



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 352**

51 Int. Cl.:

C12N 1/20 (2006.01)

C12P 1/06 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05721580 .8**

96 Fecha de presentación : **22.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1751273**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54

Título: **Compuesto WS727713.**

30

Prioridad: **08.04.2004 AU 2004901919**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2011

73

Titular/es: **ASTELLAS PHARMA Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411, JP

72

Inventor/es: **Otsuka, Takanao;**
Ueda, Hirotsugu;
Fujie, Keiko;
Muramatsu, Hideyuki;
Hashimoto, Michizane y
Takase, Shigehiro

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 358 352 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**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto que es útil como medicamento o como producto cosmético, a un proceso para producirlo, a una composición farmacéutica que lo comprende y a un uso del mismo.

5

Antecedentes de la técnica

Las melanocortinas (MC) son un grupo de hormonas peptídicas que derivan de modificaciones post-traducción por ruptura enzimática de la preprohormona. Las MCs incluyen hormonas estimulantes de melanocitos (MSH) tales como α -MSH, β -MSH y γ -MSH, así como la hormona adenocorticotrópica (ACTH). Estas MCs regulan varias funciones fisiológicas a través de receptores de MC de membrana (MC-Rs). Se han clonado y caracterizado cinco MC-Rs (MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R y MC5-R). El MC1-R (el primero descubierto como receptor de MSH) se expresa en melanocitos integumentales y está implicado en la pigmentación de melanina epidérmica y en la coloración animal.

10

15

Recientemente, se ha descubierto que el MC1-R está implicado en el dolor y la inflamación, y que el ARNm de MC1-R se expresa en células inflamatorias tales como neutrófilos o células mononucleares. Es probable que el MC1-R sea el responsable de las acciones inhibitorias de la α -MSH sobre la producción de óxido nítrico en monocitos y la migración de neutrófilos. Las evidencias han demostrado que las moléculas de α -MSH reducen la reacción inflamatoria en modelos animales de respuestas inflamatorias en humanos. La α -MSH reduce la inflamación inducida en piel de ratón con irritantes generales. Asimismo, la α -MSH inhibe el edema de zarpa de ratón inducido por carrageno. De este modo, es de esperar que los agonistas de MC1-R sean útiles como medicamento contra la reacción inflamatoria.

20

La patente US 3.853.836 describe péptidos con actividad psicofarmacológica y derivados funcionales de dichos péptidos. La estructura de dichos péptidos es lineal.

La patente WO 01/55106 describe nuevas aminos aromáticas y el uso de dichas aminos para el tratamiento de la obesidad, la anorexia, la inflamación, trastornos mentales y otras enfermedades asociadas a los receptores de melanocortina o sistemas relacionados.

25

La patente US 6.133.003 describe el uso de microorganismo de la familia *Pseudonocardiaceae* para la producción de vainillina con altos rendimientos a partir de ácido ferúlico. Los microorganismos son dos cepas de *Amycolatopsis*.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso que es útil como modulador de receptores de melanocortina, a un proceso para producirlo, a una composición farmacéutica o cosmética que lo comprende, y al uso del mismo.

30

Más particularmente, se refiere a un compuesto agonista de receptor de melanocortina que tiene un efecto reductor sobre la reacción inflamatoria.

35

Los inventores de esta invención también han descubierto que un modulador de receptor de melanocortina, a saber, WS727713, presenta un potente efecto antiinflamatorio. Por tanto, un modulador de receptor de melanocortina, a saber, WS727713, es útil como ingrediente activo de un agente antiinflamatorio y es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades que responden a la regulación de receptores de melanocortina tales como la lesión de isquemia/reperfusión, enfermedades inflamatorias del cerebro, enfermedades inflamatorias renales, hepatitis, sepsis/choque séptico, artritis reumatoide (AR), artritis de gota, artritis crónica juvenil, osteoartritis, nefritis, hipersensibilidad al contacto, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD, del inglés "inflammatory bowel disease"), enfermedad funcional del intestino, uveítis (especialmente en el síndrome de Behcet y en la sarcoidosis), vasculitis, enfermedad celíaca.

40

Por consiguiente, un objeto de esta invención es proporcionar un compuesto que presente las actividades biológicas comentadas.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un proceso para la producción de WS727713 mediante la fermentación de la cepa de descrita anteriormente o de cualquier mutante de la misma que sea capaz de producir WS727713 en un medio de cultivo.

45

Otro objetivo adicional de esta invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga, como ingrediente activo, el compuesto WS727713.

Otro objetivo adicional de esta invención es proporcionar un uso de WS727713, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades y lesiones inflamatorias agudas y crónicas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona lo siguiente.

50

(1) Un compuesto WS727713 sustancialmente puro que tiene las siguientes propiedades:

- (a) Fórmula molecular: $C_{30}H_{44}N_8O_8$
- (b) Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H : (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (1H, s, intercambiable); 8,76 (1H, d, J = 7,5 Hz, intercambiable); 8,23 (1H, d, J = 5 Hz, intercambiable); 7,76 (1H, dd, J = 8,5 y 3 Hz, intercambiable); 7,25 – 7,17 (5H, m); 5,71 (1H, dd, J = 10,5 y 5 Hz); 5,08 (1H, dd, J = 11 y 4 Hz, intercambiable); 5,03 (1H, m); 4,99 (1H, m); 4,92 (1H, m); 4,85 (1H, m); 4,83 (1H, d, J = 3 Hz, intercambiable); 4,76 (1H, br d, J = 12 Hz, intercambiable); 4,12 (1H, dd, J = 16,5 y 8,5 Hz); 3,65 (1H, dd, J = 16,5 y 3 Hz); 3,58 (1H, m); 3,07 (1H, dd, J = 13,5 y 8,5 Hz); 2,94 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,86 (1H, dd, J = 13,5 y 6 Hz); 2,73 – 2,68 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,24 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,08 (1H, br d, J = 14 Hz); 1,88 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,55 (1H, m); 1,42 – 1,36 (2H, m); 1,21 (1H, m); 1,19 (3H, d, J = 7 Hz); 1,09 (1H, m); 0,76 (3H, d, J = 6,5 Hz); 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz).
- 5
- 10 c) Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C : (125 MHz, DMSO-d6) δ 173,8 (s); 171,7 (s); 170,4 (s); 169,8 (s); 169,1 (s); 167,6 (s); 137,2 (s); 129,2 (d) x2; 128,0 (d) x2; 126,3 (d); 60,2 (d); 53,2 (t); 51,1 (d); 50,8 (d); 49,6 (d); 47,4 (d); 47,0 (t); 44,7 (d); 41,2 (t); 36,4 (t); 35,4 (t); 33,2 (t); 23,6 (d); 23,5 (t); 23,1 (q); 21,7 (q); 21,0 (t); 15,8 (q).
- (2) Una cepa de *actinomyces* que pertenece al género *Pseudonocardia*, que tiene el número de depósito FERM BP-7570.
- 15 (3) Un compuesto que presenta actividad moduladora de receptor de melanocortina, que se obtiene cultivando la cepa de *actinomyces* mencionada en (2) en un medio de cultivo, y recuperar el compuesto del caldo de cultivo.
- (4) Un proceso para producir el compuesto WS727713 mencionado en (1), que comprende cultivar, en un medio de cultivo, la cepa de *actinomyces* mencionada en (2), o cualquier mutante de la misma que sea capaz de producir WS727713, y recuperar el compuesto del caldo de cultivo.
- 20 (5) El proceso mencionado en (4), en el que la cepa de *actinomyces* es la cepa de *actinomyces* mencionada en (2).
- (6) Una composición farmacéutica o cosmética que contiene el compuesto WS727713 mencionado en (1), o una sal del mismo, y un vehículo o excipiente sustancialmente no tóxico y farmacéuticamente aceptable.
- (7) Un compuesto como el mencionado en (1) para su uso como medicamento o producto cosmético.
- 25 (8) Un modulador de receptor de melanocortina que comprende un compuesto como el mencionado en (1) o una sal del mismo.
- (9) El uso de un compuesto como el mencionado en (1), o de una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o lesión inflamatoria crónica y aguda.
- 30 (10) Una composición farmacéutica para tratar o prevenir la lesión de isquemia/reperfusión, enfermedades inflamatorias del cerebro y del riñón, hepatitis, sepsis/choque séptico, artritis reumatoide (AR), artritis de gota, artritis crónica juvenil, osteoartritis, nefritis, hipersensibilidad al contacto, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad funcional del intestino, uveítis (especialmente en el síndrome de Behcet y en la sarcoidosis), vasculitis, enfermedad celíaca, que comprende un compuesto como el mencionado en (1) o una sal del mismo y un vehículo o excipiente sustancialmente no tóxico y farmacéuticamente aceptable.
- 35 (11) El uso de un compuesto como el mencionado en (1), o de una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la lesión de isquemia/reperfusión, enfermedades inflamatorias del cerebro y del riñón, hepatitis, sepsis/choque séptico, artritis reumatoide (AR), artritis de gota, artritis crónica juvenil, osteoartritis, nefritis, hipersensibilidad al contacto, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad funcional del intestino, cirrosis del hígado, uveítis (especialmente en el síndrome de Behcet y en la sarcoidosis), vasculitis, enfermedad celíaca.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un gráfico de espectro de infrarrojos.

La Figura 2 muestra un gráfico de espectro de resonancia magnética nuclear de 1H .

La Figura 3 muestra un gráfico de espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

Modo óptimo para llevar a cabo la invención

- 45 El compuesto, que tiene un efecto potencial de modulación sobre la actividad del receptor de melanocortina, puede caracterizarse por las siguientes propiedades. En las figuras 1-3 se muestran los gráficos de espectro de infrarrojos, espectro de resonancia magnética nuclear de 1H y espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

(a) Fórmula molecular: $C_{30}H_{44}N_8O_8$

(b) ESI-MS (+: m/z): 645 (M+H)⁺

(c) Espectro de infrarrojos (Figura 1):

v max (KBr): 3310, 2950, 1640, 1545, 1450, 1410, 1370, 1350, 1300, 1245, 1160, 1245, 1160, 1125, 1095, 995 cm⁻¹

5 (d) Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (Figura 2): (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (1H, s, intercambiable); 8,76 (1H, d, J = 7,5 Hz, intercambiable); 8,23 (1H, d, J = 5 Hz, intercambiable); 7,76 (1H, dd, J = 8,5 y 3 Hz, intercambiable); 7,25 – 7,17 (5H, m); 5,71 (1H, dd, J = 10,5 y 5 Hz); 5,08 (1H, dd, J = 11 y 4 Hz, intercambiable); 5,03 (1H, m); 4,99 (1H, m); 4,92 (1H, m); 4,85 (1H, m); 4,83 (1H, d, J = 3 Hz, intercambiable); 4,76 (1H, br d, J = 12 Hz, intercambiable); 4,12 (1H, dd, J = 16,5 y 8,5 Hz); 3,65 (1H, dd, J = 16,5 y 3 Hz), 3,58 (1H, m); 3,07 (1H, dd, J = 13,5 y 8,5 Hz); 2,94 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,86 (1H, dd, J = 13,5 y 6 Hz); 2,73 – 2,68 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,24 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,08 (1H, br d, J = 14 Hz); 1,88 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,55 (1H, m); 1,42 – 1,36 (2H, m); 1,21 (1H, m); 1,19 (3H, d, J = 7 Hz); 1,09 (1H, m); 0,76 (3H, d, J = 6,5 Hz); 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz).

10 e) Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹³C (Figura 3): (125 MHz, DMSO-d6) δ 173,8 (s); 171,7 (s); 170,4 (s); 169,8 (s); 169,1 (s); 167,6 (s); 137,2 (s); 129,2 (d) x2; 128,0 (d) x2; 126,3 (d); 60,2 (d); 53,2 (t); 51,1 (d); 50,8 (d); 49,6 (d); 47,4 (d); 47,0 (t); 44,7 (d); 41,2 (t); 36,4 (t); 35,4 (t); 33,2 (t); 23,6 (d); 23,5 (t); 23,1 (q); 21,7 (q); 21,0 (t); 15,8 (q).

15 En particular, el compuesto WS727713 tiene las siguientes propiedades fisicoquímicas:

Fórmula molecular:

C₃₀H₄₄N₈O₈

ESI-MS (+ : m/z): 645 (M+H)⁺

HR-ESI-TOF/MS (+ : m/z)

20 Calculado 645,3360 (M+H)⁺

Experimental 645,3387 (M+H)⁺

Rotación específica:

[α]_D (23°C) 32° (c = 0,5, en DMSO)

Solubilidad:

25 Soluble en: metanol, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, DMSO.

Poco soluble en: H₂O

Reacción de color:

Positivo: reacción con vapor de yodo, reacción con sulfato de cerio, reacción de Ehrlich, reacción de Dragendorff.

Negativo: reacción de Molish, reacción con ninhidrina.

30 Cromatografía de capa fina (TLC):

<u>Fase estacionaria</u>	<u>Disolvente de desarrollo</u>	<u>Valor Rf</u>
Gel de sílice 60 F254*	CHCl ₃ :CH ₃ OH = 10:1	0,45
RP-18W F254S HPTLC*	MeCN:agua = 80:20	0,53

* fabricada por E. Merck.

Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC):

Condiciones:

35 Fase móvil: acetonitrilo en agua al 35%

Columna: Mightysil RP-18 GP (4,6 x 150 mm)

Caudal: 1,0 mL/minute

Detección: UV a 210 nm

Tiempo de retención: 9,3 minutos

Espectro de infrarrojo (Figura 1):

ν max (KBr): 3310, 2950, 1640, 1545, 1450, 1410, 1370, 1350, 1300, 1245, 1160, 1245, 1160, 1125, 1095, 995 cm^{-1}

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (Figura 2):

(500 MHz, DMSO- d_6) δ

5 9,76 (1H, s, intercambiable); 8,76 (1H, d, $J = 7,5$ Hz, intercambiable); 8,23 (1H, d, $J = 5$ Hz, intercambiable); 7,76 (1H, dd, $J = 8,5$ y 3 Hz, intercambiable); 7,25 – 7,17 (5H, m); 5,71 (1H, dd, $J = 10,5$ y 5 Hz); 5,08 (1H, dd, $J = 11$ y 4 Hz, intercambiable); 5,03 (1H, m); 4,99 (1H, m); 4,92 (1H, m); 4,85 (1H, m); 4,83 (1H, d, $J = 3$ Hz, intercambiable); 4,76 (1H, br d, $J = 12$ Hz, intercambiable); 4,12 (1H, dd, $J = 16,5$ y 8,5 Hz); 3,65 (1H, dd, $J = 16,5$ y 3 Hz), 3,58 (1H, m); 3,07 (1H, dd, $J = 13,5$ y 8,5 Hz); 2,94 (1H, br d, $J = 13$ Hz); 2,86 (1H, dd, $J = 13,5$ y 6 Hz); 2,73 – 2,68 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,24 (1H, br d, $J = 13$ Hz); 2,08 (1H, br d, $J = 14$ Hz); 1,88 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,55 (1H, m); 1,42 – 1,36 (2H, m); 1,21 (1H, m); 1,19 (3H, d, $J = 7$ Hz); 1,09 (1H, m); 0,76 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); 0,75 (3H, d, $J = 6,5$ Hz).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (Figura 3):

(125 MHz, DMSO- d_6) δ

15 173,8 (s); 171,7 (s); 170,4 (s); 169,8 (s); 169,1 (s); 167,6 (s); 137,2 (s); 129,2 (d) x2; 128,0 (d) x2; 126,3 (d); 60,2 (d); 53,2 (t); 51,1 (d); 50,8 (d); 49,6 (d); 47,4 (d); 47,0 (t); 44,7 (d); 41,2 (t); 36,4 (t); 35,4 (t); 33,2 (t); 23,6 (d); 23,5 (t); 23,1 (q); 21,7 (q); 21,0 (t); 15,8 (q).

Color y estado:

Cristal blanco

Punto de fusión:

20 272-277°C (descomposición)

Características de la cepa productora nº 727713

La cepa nº 727713 se aisló de una muestra de residuos de hojas recogida en la Prefectura de Chiba, Japón. Para el estudio taxonómico de la cepa nº 727713 se emplearon los métodos y medios descritos por Shirling y Gottlieb (Shirling, E. B. y D. Gottlieb: Methods for characterization of *Streptomyces* species. Int. J. Syst. Bacteriol. 16, 313-340, 1966), y por Waksman (Waksman, S. A.: The actinomycetes Vol. 2: Classification, identification and description of genera and species: The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961). Las observaciones se realizaron después de un cultivo de 14 días a 30°C. Las observaciones morfológicas se realizaron sobre los cultivos desarrollados en agar de ácido húmico-vitamina (Hayakawa, M. y Nonomura, H.: Humic acid-vitamin agar, a new médium for the selective isolation of soil actinomycetes. J. Ferment. Technol., 65, 501-509, 1987), usando un microscopio óptico y un microscopio electrónico de barrido. El rango de temperaturas para el cultivo se determinó con un agar de extracto de levadura-almidón que contenía 2 g de extracto de levadura (Daigo Eiyo, Osaka, Japón), 10 g de almidón soluble, y 16 g de agar en 1000 mL de agua de grifo (ajustada a pH 7,2 con NaOH 1N antes de ser esterilizada). La utilización de carbono se determinó sobre medio de Pridoham y Gottlieb (Pridoham, T. G. and D. Gottlieb: The utilization of carbón compounds by some Actinomycetes as an acid for species determination: J. Bacteriol. 56: 107-114, 1948) y se añadió 0,1% de extracto de levadura. Los nombres de color usados en este estudio fueron tomados del Methuen Handbook of Colour (Kornerup, A. y J. H. Wanschler: Methuen Handbook of Colour, Methuen, Londres, 1978). La preparación de las células y la detección del isómero de ácido diaminopimérico se llevaron a cabo mediante el procedimiento de Becker y col. (Becker, B., M. P. Lechevalier, R. E. Gordon y H. A. Lechevalier: Rapid differentiation between *Nocardia* and *Streptomyces* by paper chromatography of whole-cell hydrolysates: Appl. Microbiol. 12, 421-423, 1964). La composición de azúcares de las células enteras se determinó mediante el método de Lechevalier y Lechevalier (Lechevalier, M. P. y H. A. Lechevalier: Chemical composition as a criterion in the classification of aerobic actinomycetes. Int. J. Syst. Bacteriol., 20, 435-443, 1970). La secuencia de 16S ADNr se determinó mediante el método de Reichert y col. (Katrin Reichert, Andre Lipski, Silke Pradella, Erko Stackebrandt y Karlheinz Altendorf: *Pseudonocardia asaccharolytica* sp. nov. and *Pseudonocardia sulfidoxydans* sp. nov., two new dimethyl disulfide-degrading actinomycetes and emended description of the genus *Pseudonocardia*: Int. J. Syst. Bacteriol. 48, 441-449, 1998). Las secuencias de 16S ADNr de cepas tipo se obtuvieron a partir de la base de datos DDBJ (<http://www.ddbj.nig.ac.jp>). El árbol filogenético se obtuvo mediante el programa CLUSTAL (Thompson, J. D., Gibson, T. J., Plewniak, F., Jeanmougin, F. y Higgins, D. G.: The CLUSTAL X windows interface: flexible stradesies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. Nucleic Acids Res. 24: 4876-4882, 1997).

50 Sus características bacteriológicas fueron las siguientes.

Las características del cultivo sobre diversos medios de agar y las características fisiológicas se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. Se observó crecimiento de la cepa sobre agar de extracto de levadura-extracto de malta, agar de avena y agar de peptona-extracto de levadura-hierro, pero no en agar de sales inorgánicas-almidón, agar de glicerol-asparagina y agar de tirosina. Sólo se observó micelios aéreos en agar de ácido húmico-vitamina, y el color de su masa

aérea fue blanco. El color de crecimiento del reverso fue naranja claro. No se produjeron pigmentos melanoides en caldo de agar de triptona-extracto de levadura y de agar de extracto de levadura-hierro. No se produjeron pigmentos solubles. El color de la masa miceliar no era sensible al pH.

5 Como características morfológicas, el micelio del sustrato se desarrolló bien y se ramificó irregularmente. Se observó la formación de segmentos hifales hinchados. Esta cepa produjo micelios aéreos con cadenas de esporas lineales que comprendían más de 10 esporas por cadena. Las esporas tenían forma de huso (1,6-2,3 x 0,5-0,6 µm). Sus superficies eran suaves. No se observaron gránulos escleróticos, esporangios ni esporas móviles, o fragmentos.

La cepa nº 727713 fue capaz de crecer en el intervalo de temperaturas entre 11 y 32°C, con un crecimiento óptimo a 28°C.

10 Se detectó ácido meso-diaminopimélico, lactosa y arabinosa en los hidrosilatos de célula entera de esta cepa, y el tipo de pared celular fue tipo IV.

La secuencia parcial de la cepa nº 727713 se muestra en la SEC ID Nº: 1 en el listado de secuencias. Los valores de similitud del 16S ADNr ente la cepa nº 727713 y los miembros del género *Pseudonocardia* son de 91,8-97,4%, y forman un grupo sencillo en el árbol filogenético (datos no mostrados).

15 En base a las características morfológicas y químicas y al análisis filogenético descrito anteriormente, se considera que la cepa nº 727713 pertenece al género *Pseudonocardia* (Lechevalier, M. P. y H. A. Lechevalier: Chemical composition as a criterion in the classification of aerobic actinomycetes. Int. J. Syst. Bacteriol., 20, 435-443, 1970; Pridham, T. G. y col.: Appl. Microbiol. 6: 54, 1958). Por lo tanto, esta cepa fue designada como *Pseudonocardia* sp. nº 727713. La cepa se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST Tsukuba Central 6, 1-1, Higashi 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki-ken, 305-8566, Japón, como FERM BP-7570 (fecha de depósito: 25 de abril de 2001).

Tabla 1. Características de cultivo de la cepa nº 727713

Medio	Características de cultivo
Agar de extracto de levadura-extracto de malta (ISP-2)	G: Bueno A: No observado R: Naranja claro (5A5) S: No detectado
Agar de harina de avena (ISP-3)	G: Moderado A: No observado R: Naranja claro (5A5) S: No detectado
Agar de sales inorgánicas-almidón (ISP-4)	G: No observado
Agar de glicerol-asparagina (ISP-5)	G: No observado
Agar de peptona-extracto de levadura-hierro (ISP-6)	G: Débil A: No observado R: Naranja claro (5A5) S: No detectado
Agar de tirosina	G: No detectado

Abreviaturas: A: micelios aéreos; G: crecimiento; S: pigmento soluble; R: color de reverso.

25 Estas características fueron observadas después de 14 días de incubación a 30°C. Las descripciones de color se basan en el Methuen Handbook of Colour (Kornerup, A. y J. H. Wanscher, 3ª ed., página 252, Methuen, Londres, 1978).

Tabla 2. Características fisiológicas de la cepa nº 727713

Condiciones	Características
Intervalo de temperatura para el crecimiento	11-32°C
Temperatura óptima para el crecimiento	28°C
Producción de pigmentos melanoides	-
Producción de pigmentos solubles	-
Utilización de carbono	
D-Glucosa	+
Sacarosa	+
D-Xilosa	+
D-Fructosa	+
L-Ramnosa	±
Rafinosa	+
L-Arabinosa	+
Inositol	+
D-Manitol	+

5 Cabe destacar que la producción del compuesto WS727713 no está limitada al uso del organismo particular descrito en la presente memoria, que se proporciona únicamente a título ilustrativo. Esta invención también incluye el uso de cualquier mutante que sea capaz de producir el WS727713, incluyendo tanto los mutantes naturales como los mutantes artificiales que pueden producirse a partir del organismo descrito usando medios convencionales tales como tecnología de ADN recombinante, irradiación con rayos-X, radiación ultra-violeta, tratamiento con N-metil-N'-nitro-nitrosoguanidina, 2-aminopurina, y otros similares.

Producción de WS727713

10 Entre los compuestos que tienen las propiedades anteriormente mencionadas, el WS727713 se produce cuando la cepa productora de WS727713 perteneciente a las Pseudonocardia es cultivada en un medio de cultivo que contiene fuentes de carbono y nitrógeno asimilables en condiciones aerobias (por ejemplo, cultivo de agitación, cultivo sumergido, etc.).

Las fuentes de carbono preferidas en el medio de cultivo son carbohidratos tales como glucosa, sacarosa, almidón, fructosa o glicerina, u otras similares.

15 Las fuentes de nitrógeno preferidas son polvo de cacahuete, extracto de levadura, extracto de carne, peptona, polipeptona, harina de gluten, harina de semilla de algodón, polvo de semilla de soja, harina de soja, licor de maíz, levadura secada, germen de trigo, etc., así como compuestos nitrogenados inorgánicos y orgánicos tales como sales de amonio (por ejemplo, nitrato de amonio, sulfato de amonio, fosfato de amonio, etc.), urea o aminoácidos, y otros similares.

20 Las fuentes de carbono y de nitrógeno, aunque de forma ventajosa se emplean en combinación, no necesitan estar en su forma pura ya que también es adecuado el uso de materias menos puras, que contienen trazas de factores de crecimiento y cantidades considerables de nutrientes minerales.

25 Si se desea, se pueden añadir al medio sales minerales tales como carbonato sódico o cálcico, fosfato sódico o potásico, cloruro sódico o potásico, yoduro sódico o potásico, sales de magnesio, sales de cobre, sales de cinc, sales de hierro o sales de cobalto, u otras similares.

Si es necesario, especialmente cuando el medio de cultivo forma muchas espumas, se puede añadir un agente desespumante, tal como parafina líquida, aceite graso, aceite vegetal, aceite mineral, silicona u otro similar.

La agitación y la aireación de la mezcla de cultivo se puede llevar a cabo de diversas formas, tal como mediante agitación con una hélice u otro equipo de agitación mecánica similar, volteando o agitando el fermentador, y similares.

30 Habitualmente la fermentación se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 10°C y 40°C, preferiblemente 20°C y 30°C, durante un periodo de aproximadamente 50 horas a 150 horas, que puede variar según las condiciones y la escala de la fermentación.

35 El caldo de cultivo resultante se somete a continuación a recuperación del compuesto WS727713 mediante diversos procedimientos usados convencionalmente para la recuperación y purificación de sustancias biológicas activas, por ejemplo, extracción con disolvente empleando el disolvente apropiado o una mezcla de varios disolventes, cromatografía o recristalización desde un disolvente apropiado, o una mezcla de los mismos.

El compuesto WS727713 puede encontrarse en la forma de un solvato, lo cual entra dentro del alcance de la presente invención. El solvato incluye preferiblemente un hidrato y un etanolato.

Como ejemplos para mostrar las propiedades biológicas de los anteriores compuestos, a continuación se muestran algunos datos biológicos.

Ensayo 1. Ensayo de unión

El tampón de unión estaba compuesto por HEPES-KOH 25 mM (pH 7,0), CaCl₂ 1,5 mM, MgSO₄ 1 mM, NaCl 100 mM, 1,10-fenantrolina 1 mM, BSA al 0,2%, y 1 comprimido de Inhibidor de TM Proteasa Completo/100 mL (Boehringer-Mannheim). El ensayo de unión se modificó mediante el método de Receptor Biology, Inc. Se incubó durante 60 minutos a 37°C una suspensión de membrana (50 µL), [¹²⁵I]-NDP-MSH (25 µL, NEN, 3,08 x 10⁻¹¹ M final), tampón (50 µL) e inhibidor. A continuación la mezcla se filtró sobre GF/C (preempapado en polietilenimina al 0,5%), y se lavó dos veces con PBS (-) enfriado en hielo. Se midieron las radioactividades atrapadas en un filtro GF/C usando un contador Top Counter (Packard) después de secar.

Se cultivaron células B16 en RPMI 1640 suplementado con un 10% de FBS y antibióticos. Las células sub-confluentes fueron lavadas dos veces con PBS (-) enfriado en hielo y rascadas. A continuación las células fueron sometidas a ultrasonidos y centrifugadas a 2.000 rpm a 4°C durante 5 minutos. El sobrenadante obtenido de este modo se centrifugó a 30.000 rpm a 4°C durante 60 minutos. La fracción de la membrana se suspendió con PBS (-) enfriado en hielo y se almacenó a -80°C.

Las concentraciones finales de cada proteína receptora fueron las siguientes: MC1-R (B16), 0,139 mg/mL; MC3-R (recombinante*), 0,0693 mg/mL; MC4-R (recombinante*), 0,070 mg/mL (*: de Receptor Biology, Inc.).

Tal como se muestra en la Tabla 3, el compuesto WS727713 inhibió la unión de [¹²⁵I]-NDP-MSH con receptores de melanocortina. El resultado demuestra que el WS727713 actuará como agonista o como antagonista de receptores de melanocortina.

Tabla 3. Efectos de WS727713 y NDP-MSH sobre la unión de [¹²⁵I]-NDP-MSH con receptores de melanocortina

IC50 (M)	MC1-R	MC3-R	MC4-R	MC5-R
NDP-MSH	4,05 x 10 ⁻¹¹	8,15 x 10 ⁻¹¹	2,64 x 10 ⁻¹⁰	5,58 x 10 ⁻¹⁰
WS727713	1,21 x 10 ⁻⁷	4,16 x 10 ⁻⁶	1,81 x 10 ⁻⁶	2,50 x 10 ⁻⁶

Ensayo 2. Una reducción dependiente de la dosis de la producción de TNF-α inducida por LPS en ratones por efecto de WS727713

El factor de necrosis tumoral (TNF-α) participa en procesos patológicos y trastornos funcionales en enfermedades y lesiones inflamatorias agudas y crónicas. El péptido neuroinmunomodulador α-MSH modula la acción y la producción de citoquinas proinflamatorias que incluyen al TNF-α. Para evaluar el compuesto WS727713, se inyectó intraperitonealmente a ratones macho (ICR) bien con lipopolisacárido (LPS; Sigma, L-3129, E. coli 0127:B8, 100 µg/cabeza) en disolución salina o bien con disolución salina únicamente en dos experimentos repetidos. El WS727713 se inyectó intraperitonealmente 30 minutos antes de la inyección de LPS. Los ratones fueron sacrificados 60 minutos después de la inyección con LPS. Se midieron los niveles en suero de TNF-α usando el ensayo inmunosorbente ligado a enzima (kit ELISA de TNF-α; Amersham). El resultado se muestra en la Tabla 4.

Tal como se muestra en la Tabla 4, el nivel de TNF-α inducido por LPS se redujo mediante la administración de WS727713 de un modo dependiente de la dosis. El resultado demuestra que el WS727713 tiene la función de agonista de receptor de melanocortina.

Tabla 4. Efecto de WS727713 sobre la producción de TNF-α inducida por LPS en ratones

	Nivel en suero de TNF-α (pg/mL)	Inhibición (%)
Control de vehículo (0,5% de MC/salmuera)	8533 ± 1602	0
WS727713 (10 mg/kg i.p.)	3695 ± 385	56,7
WS727713 (32 mg/kg i.p.)	2556 ± 892	70,0
WS727713 (100 mg/kg i.p.)	2038 ± 973	76,1
NDP-MSH (100 µg/cabeza i.p.)	4808 ± 175	43,7
NDP-MSH (100 µg/cabeza i.v.)	2187 ± 1120	74,4

MC: metilcelulosa

- 5 El compuesto sustancialmente puro de WS727713 es un modulador de los receptores de melanocortina MC1-R, MC3-R, MC4-R y/o MC5-R, que en particular presenta actividad de agonista de MC1-R. La composición farmacéutica que comprende el compuesto WS727713 sustancialmente puro es útil como agente terapéutico o profiláctico para enfermedades causadas por una condición inflamatoria. Además, es útil para tratar la inflamación, particularmente la inflamación causada por la activación del NF- κ B y/o la liberación de citoquinas inflamatorias.
- Además, las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto WS727713 sustancialmente puro son útiles para la terapia y la profilaxis de las siguientes enfermedades.
- 10 Enfermedades asociadas a la inflamación crónica y aguda tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, el síndrome de intestino irritable, la enfermedad celiaca, la enfermedad de bilis de vejiga, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la artritis reumatoide, la artritis de gota, la osteoartritis, la artritis traumática, la artritis rubella, la degeneración muscular, la pancreatitis (aguda o crónica), la soriasis, la urticaria, la tiroiditis crónica, la dermatitis (de contacto o atópica), la dermatomiositis, los eczemas atópicos, la sepsis.
- Trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como la encefalitis de VIH, la malaria cerebral, la meningitis.
- Infección de hepatitis activa crónica o de hepatitis aguda (que incluye hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C).
- 15 Enfermedades del sistema cardiovascular tales como la enfermedad vascular inflamatoria, la restenosis, la apoplejía cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio, la isquemia de miocardio y el infarto de miocardio.
- Apoplejía y otras enfermedades isquémicas cerebrales.
- Quemaduras solares.
- Uveítis, especialmente en el síndrome de Behcet y la sarcoidosis, vasculitis e infecciones microbianas.
- 20 La composición farmacéutica y cosmética de esta invención puede usarse en forma de preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene el modulador de receptor de melanocortina, tal como el compuesto WS727713, como ingrediente activo mezclado con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para administración externa, enteral o parenteral. El ingrediente activo puede combinarse, por ejemplo, con los habituales vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos para comprimidos, partículas, cápsulas, supositorios,
- 25 disoluciones, emulsiones, suspensiones, inyecciones, ungüentos, linimentos, gotas oculares, loción, gel, crema, y cualquier otra forma adecuada para su uso.
- Los vehículos que pueden usarse son agua, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato magnésico, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecuados para uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y adicionalmente también se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, solubilizantes y colorantes.
- 30 Para aplicar la composición a humanos, es preferible aplicarla mediante administración intravenosa, intramuscular, tópica u oral. Aunque la dosis de la cantidad terapéuticamente efectiva del modulador de receptor de melanocortina, tal como el compuesto WS727713, varía y depende de la edad y la condición de cada paciente individual a tratar, cuando un paciente individual va a ser tratado, en el caso de administración intravenosa, para el tratamiento generalmente se administra una dosis diaria de 0,001-100 mg del modulador de receptor de melanocortina, tal como el compuesto de WS727713, por kg de peso del ser humano, en el caso de administración intramuscular, una dosis diaria de 0,001-100 mg del modulador de receptor de melanocortina, tal como el compuesto WS727713, por kg de peso del ser humano, y en el caso de administración oral, una dosis diaria de 0,01-320 mg del modulador de receptor de melanocortina, tal como el compuesto WS727713, por kg de peso de ser humano.
- 35 A continuación se presentan ejemplos con el fin de ilustrar la presente invención con más detalle.
- Ejemplo 1
- (1) Fermentación de *Pseudonocardia* sp. n° 727713 para la producción de WS727713:
- 45 Se inoculó un lazo del cultivo sesgado en 60 mL de medio de cultivo de siembra esterilizado que contenía un 2% de almidón soluble, un 0,8% de extracto de levadura, y un 0,5% de agar (ajustado a pH 7,0 antes de la esterilización) en un matraz Erlenmeyer de 225 mL de boca ancha. El matraz se incubó a 30°C durante 7 días en un agitador rotatorio (220 rpm, 5,1 cm-lanzamiento) y a continuación se inoculó (2%) en 80 mL del mismo medio esterilizado en cada uno de cinco matraces Erlenmeyer de 225 mL de boca ancha. Y los matraces fueron incubados a 30°C durante 4 días en un agitador rotatorio (220 rpm, 5,1 cm-lanzamiento).
- 50 El cultivo de siembra resultante fue inoculado (2%) en 20 litros de medio de producción esterilizado en un fermentador de jarra de 30 litros. El medio de producción estaba compuesto de 1% de glucosa, 1,5% de almidón soluble, 0,5% de extracto de levadura, 1% de β -ciclodextrina, 1% de CaCO₃, 0,05% de Adekanol LG-109 (Asahi Denka Kogyo K.K., Japón), y 0,05% de Silicona KM-70 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japón), ajustándose el pH a 7,0 antes de la

esterilización. La fermentación se llevó a cabo a 28°C durante 5 días con una aireación de 20 litros/minuto y agitación de 200 rpm.

La producción el compuesto WS727713 en el caldo de fermentación se monitorizó mediante el análisis de HPLC indicado a continuación.

5 (condiciones analíticas de HPLC)

Columna: Mightysil RP-18 GP 150-4.6, 5 µm (5 µm, 4,6 mm DI x 150 mm L, Kanto Chemical Co., Ltd., Japón)

Eluyente: CH₃CN:H₂O = 35:65

Caudal: 1,0 mL/minute

Temperatura: temperatura ambiente

10 Detección: UV a 210 nm

Tiempo de retención: 9,3 minutos

(2) Aislamiento de WS727713:

15 Después de que el cultivo se completara, el caldo de cultivo (16 litros) se extrajo con un volumen igual de acetona mediante agitación durante unos pocos minutos a temperatura ambiente. El extracto se filtró con un aditivo de tierras de diatomeas. El filtrado se concentró a vacío para dar lugar a una disolución acuosa (15 litros). La disolución se aplicó a una columna Diaion HP20 (Mitsubishi Chemical Co., Ltd.) (800 mL), y la columna se lavó con acetonitrilo al 20% (4 litros). La columna se eluyó con acetonitrilo al 40% (2,4 litros) y acetonitrilo al 60% (3,6 litros). El eluido (6,0 litros) se diluyó con agua hasta 12 litros y se hizo pasar a través de una columna (1 litro) de Daisogel SP-120-ODS-B (15/30 µm, DAISO Co., Ltd., Japón) empaquetada con agua. La columna se eluyó con acetonitrilo al 32,5%. La elución se
20 monitorizó mediante HPLC tal como se ha indicado antes. Las fracciones que contenían WS727713 fueron combinadas y concentradas a vacío para producir un polvo. Dicho polvo se disolvió en una pequeña cantidad de metanol y se cristalizó desde agua. Los cristales se filtraron y se secaron hasta dar lugar a 1,5 g de WS727713 en forma de agujas blancas.

Aplicabilidad industrial

25 El compuesto novedoso de la presente invención presenta actividad moduladora de receptor de melanocortina, y es útil como ingrediente activo de un agente anti-inflamatorio y es útil como agente terapéutico y profiláctico para enfermedades y lesiones inflamatorias crónicas y agudas.

LISTADO DE SECUENCIA

<110> Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

5 <120> Nuevo compuesto

<130> 09726

10 <150> AU2004901919

<151> 2004-04-08

<160> 1

15 <170> PatentIn versión 3.2

<210> 1

<211> 1483

<212> ADN

20 <213> Pseudonocardia sp. nº 727713

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (469) . . (470)

25 <223> n es a, c, g ó t

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (530) . . (530)

30 <223> n es a, c, g ó t

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (836) . . (836)

35 <223> n es a, c, g ó t

<220>

<221> característica_miscelánea

<222> (865) . . (865)

40 <223> n es a, c, g ó t

<400> 1

ES 2 358 352 T3

gcacgaacgc tggcggcgtg cttaacacat gcaagtcgag cggtaaggcc tttcggggta 60

cacgagcggc gaacgggtga gtaacacgtg ggtgacctgc cctcagctct gggataagcc 120

tgggaaactg ggtctaatac cggatatgac ttcacatcgc atggtgtggt gtggaaagt 180

tttcggctg gggatgggcc cgcggcctat cagcttggtg gtgggggtgat ggcctaccaa 240

ggcgacgacg ggtagccggc ctgagagggc gaccggccac actgggactg agacacggcc 300

cagactccta cgggaggcag cagtggggaa tattgcgcaa tgggcggaag cctgacgacg 360

cgacgccgcg tgggggatga cggccttcgg gttgtaaacc tctttcgcca gggacgaaga 420

gtgattgacg gtacctggat aagaagcacc ggccaactac gtgccagcnn ccgcggtaat 480

acgtagggtg cgagcgttgt ccggaattat tgggcgtaaa gagctcgtan gcggtgtgtc 540

gcgtcgatcg tgaaaacttg gggcttaact ctgagcttgc ggtcgatagc ggcatacactt 600

gagttcggca ggggagactg gaattcctgg tgtagcggtg aaatgcgacg atatcaggag 660

gaacaccggt ggcgaaggcg ggtctctggg ccgatactga cgctgaggag cgaaagcgtg 720

gggagcgaac aggattagat accctggtag tccacgccgt aaacggtggg cgctaggtgt 780
 gggggccatt ccacggtctc tgtgccgcag caacgcatta agcgccccgc ctgggnagta 840
 cggccgcaag gctaaaactc aaagnaattg acgggggccc gcacaagcgg cggagcatgt 900
 ggattaattc gatgcaacgc gaagaacctt acctgggttt gacatgcact agacgcacat 960
 agagatatgt gttcccttgt ggtggtgtg caggtggtgc atggctgtcg tcagctcgtg 1020
 tcgtgagatg ttgggtaag tcccgaacg agcgcaacc tcggtccatg ttgccagcgg 1080
 gttatgccgg ggactcatgg gagactgccg ggtcaactc ggaggaaggt ggggatgacg 1140
 tcaagtcatc atgccctta tgtccagggc ttcacacatg ctacaatggc cagtacagag 1200
 ggtgcgaga ccgtgaggtg gagcgaatcc cttaaagctg gtctcagttc ggattggggg 1260
 ctgcaactcg accccatgaa gttggagtcg ctagtaatcg cagatcagca acgctgcggt 1320
 gaatacgttc ccgggccttg tacacaccgc cgtcaacgtc acgaaagttg gtaacaccgg 1380
 aagccgacgg cctaaccgc ttgcgggagg gactcgtcga aggtgggact ggcgattggg 1440
 acgaagtcgt aacaaggtag ccgtaccgga aggtgcccgt gta 1483

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto WS727713 sustancialmente puro que tiene las siguientes propiedades:
- (a) Fórmula molecular: $C_{30}H_{44}N_8O_8$
- 5 (b) Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H : (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (1H, s, intercambiable); 8,76 (1H, d, J = 7,5 Hz, intercambiable); 8,23 (1H, d, J = 5 Hz, intercambiable); 7,76 (1H, dd, J = 8,5 y 3 Hz, intercambiable); 7,25 – 7,17 (5H, m); 5,71 (1H, dd, J = 10,5 y 5 Hz); 5,08 (1H, dd, J = 11 y 4 Hz, intercambiable); 5,03 (1H, m); 4,99 (1H, m); 4,92 (1H, m); 4,85 (1H, m); 4,83 (1H, d, J = 3 Hz, intercambiable); 4,76 (1H, br d, J = 12 Hz, intercambiable); 4,12 (1H, dd, J = 16,5 y 8,5 Hz); 3,65 (1H, dd, J = 16,5 y 3 Hz), 3,58 (1H, m); 3,07 (1H, dd, J = 13,5 y 8,5 Hz); 2,94 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,86 (1H, dd, J = 13,5 y 6 Hz); 2,73 – 2,68 (2H, m); 2,58 (1H, m); 2,24 (1H, br d, J = 13 Hz); 2,08 (1H, br d, J = 14 Hz); 1,88 (1H, m); 1,67 (1H, m); 1,55 (1H, m); 1,42 – 1,36 (2H, m); 1,21 (1H, m); 1,19 (3H, d, J = 7 Hz); 1,09 (1H, m); 0,76 (3H, d, J = 6,5 Hz); 0,75 (3H, d, J = 6,5 Hz).
- 10 (c) Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C : (125 MHz, DMSO-d6) δ 173,8 (s); 171,7 (s); 170,4 (s); 169,8 (s); 169,1 (s); 167,6 (s); 137,2 (s); 129,2 (d) x2; 128,0 (d) x2; 126,3 (d); 60,2 (d); 53,2 (t); 51,1 (d); 50,8 (d); 49,6 (d); 47,4 (d); 47,0 (t); 44,7 (d); 41,2 (t); 36,4 (t); 35,4 (t); 33,2 (t); 23,6 (d); 23,5 (t); 23,1 (q); 21,7 (q); 21,0 (t); 15,8 (q).
- 15 2. Una cepa de *actinomycetes* que pertenece al género *Pseudonocardia*, que tiene el número de depósito FERM BP-7570.
- 20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se obtiene cultivando la cepa de *actinomycetes* mencionada en Reivindicación 2 en un medio de cultivo, y recuperar el compuesto del caldo de cultivo.
4. Un proceso para producir el compuesto WS727713 de la Reivindicación 1, que comprende cultivar, en un medio de cultivo, la cepa de *actinomycetes* mencionada en la Reivindicación 2, o cualquier mutante de la misma que sea capaz de producir WS727713, y recuperar el compuesto del caldo de cultivo.
- 25 5. El proceso de la Reivindicación 4, en el que la cepa de *actinomycetes* es la cepa de *actinomycentes* de la Reivindicación 2.
6. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto WS727713 de la Reivindicación 1, o una sal del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico.
7. El compuesto de la Reivindicación 1, o una sal del mismo, para su uso como medicamento o producto cosmético.
- 30 8. Un modulador de receptor de melanocortina que comprende un compuesto como de la Reivindicación 1, o una sal del mismo.
9. El uso de un compuesto de la Reivindicación 1, o de una sal del mismo, para su uso para tratar o prevenir una enfermedad o lesión inflamatoria crónica y aguda.
10. El compuesto de la Reivindicación 9, en el que la enfermedad inflamatoria aguda y crónica es una enfermedad inflamatoria del intestino.
- 35 11. El compuesto de la Reivindicación 10, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.
12. El uso del compuesto de la Reivindicación 1, o de una sal del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades o lesiones inflamatorias crónicas y agudas.
- 40 13. El uso de la Reivindicación 12, en el que la enfermedad inflamatoria aguda y crónica es una enfermedad inflamatoria del intestino.
14. El compuesto de la Reivindicación 13, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Figura 1

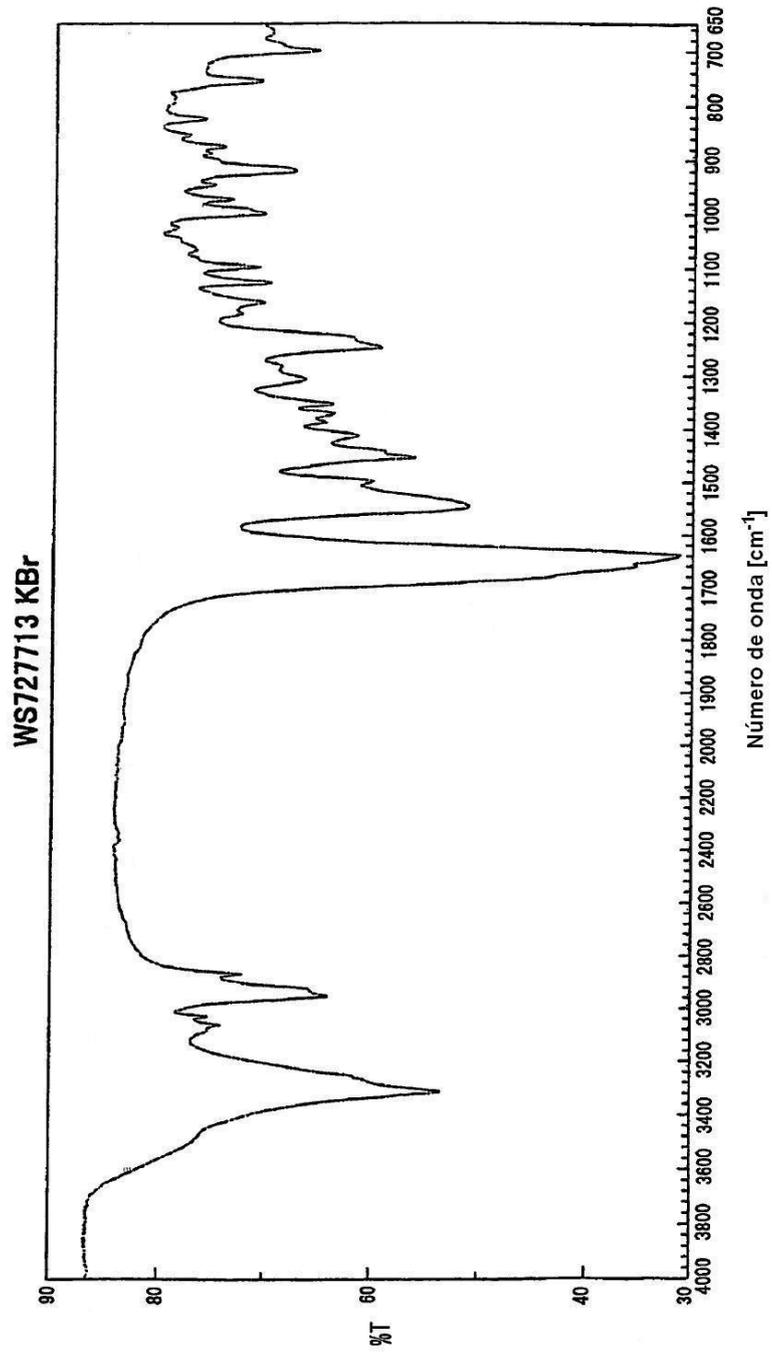


Figura 2

MS727713 en DMSO-d6

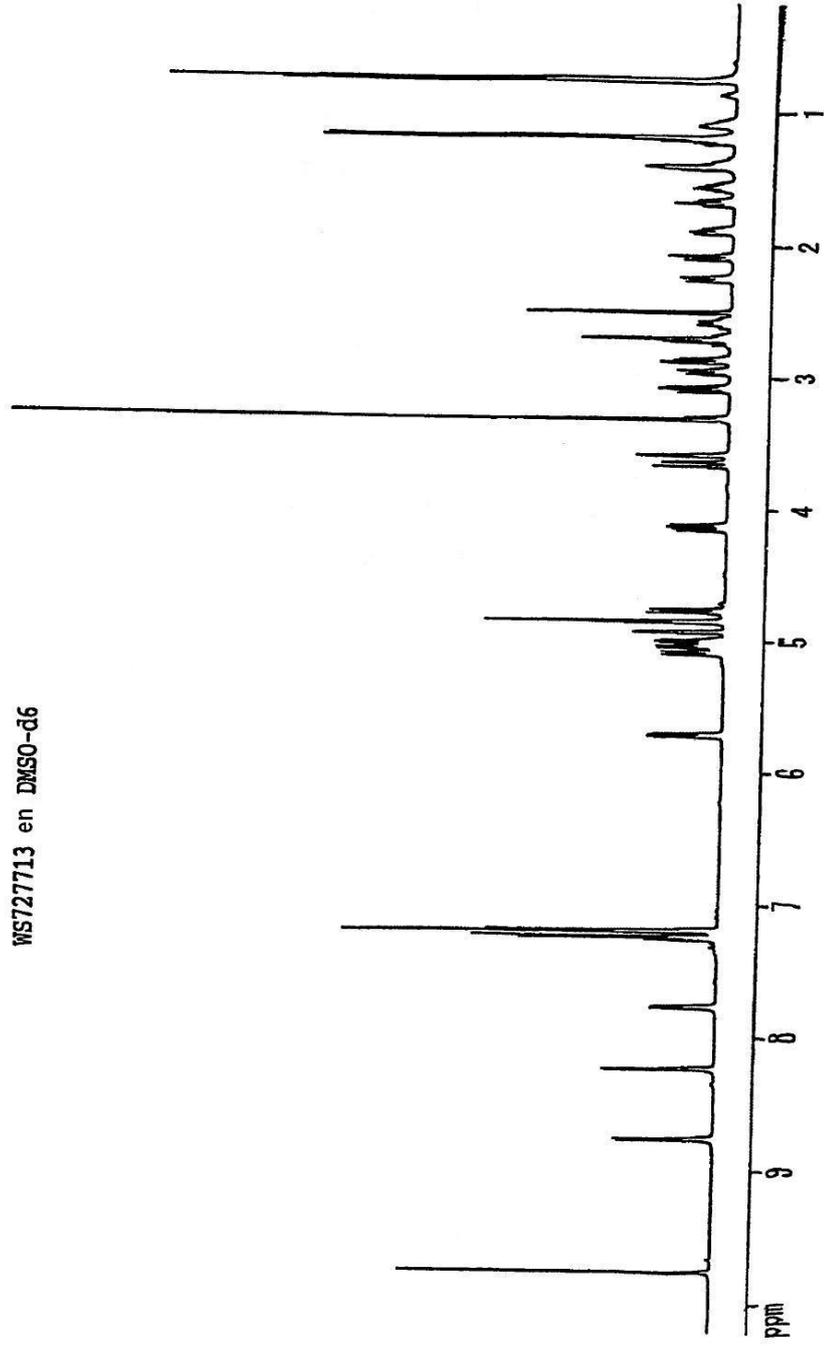


Figura 3

