¹⁸ es Ala, Aib o Acc;

A¹⁹ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Acc, Nle o Nva;

A²⁰, A²¹, A²⁹, A³⁰, A³², A³⁴, A³⁶ y A³⁸ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en Lys, Arg, Orn y hArg;

A²² es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A²³ es Leu, Ile, Nle, Tle, Met, Val, Ala, Aib, Acc, Cha, Abu o Nva;

A²⁴ es Ala, Aib; Val, Abu, Acc, Ile, Leu, Nle, Tle o Nva;

A²⁵ es Ala, Aib, Val, Abu, Acc, Ile, Leu, Nle, Nva o Tle;

A²⁶ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Acc, Nva o Nle;

A²⁷ es Leu, Ile, Nle, Tle, Met, Val, Ala, Aib, Acc, Nva, Cha, o Abu;

A²⁸ es Gly, Aib, Acc, β -Ala, Gaba o Ava;

A³¹ es Tyr, Phe, Amp, β -Nal o Trp;

A³³ es Gln, Asn, Glu o Asp;

A³⁵ es Val, Leu, Ile, Ala, Abu, Tle, Cha, Aib, Nva, Acc o Nle;

A³⁷ es Asn, Gln, Asp, Glu, Ala, Aib o Acc;

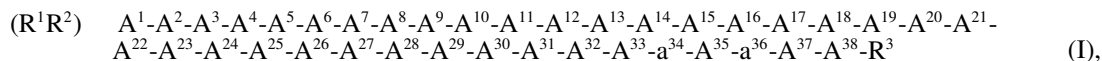
ES 2 335 827 T3

R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H;

R³ es OH o NH₂

caracterizado porque al menos uno de A², A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹, A²³, A²⁷, A²⁸ y A³⁵ es Acc, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1, de fórmula (I),



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que,

A¹ es His;

A² es Ser;

A³ es Asp;

A⁴ es Gly o β-Ala;

A⁵ es Ile o Acc;

A⁶ es Phe;

A⁷ es Thr;

A⁸ es Asp;

A⁹ es Ser;

A¹⁰ es Tyr;

A¹¹ es Ser;

A¹² es Arg;

A¹³ es Tyr;

A¹⁴ es Arg;

A¹⁵ es Lys;

A¹⁶ es Gln o Glu;

A¹⁷ es Met, Leu, Nle o Acc;

A¹⁸ es Ala, Aib o Acc;

A¹⁹ es Val o Acc;

A²⁰ es Lys;

A²¹ es Lys;

A²² es Tyr;

A²³ es Leu o Acc;

A²⁴ es Ala o Aib;

A²⁵ es Ala, Glu, o Aib;

A²⁶ es Val;

A²⁷ es Leu o Acc;

ES 2 335 827 T3

A²⁸ es Gly, Acc, β -Ala, Gaba o Ava;

A²⁹ es Lys;

5 A³⁰ es Arg;

A³¹ es Tyr;

A³² es Lys;

10 A³³ es Gln o Glu;

A³⁴ es Arg;

15 A³⁵ es Val o Acc;

A³⁶ es Lys;

A³⁷ es Asn o Aib;

20 A³⁸ es Lys;

R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en H

25 R³ es OH o NH₂.

3. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de A⁵, A¹⁷, A¹⁸, A¹⁹, A²³, A²⁷, A²⁸ y A³⁵ es A6c o A5c, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

30 4. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que al menos uno de A⁵, A¹⁸ y A¹⁹ es A5c, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que al menos uno de A¹⁷, A¹⁹, A²³, A²⁷, A²⁸ y A³⁵ es A6c, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

35 6. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho péptido es [A5c⁵]hPACAP(1-38)NH₂, [A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [Leu¹⁷, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [Nle¹⁷, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [N- α -octadecanoil-His¹, A5c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂, [A5c¹⁹, (Lys-N- ϵ -octadecanoil)³⁸]hPACAP(1-38)NH₂ o [ASC¹⁸]hPACAP(1-38)NH₂.

40 7. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho péptido es [A6c^{23,27}]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c¹⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c^{19,23}]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c²⁸]hPACAP(1-38)NH₂, [A6c³⁵]hPACAP(1-38)NH₂ o [A6c¹⁹]hPACAP(1-38)NH₂.

45 8. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que A²⁸ es β -Ala, Gaba o Ava, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de A⁴ y A²⁸ es β -Ala, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

50 10. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 8, en el que A²⁸ es Gaba o Ava, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de A¹⁸, A²⁴, A²⁵ y A³⁷ es Aib, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

55 12. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos uno de A¹⁸, A²⁵ y A³³ son Glu, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

60 13. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho péptido es [A5c¹⁹, β -Ala²⁸]hPACAP(1-38)NH₂.

14. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho péptido es [Aib²⁴, A6c²⁷]hPACAP(1-38)NH₂, [Aib¹⁸, A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂, [Aib^{18,25}, A6c²³]hPACAP(1-38)NH₂ o [A6c²³, Aib²⁵]hPACAP(1-38)NH₂.

65 15. Un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho péptido es [Glu³³, A6c³⁵]hPACAP(1-38)NH₂.

ES 2 335 827 T3

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65