

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 489**

51 Int. Cl.:

C07K 7/64 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2013 PCT/JP2013/078259**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14103481**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2013 E 13868231 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2940037**

54 Título: **Péptido cíclico y producto farmacéutico que lo contiene**

30 Prioridad:

27.12.2012 JP 2012284169

25.03.2013 JP 2013061722

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

13.02.2018

73 Titular/es:

**JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY
(100.0%)**

**1-8, Honcho 4-chome
Kawaguchi-shi, Saitama 332-0012, JP**

72 Inventor/es:

**KANAI, MOTOMU;
SOMA, YOHEI;
ARAI, TADAMASA;
SASAKI, DAISUKE y
KOBAYASHI, YUKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 654 489 T3

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

DESCRIPCIÓN**Péptido cíclico y producto farmacéutico que lo contiene****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un péptido cíclico, y a un fármaco preventivo o terapéutico para una enfermedad asociada con el depósito de amiloide, tal como la enfermedad de Alzheimer, conteniendo el fármaco el péptido cíclico.

10

Técnica anterior

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza patológicamente por la formación de placas seniles y el enmarañamiento neurofibrilar, junto con la degeneración neuronal y el abandono. La enfermedad de Alzheimer causa síntomas de demencia; por ejemplo, pérdida progresiva de memoria, reconocimiento, pensamiento y juicio, y finalmente conduce a la muerte.

15

Las placas seniles depositadas en el cerebro están formadas principalmente por péptido β amiloide ($A\beta$), y esta proteína está compuesta por 39 a 43 residuos de aminoácido. Se considera que el $A\beta$, que muestra citotoxicidad, causa la enfermedad de Alzheimer (Documento no relacionado con patentes 1). El $A\beta$ secretado de las células es generalmente un polipéptido compuesto por 40 o 42 residuos de aminoácido. En particular, se sabe que el $A\beta$ compuesto por 42 residuos de aminoácidos se deposita en el cerebro en una fase temprana con una agregabilidad más fuerte y que tiene una fuerte citotoxicidad (Documento distinto de Patente 2). Por lo tanto, se espera que un inhibidor de la agregación de $A\beta$ sirva como un fármaco preventivo o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

20

25

Se sabe que L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe], que es una secuencia parcial de $A\beta$, tiene una actividad inhibidora para la agregación de $A\beta$ (Documento no relacionado con patentes 3).

Lista de citas

30

Documentos no relacionados con patentes

Documento no relacionado con Patentes 1: J. Hardy, D. J. Selkoe, Science 2002, 297, 353.

Documento no relacionado con Patentes 2: J. Biol. Chem., 1995, vol. 270, págs. 7013

35

Documento no relacionado con Patentes 3: J. Biol. Chem., 1996, vol. 271, págs. 8545

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

40

Sin embargo, el pentapéptido mencionado anteriormente muestra una actividad inhibidora muy débil de la agregación de $A\beta$. Además, el pentapéptido, que está compuesto por residuos de aminoácido naturales, muestra una estabilidad metabólica problemática deficiente.

45

En vista de lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga una excelente actividad inhibidora de la agregación de $A\beta$, y que sea útil como fármaco.

Medios para resolver los problemas

50

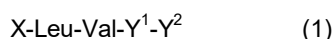
Con el fin de lograr el objetivo mencionado anteriormente, los autores de la presente invención han llevado a cabo amplios estudios centrados en el pentapéptido mencionado anteriormente. Como resultado, los autores de la presente invención han descubierto inesperadamente que un péptido cíclico formado por ciclación del pentapéptido muestra una actividad inhibidora de la agregación de $A\beta$ marcadamente superior a la del péptido en cadena. Los autores de la presente invención también han encontrado que un péptido cíclico preparado mediante la sustitución de algunos de los residuos de aminoácido por otros residuos de aminoácido muestra una actividad inhibidora adicional excelente de la agregación de $A\beta$, y el péptido cíclico es útil como un fármaco preventivo o terapéutico para diversas enfermedades causadas por el depósito amiloide, tales como la enfermedad de Alzheimer. La presente invención se ha logrado sobre la base de estos hallazgos.

55

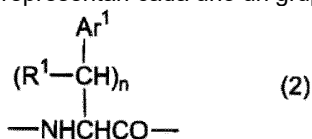
60

En consecuencia, la presente invención proporciona los siguientes apartados [1] a [14].

[1] Un péptido cíclico o una sal del mismo, teniendo el péptido cíclico una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente fórmula (1):



(en donde X es Lys, Arg, His, Ala, Gly, Ser o Thr; e Y¹ e Y², que son idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo representado por la siguiente fórmula (2):



(en donde, en la fórmula (2), Ar¹ representa un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo grupo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino); R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino); y n es un número entero de 0 a 2)), en donde el grupo α-amino en el extremo amino de la secuencia de aminoácidos está unido, a través de un enlace peptídico, al grupo carboxilo en el extremo carboxilo de la secuencia de aminoácidos.

[2] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con el apartado [1], en donde X es Lys o Ala.

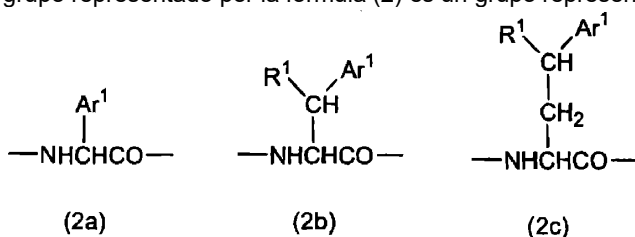
[3] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con el apartado [1] ó [2], en donde el grupo hidrocarbonado aromático representado por Ar¹ ó R¹ es un grupo hidrocarbonado aromático C6 a C14.

[4] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [3], en donde el grupo heterocíclico aromático representado por Ar¹ ó R¹ es un grupo heterocíclico aromático que tiene de 2 a 9 átomos de carbono en total y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[5] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [4], en donde el grupo hidrocarbonado aromático representado por Ar¹ ó R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo nafilo, un grupo halógenofenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo alquil(C₁-C₆)fenilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)fenilo, un grupo haloalquil(C₁-C₄)fenilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄)fenilo, un grupo bifenilo, un grupo hidroxibifenilo, un grupo pirimidinil-fenilo y un grupo piridil-fenilo.

[6] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [5], en donde el grupo heterocíclico aromático representado por Ar¹ ó R¹ es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo indolilo.

[7] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [6], en donde el grupo representado por la fórmula (2) es un grupo representado por la siguiente fórmula (2a), (2b) ó (2c):



(en donde, en la fórmula (2a), (2b) ó (2c), R¹ y Ar¹ tienen los mismos significados definidos anteriormente).

[8] Un inhibidor de la agregación del péptido β amiloide que comprende, como ingrediente activo, un péptido cíclico o una sal del mismo como se cita en cualquiera de los apartados 1] a [7].

[9] Un medicamento que comprende un péptido cíclico o una sal del mismo como se cita en cualquiera de los apartados [1] a [7].

[10] El medicamento de acuerdo con el apartado [9], que es un medicamento preventivo o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

[11] Una composición farmacéutica que comprende un péptido cíclico o una sal del mismo como se cita en cualquiera de los apartados [1] a [7], y un portador farmacéuticamente aceptable.

[12] La composición farmacéutica de acuerdo con el apartado [11], que es una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

[13] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de los apartados [1] a [7] para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad.

[14] El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con el apartado [13], en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

Efectos de la invención

5 El péptido cíclico o una sal del mismo que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula (1) muestra una actividad inhibitora excelente de la agregación de A β , y es útil como fármaco preventivo o terapéutico para enfermedades causadas por el depósito de amiloide, como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down.

Modos de llevar a cabo la invención

10 El péptido cíclico de la presente invención tiene una secuencia de aminoácidos representada por la fórmula (1), en donde el grupo α -amino en el extremo amino de la secuencia de aminoácidos está unido, a través de un enlace peptídico, al grupo carboxilo en el extremo carboxilo de la secuencia de aminoácidos

15 El péptido cíclico de la presente invención se caracteriza porque tanto Y¹ como Y² en la fórmula (1) son residuos de aminoácido aromáticos.

En la fórmula (1), X es Lys, Arg, His, Ala, Gly, Ser o Thr, y preferiblemente Lys o Ala.

20 En la fórmula (1), Y¹ y Y², que son idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo representado por la fórmula (2). En la fórmula (2), Ar¹ representa un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino). R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino).

30 El grupo hidrocarbonado aromático representado por Ar¹ o R¹ es, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado aromático C₆ a C₁₄, y es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C₆ a C₁₂. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarbonado aromático incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo. Son más preferidos un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo. Los grupos de hidrocarbonados aromáticos representados por Ar¹ y R¹ pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

35 El grupo heterocíclico aromático representado por Ar¹ o R¹ es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático que tiene de 2 a 9 átomos de carbono en total y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo indolilo y un grupo bencimidazolilo. Se prefieren un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo indolilo. Son más preferidos un grupo imidazolilo y un grupo piridilo. Los grupos heterocíclicos aromáticos representados por Ar¹ y R¹ pueden ser idénticos o diferentes entre sí.

50 El grupo hidrocarbonado aromático o grupo heterocíclico aromático mencionados anteriormente pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino. El grupo alquilo es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁ a C₆, y es preferiblemente un grupo alquilo C₁ a C₄. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo. El grupo cicloalquilo es, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃ a C₈. El grupo cicloalquilo C₃ a C₈, que se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado cíclico monovalente C₃ a C₈ formado por átomos de carbono e hidrógeno, es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃ a C₆. Los ejemplos específicos del grupo cicloalquilo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El grupo haloalquilo, que se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ que tiene al menos un átomo de halógeno sustituido por cualquier átomo de hidrógeno, es preferiblemente un grupo haloalquilo C₁ a C₄. Los ejemplos específicos del grupo haloalquilo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El grupo alcoxi es, por ejemplo, un grupo alcoxi C₁ a C₆, y es preferiblemente un grupo alcoxi C₁ a C₄. Los ejemplos específicos del grupo alcoxi incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi y un grupo isopropiloxi. El grupo hidrocarbonado aromático es, por ejemplo, un grupo hidrocarbonado aromático C₆ a C₁₄, y es preferiblemente un grupo hidrocarbonado aromático C₆

a C12. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarbonado aromático incluyen un grupo fenilo, un grupo indenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo. Son más preferidos un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo bifenilo. El grupo heterocíclico aromático es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático que tiene de 2 a 9 átomos de carbono en total y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazinilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo indolilo y un grupo bencimidazolilo. Son preferidos un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y un grupo indolilo. Son más preferidos un grupo imidazolilo y un grupo piridilo. El número de tales sustituyentes en el grupo hidrocarbonado aromático o grupo heterocíclico aromático mencionados anteriormente puede ser de 1 a 5, pero es preferiblemente 1 o 2.

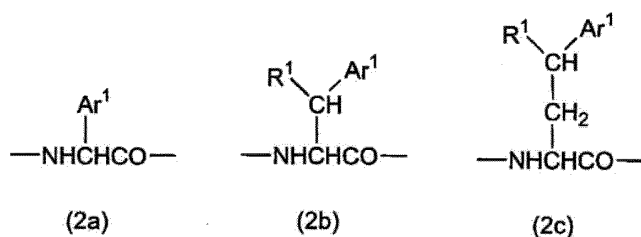
Los ejemplos específicos de los grupos hidrocarbonado aromático y heterocíclico aromático preferidos representados por Ar^1 o R^1 incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo halógenofenilo tal como 4-fluorofenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo alquil(C_1-C_6)fenilo, un grupo cicloalquil(C_3-C_8)fenilo, un grupo haloalquil(C_1-C_4)fenilo, un grupo alcoxi(C_1-C_4)fenilo, grupos bifenilo tales como bifenil-4-ilo, bifenil-3-ilo, y bifenil-2-ilo, un grupo hidroxibifenilo tal como 3'-hidroxibifenilo, un grupo piridil-fenilo, un grupo pirimidinil-fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo y un grupo indolilo.

El grupo alquilo representado por R^1 es, por ejemplo, un grupo alquilo C1 a C6, y es preferiblemente un grupo alquilo C1 a C4. Los ejemplos específicos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo. El grupo cicloalquilo es, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C3 a C8, y es preferiblemente un grupo cicloalquilo C3 a C6. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. El grupo haloalquilo es, por ejemplo, un grupo haloalquilo C1 a C6, y es preferiblemente un grupo haloalquilo C1 a C4. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo y un grupo 2,2,2-tricloroetilo. El grupo alcoxi es, por ejemplo, un grupo alcoxi C1 a C6. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo isopropiloxi.

R^1 es más preferiblemente un átomo de hidrógeno, el grupo hidrocarbonado aromático mencionado anteriormente, o el grupo heterocíclico aromático mencionado anteriormente.

En la fórmula (2), n es un número entero de 0 a 2, y es más preferiblemente 1.

El grupo representado por la fórmula (2) es preferiblemente, por ejemplo, un grupo representado por la siguiente fórmula (2a), (2b) o (2c):



(en donde, en la fórmula (2a), (2b) o (2c), R^1 y Ar^1 tienen los mismos significados definidos anteriormente). R^1 en la fórmula (2b) o (2c) es preferiblemente un átomo de hidrógeno, el grupo hidrocarbonado aromático mencionado anteriormente, o el grupo heterocíclico aromático mencionado anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarbonado aromático y grupo heterocíclico aromático representado por R^1 o Ar^1 incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo halógenofenilo tal como un grupo 4-fluorofenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo alquil(C_1-C_6)fenilo, un grupo cicloalquil(C_3-C_8)fenilo, un grupo haloalquil(C_1-C_4)fenilo, un grupo alcoxi(C_1-C_4)fenilo, grupos bifenilo tales como grupos bifenil-4-ilo, bifenil-3-ilo, y bifenil-2-ilo, un grupo hidroxibifenilo tal como un grupo 3'-hidroxibifenilo, un grupo piridilo, un grupo imidazolilo, grupo piridil-fenilo, y un grupo pirimidinil-fenilo.

El péptido cíclico de fórmula (1) es más preferiblemente un péptido cíclico que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente fórmula (1a), en donde el grupo α -amino en el extremo amino de la secuencia de aminoácidos está conectado, a través de un enlace peptídico, al grupo carboxilo en el extremo carboxilo de la secuencia de aminoácidos.



(en donde, en la fórmula (1a), X e Y¹ tienen los mismos significados definidos anteriormente).

En la fórmula (1a), X es preferiblemente Lys o Ala, e Y¹ es preferiblemente un grupo representado por la fórmula (2a), (2b) o (2c).

Cada uno de los residuos de aminoácido en la fórmula (1) puede estar en forma L o D. Se prefiere la forma D desde el punto de vista de la estabilidad metabólica. Los ejemplos de la sal del péptido cíclico de fórmula (1) incluyen sales de adición de ácido; por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, tales como hidrocloreto, sulfato, nitrato, carbonato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato y succinato.

A continuación se describirán ejemplos específicos de péptidos cíclicos preferidos de fórmula (1). En las fórmulas descritas a continuación, "Ph" indica un grupo fenilo, "F-Ph" un grupo fluorofenilo, "bi-Ph" un grupo bifenilo, "Py" un grupo piridilo, "Pheth" un grupo feniletilo, y "Nal" un grupo naftilalanilo.

ciclo-L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 1)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 1)
 ciclo-D-[Ala-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 2)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe(βPh)-Phe] (SEQ ID NO: 3)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(β,β-FPh)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 4)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(β,β-Py)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 5)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 6)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(3-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 7)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(2-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 8)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(1-Nal)-Phe] (SEQ ID NO: 9)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(β-Py)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 10)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(2-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 11)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(Ph)Gly-Phe] (SEQ ID NO: 12)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(Pheth)Gly-Phe] (SEQ ID NO: 13)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-OH)Phe-Phe] (SEQ ID NO: 14)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-NH₂)Phe-Phe] (SEQ ID NO: 15)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(2-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 20)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 21)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(4-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 22)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(5-pirimidin)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 23)
 ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-hidroxifenil)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 24)

El péptido cíclico (1) de la presente invención se puede producir a través de un procedimiento común de síntesis de péptidos de la química orgánica. El procedimiento de síntesis de péptidos de la química orgánica implica la protección de un grupo funcional, la activación de un grupo carboxilo, la formación de un enlace peptídico y la eliminación de un grupo protector, que se emplean generalmente en la técnica.

Como se describe en los Ejemplos a continuación, el péptido cíclico de la presente invención o una sal del mismo muestran una fuerte actividad inhibidora de la agregación de Aβ y una alta estabilidad metabólica. Por tanto, el péptido cíclico o una sal del mismo son útiles como inhibidores de agregación de Aβ, y también como fármaco preventivo o terapéutico para enfermedades asociadas con el depósito amiloide o la agregación de Aβ en animales (incluido el ser humano), tales como enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

Cuando el péptido cíclico de la presente invención se utiliza como un fármaco para seres humanos, la dosis diaria para un adulto es de 1 mg a 1 g, preferiblemente de 10 mg a 300 mg.

Una composición farmacéutica que contiene el péptido cíclico que cae dentro del alcance de la presente invención se puede preparar a través de cualquier método de preparación de fármacos seleccionando una forma de fármaco adecuada teniendo en cuenta la forma de administración, y utilizando un portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la forma de la composición farmacéutica, que contiene el péptido cíclico de la presente invención como componente principal, incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones oleosas o acuosas.

Las preparaciones inyectables pueden contener un estabilizador, un conservante o un agente solubilizante. Alternativamente, una solución que puede contener cualquiera de estos aditivos se puede colocar en un recipiente y se puede convertir en sólido a través de, por ejemplo, liofilización, y la preparación sólida así preparada se puede reconstituir antes de su uso. En relación con esto, una única dosis o una pluralidad de dosis pueden estar contenidas en un recipiente.

Las formas de aplicación externa ilustrativas incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos, geles, cremas, lociones, aerosoles y parches.

Las preparaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el péptido cíclico de la presente invención. Para la producción de semejante preparación sólida, el péptido cíclico se puede mezclar con un aditivo seleccionado opcionalmente, tal como una carga, un expansor, un aglutinante, un disgregador, un promotor de la disolución, un humectante o un lubricante.

Los ejemplos de las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Semejante preparación puede contener un aditivo tal como un agente de suspensión o un emulsionante.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle a modo de ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Ejemplo de producción 1

Se añadieron secuencialmente una resina de cloruro de 2-clorotritilo (400 mg), Fmoc-Phe-OH (232,4 mg, 0,6 mmoles), 1,2-dicloroetano (3 ml) y N,N-diisopropiletilamina (420 μ l, 2,4 mmoles) a un recipiente de reacción, y se dejó que reaccionaran durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con DMF, y a continuación se añadieron a la mezcla metanol (400 μ l) y N,N-diisopropiletilamina (278 μ l, 1,5 mmoles), seguido de agitación durante 20 minutos. La mezcla se lavó cuidadosamente con DMF, DMF-H₂O (1:1) y metanol, y la resina se secó después con una bomba de vacío. El porcentaje de sustitución de aminoácidos se determinó a partir de la cantidad de un luminóforo Fmoc escindido a través del tratamiento con piperidina (0,33 mmoles).

El aminoácido Fmoc (0,085 mmoles) se condensó con la resina Fmoc-Phe-O resultante (0,034 mmoles) en presencia de N,N'-diisopropilcarbodiimida (13,2 μ l, 0,085 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (13,0 mg, 0,085 mmoles), y el grupo Fmoc se eliminó posteriormente con piperidina/DMF al 20%. Este ciclo se repitió para formar una resina peptídica protegida. La totalidad de la resina peptídica protegida resultante se agitó en triisopropilsilano-H₂O-ácido trifluoroacético (2,5:2,5:95) durante 60 minutos, seguido de concentración y reprecipitación con Et₂O, para producir de este modo un sólido blanco (5,8 mg). Este péptido bruto se agitó en DMF (13 ml) durante 15 horas en presencia de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU, 5,0 mg, 1,3 μ moles) y N,N-diisopropiletilamina (4,6 μ l, 2,6 μ moles). La mezcla de reacción se mezcló con agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró. El residuo resultante se mezcló con piperidina/DMF al 20% (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua, y la mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa a escala (sistema de TFA-CH₃CN acuoso). El producto purificado se liofilizó para producir un compuesto 1 amorfo de color blanco (ciclo-L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe]) (0,31 mg).

Rendimiento: 1,4%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 634,3; $M + H_{\text{encontrado}}$: 635,1; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa: 24,1 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6x150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%).

Ejemplo de producción 2 (Compuesto 2: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe])

El compuesto 2 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 5,2%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 634,3; $M + H_{\text{encontrado}}$: 635,4; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 24,1 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 3 (Compuesto 3: ciclo-D-[Ala-Leu-Val-Phe-Phe])

El compuesto 3 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 1,3%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 577,3; $M + H_{\text{encontrado}}$: 578,2; tiempo de retención en la columna de ODS de fase inversa = 27,1 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6x150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 4 (Compuesto 4: ciclo-D-[Lys-Ala-Val-Phe-Phe])

El compuesto 4 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 1,8%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 592,3; $M + H_{\text{encontrado}}$: 593,1; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 21,4 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6x150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 5 (Compuesto 5: ciclo-D-[Lys-Leu-Ala-Phe-Phe])

El compuesto 5 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 2,5%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 606,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 607,1; tiempo de retención en la columna de ODS de fase inversa = 21,5 min

(columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6x150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 6 (Compuesto 6: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Ala-Phe])

5 El compuesto 6 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 0,4%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 558,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 558,7; tiempo de retención en la columna de ODS de fase inversa = 19,8 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 7 (Compuesto 7: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe-Ala])

10 El compuesto 7 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 2,2%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 558,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 558,7; tiempo de retención en la columna de ODS de fase inversa = 20,9 min (columna: YMC-Pack AM-ODS (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

15 Ejemplo de producción 8 (Compuesto 8: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe(βPh)-Phe])

El compuesto 8 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 10,9%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 710,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 711,4; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 25,8 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

20 Ejemplo de producción 9 (Compuesto 9: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-bi-Ph)Ala-Phe])

El compuesto 9 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 1,9%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 710,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 711,3; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 27,0 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 10 (Compuesto 10: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(3-bi-Ph)Ala-Phe])

30 El compuesto 10 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 2,7%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 710,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 711,3; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 26,9 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 11 (Compuesto 11: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(2-bi-Ph)Ala-Phe])

35 El compuesto 11 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 3,0%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 710,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 711,2; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 26,5 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 12 (Compuesto 12: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(1-Nal)-Phe])

40 El compuesto 12 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 21%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 684,4; $M + Na_{\text{encontrado}}$: 707,5; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 25,9 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

45 Ejemplo de producción 13 (Compuesto 13: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(2-Py)-Ph)Ala-Phe])

El compuesto 13 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 2,2%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 711,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 712,1; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 19,9 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

50 Ejemplo de producción 14 (Compuesto 14: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-Py)-Ph)Ala-Phe])

El compuesto 14 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 1,3%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 711,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 712,1; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 19,8 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 15 (Compuesto 15: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(4-Py)-Ph)Ala-Phe])

60 El compuesto 15 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 2,2%; MALDI-MS (TOF): $M_{\text{calc.}}$: 711,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 712,3; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 19,7 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 16 (Compuesto 16: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(5-pirimidina)-Ph)Ala-Phe])

El compuesto 16 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 0,4%; MALDI-

MS (TOF): M_{calc} : 712,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 713,6; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 22,5 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

Ejemplo de producción 17 (Compuesto 17: ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-fenol)-Ph)Ala-Phe])

5 El compuesto 17 se sintetizó de una manera similar a la empleada para el compuesto 1. Rendimiento: 1,6%; MALDI-MS (TOF): M_{calc} : 726,4; $M + H_{\text{encontrado}}$: 727,5; tiempo de retención en la columna ODS de fase inversa = 24,0 min (columna: YMC-Pack ODS-AM (4,6 x 150 mm), CH₃CN al 0-100% en TFA acuoso al 0,1%)

10 Ejemplo de ensayo 1 (ensayo de inhibición de la agregación de A β)

15 Se añadió una solución de péptido inhibidor de la agregación (solución de DMSO) a un tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4, 50 μ L) que contenía O-acil isopéptido de A β (10 μ M) (concentración final de inhibidor: 30 μ M, DMSO al 1%) y la mezcla resultante se incubó a 37°C durante un período de tiempo específico. A continuación, se añadió una porción de la mezcla de reacción (10 μ L) a una mezcla de solución de tioflavina T (tioflavina T 50 μ M, 10 μ L) y tampón de glicina-NaOH 50 mM (pH 8,5, 396 μ L). Inmediatamente después, se mezclaron entre sí, y se midió la intensidad de fluorescencia de la tioflavina T a una longitud de onda de excitación de 440 nm y una longitud de onda de emisión de 480 nm.

20 La Tabla 1 muestra los resultados; es decir, la razón entre la actividad inhibidora de la agregación con respecto a la actividad inhibidora de la agregación (tomada como 100) de la solución de DMSO (control).

[Tabla 1]

Compuesto	Estructura	Razón de actividad inhibidora de la agregación (cuanto menor es la razón, mayor es la actividad inhibidora)
Control	DMSO (control)	100
Compuesto en cadena (conocido)	L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 1)	107
1	ciclo-L-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 1)	63
2	cyclo-re-[Lys-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 1)	65
3	ciclo-D-[Ala-Leu-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 2)	66
4	ciclo-D-[Lys-Ala-Val-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 15)	88
5	ciclo-D-[Lys-Leu-Ala-Phe-Phe] (SEQ ID NO: 16)	82
6	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Ala-Phe] (SEQ ID NO: 17)	106
7	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe-Ala] (SEQ ID NO: 18)	104
8	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-Phe(β Ph)-Phe] (SEQ ID NO: 3)	28
9	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 6)	21
10	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(3-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 7)	23
11	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(2-bi-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 8)	19
12	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(1-Nal)-Phe] (SEQ ID NO: 9)	13
13	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(2-Py)-	81

Compuesto	Estructura	Razón de actividad inhibidora de la agregación (cuanto menor es la razón, mayor es la actividad inhibidora)
	Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 20)	
14	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 21)	49
15	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(4-Py)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 22)	57
16	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(5-pirimidina)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 23)	90
17	ciclo-D-[Lys-Leu-Val-(4-(3-hidroxifenil)-Ph)Ala-Phe] (SEQ ID NO: 24)	39

5 Los resultados del ensayo indican que los compuestos 1, 2, 3 y 8 a 17 muestran una actividad inhibidora de la agregación de A β superior a la del compuesto en cadena. En particular, los compuestos 8 a 12 muestran una actividad inhibidora de la agregación de A β marcadamente alta.

LISTA DE SECUENCIAS

5 <110> The Japan Science and Technology Agency
 <120> Un ciclopéptido y un fármaco que lo contiene
 <130> JST0014

10 <150> JP 2012-284169
 <151> 2012-12-27

<150> JP 2013-061722
 <151> 2013-03-25

15 <160> 24

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> ciclopéptido

<400> 1
Lys Leu Val Phe Phe
 30 1 5

<210> 2
 <211> 5
 <212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> ciclopéptido

40 <400> 2
Ala Leu Val Phe Phe
 1 5

<210> 3
 <211> 5
 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> ciclopéptido

<220>
 <221> rasgo_misc

55 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es \ 203Å-fenil fenilalanina

<400> 3
Lys Leu Val Xaa Phe
 60 1 5

<210> 4

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> ciclopéptido
 <220>
 10 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es \ 203À, \ 203À-di(4-fluorofenil)alanina
 <400> 4
Lys Leu Val Xaa Phe
 15 1 5
 <210> 5
 <211> 5
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> ciclopéptido
 25 <220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es \ 203A, \ 203A-di (2-piridil) alanina
 30 <400> 5
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5
 <210> 6
 35 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> ciclopéptido
 <220>
 <221> rasgo_misc
 45 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es 4-bifenilalanina
 <400> 6
Lys Leu Val Xaa Phe
 50 1 5
 <210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> ciclopéptido
 60 <220>
 <221> rasgo_misc

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa es 3-bifenilalanina

 <400> 7
Lys Leu Val Xaa Phe
 5 1 5

 <210> 8
 <211> 5
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

 <220>

 <223> ciclopéptido
 15
 <220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es 2-bifenilalanina
 20
 <400> 8
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5

 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25

 <220>
 30
 <223> ciclopéptido

 <220>
 <221> rasgo_misc
 35 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es 1-naftilalanina

 <400> 9
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5
 40
 <210> 10
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>

 <223> ciclopéptido

 <220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es \ 203À-piridilalanina
 50

 <400> 10
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5
 55
 <210> 11
 <211> 5
 <212> PRT
 60

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> ciclopéptido

<220>

<221> rasgo_misc

<222> (4)..(4)

10 <223> Xaa es (4-(2-piridil)fenil)alanina

<400> 11

Lys Leu Val Xaa Phe

1 5

15 <210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> ciclopéptido

<220>

25 <221> rasgo_misc

<222> (4)..(4)

<223> Xaa es fenilglicina

<400> 12

Lys Leu Val Xaa Phe

30 1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> ciclopéptido

40 <220>

<221> rasgo_misc

<222> (4)..(4)

<223> Xaa es feniletilglicina

45 <400> 13

Lys Leu Val Xaa Phe

1 5

<210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> ciclopéptido

<220>

<221> rasgo_misc

60 <222> (4)..(4)

<223> Xaa es 4-hidroxifenil fenilalanina

<400> 14
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5

5 <210> 15
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> ciclopéptido

15 <220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es 4-aminofenil fenilalanina

20 <400> 15
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5

25 <210> 16
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> ciclopéptido

35 <400> 16
Lys Ala Val Phe Phe
 1 5

40 <210> 17
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> ciclopéptido

50 <400> 17
Lys Leu Ala Phe Phe
 1 5

55 <210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> ciclopéptido

65 <400> 18
Lys Leu Val Ala Phe
 1 5

70 <210> 19
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> ciclopéptido

5 <400> 19
Lys Leu Val Phe Ala
 1 5

<210> 20
 <211> 5

10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> ciclopéptido

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

20 <223> Xaa es 4-(2-piridil) fenilalanina

<400> 20
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5

25 <210> 21
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> ciclopéptido

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

35 <223> Xaa es 4-(3-piridil) fenilalanina

<400> 21
Lys Leu Val Xaa Phe
 40 1 5

<210> 22
 <211> 5
 <212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> ciclopéptido

50 <220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa es 4-(4-piridil)fenilalanina

55 <400> 22
Lys Leu Val Xaa Phe
 1 5

<210> 23
 <211> 5

60

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> ciclopéptido

<220>
<221> rasgo_misc
10 <222> (4)..(4)
<223> Xaa es 4-(5-pirimidina)fenilalanina

<400> 23
Lys Leu Val Xaa Phe
1 5

15 <210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> ciclopéptido

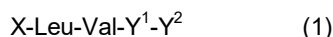
25 <220>
<221> rasgo_misc
<222> (4)..(4)
<223> Xaa es 4-(3-hidroxifenil)fenilalanina

30 <400> 24
Lys Leu Val Xaa Phe
1 5

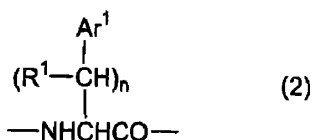
35

REIVINDICACIONES

1. Un péptido cíclico o una sal del mismo, teniendo el péptido cíclico una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente fórmula (1):



(en donde X es Lys, Arg, His, Ala, Gly, Ser o Thr; e Y^1 e Y^2 , que son idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo representado por la siguiente fórmula (2):



(en donde, en la fórmula (2), Ar^1 representa un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo grupo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino); R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un grupo hidrocarbonado aromático o un grupo heterocíclico aromático (el grupo hidrocarbonado aromático o el grupo heterocíclico aromático pueden tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo haloalquilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo hidrocarbonado aromático, un grupo heterocíclico aromático y un grupo amino); y n es un número entero de 0 a 2)), en donde el grupo α -amino en el extremo amino de la secuencia de aminoácidos está unido, a través de un enlace peptídico, al grupo carboxilo en el extremo carboxilo de la secuencia de aminoácidos.

2. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es Lys o Ala.

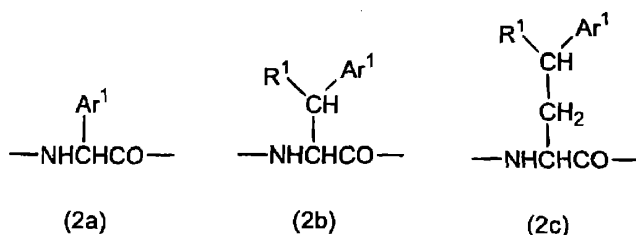
3. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el grupo hidrocarbonado aromático representado por Ar^1 o R^1 es un grupo hidrocarbonado aromático C6 a C14.

4. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el grupo heterocíclico aromático representado por Ar^1 o R^1 es un grupo heterocíclico aromático que tiene de 2 a 9 átomos de carbono en total y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.

5. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el grupo hidrocarbonado aromático representado por Ar^1 o R^1 se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo halógenofenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo aminofenilo, un grupo alquil(C₁-C₆)fenilo, un grupo cicloalquil(C₃-C₈)fenilo, un grupo haloalquil(C₁-C₄)fenilo, un grupo alcoxi(C₁-C₄)fenilo, un grupo bifenilo, un grupo hidroxibifenilo, un grupo pirimidinil-fenilo y un grupo piridil-fenilo.

6. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el grupo heterocíclico aromático representado por Ar^1 o R^1 es un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo pirrolilo, un grupo furanilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo indolilo, un grupo piridilo y un grupo pirimidinilo.

7. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el grupo representado por la fórmula (2) es un grupo representado por la siguiente fórmula (2a), (2b) o (2c):



(en donde, en la fórmula (2a), (2b) o (2c), R^1 y Ar^1 tienen el mismo significado definido anteriormente).

8. Un inhibidor de la agregación del péptido β -amiloide que comprende, como ingrediente activo, un péptido cíclico o

una sal del mismo como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Un fármaco que comprende un péptido cíclico o una sal del mismo como se enumera en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

5 10. El fármaco de acuerdo con la reivindicación 9, que es un fármaco preventivo o terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

10 11. Una composición farmacéutica que comprende un péptido cíclico o una sal del mismo como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un portador farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que es una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 13. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad.

14. El péptido cíclico o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.