



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 366 702**

(51) Int. Cl.:

C07K 7/16 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05783076 .2**

(96) Fecha de presentación : **03.08.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1776133**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

(54) Título: **Agonistas peptídicos de receptores de vasopresina.**

(30) Prioridad: **11.08.2004 EP 04019029**
11.08.2004 US 600377 P

(73) Titular/es: **FERRING B.V.**
Polaris Avenue 144
2132 Jx Hoofddorp, NL

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.10.2011

(72) Inventor/es: **Wisniewski, Kazimierz;**
Schteingart, Claudio;
Laporte, Regent;
Galyean, Robert, Felix y
Riviere, Pierre, J.M.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.10.2011

(74) Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 366 702 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

Agonistas peptídicos de receptores de vasopresina

Campo de la invención

5 La presente invención refiere a compuestos novedosos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de, entre otros, estados de choque.

Antecedentes

10 Los agonistas peptídicos de receptores de vasopresina V1a, tales como terlipresina, han recibido recientemente (véase por ejemplo, O'Brian *et al.*, Lancet 359 (9313):1209-10, 4 de junio de 2002) una atención creciente para su uso clínico en el tratamiento de estados y enfermedades de cuidados intensivos, incluyendo choque de origen hipovolémico (por ejemplo, hemorrágico) o vasodilatador (por ejemplo, séptico), várices esofágicas sangrantes (VES), síndrome hepatorenal (SHR), reanimación cardiopulmonar e hipotensión inducida por anestesia. También se ha mostrado que tienen uso clínico en el tratamiento de la hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria y pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de diversas enfermedades oculares aumentando el lagrimeo/formación de lágrimas.

15 En el tratamiento de estados de cuidados intensivos, es sumamente deseable controlar la tensión arterial, y el fármaco usado se administra normalmente por vía intravenosa. La infusión intravenosa continua del fármaco a velocidades crecientes o decrecientes es un medio práctico para proporcionar el grado de control deseado. La consecución de las denominadas concentraciones plasmáticas en "estado estacionario" del fármaco depende de la 20 semivida de eliminación del fármaco infundido. Se reconoce generalmente que la concentración plasmática en estado estacionario se obtiene tras un periodo de tiempo equivalente a tres veces la semivida de eliminación del fármaco. En la práctica, en un entorno clínico, la tensión arterial deseada en el estado estacionario debe alcanzarse 25 en aproximadamente dos horas, preferiblemente en una hora o menos. Por tanto, los agonistas de V1a con una semivida de eliminación mayor que 1 hora habitualmente no se consideran útiles para el tratamiento de cuidados intensivos.

30 Una desventaja de la terlipresina en muchas situaciones de cuidados intensivos es su larga duración de la acción, que dificulta valorar su efecto a medida que el estado patológico cambia. También es necesario mejorar la eficacia de la terlipresina en el receptor V1a humano (hV1a), por ejemplo permitir dosificaciones inferiores en general.

35 También el compuesto conocido como F180 (véase el ejemplo 3 en la patente estadounidense n.º 5.459.236) tiene una duración de la acción inconvenientemente larga como para considerarse para el tratamiento de la mayoría de los estados de cuidados intensivos.

40 La actividad agonista de receptores no específicos es la principal desventaja de otros compuestos existentes, por ejemplo [Phe², Orn⁸]OT (véase el ejemplo 1f en la patente estadounidense 3.352.843) y arginina-vasopresina (AVP). La actividad en receptores relacionados tales como V1b, V2 y receptores de oxitocina (OT) puede generar 45 potencialmente efectos secundarios no deseados y problemas de seguridad. Como ejemplo, la activación del receptor V2 puede inducir antidiuresis (véase desmopresina), liberar factores de coagulación/trombólisis e inducir vasodilatación/hipotensión con taquicardia refleja. Estos últimos efectos secundarios también pueden inducirse por la actividad agonista del receptor OT.

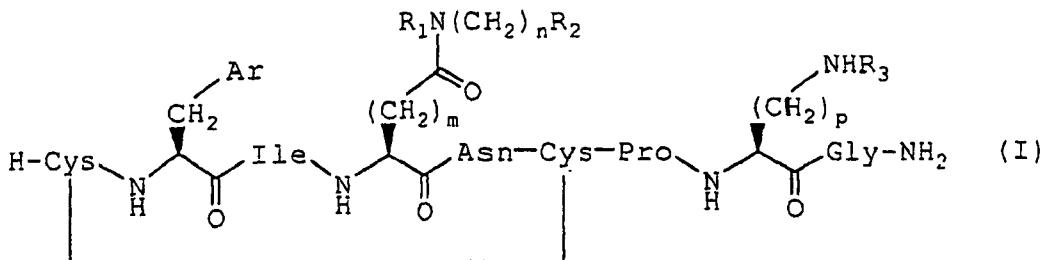
45 El documento US A 3.352.843 da a conocer Phe²-Orn⁸-oxitocina (es decir, (Phe², Ile³, Orn⁸) vasopresina, o (Phe², Orn⁸)OT siguiendo la nomenclatura de la presente solicitud) y su efecto vasoconstrictor no está vinculado prácticamente con ningún efecto antidiurético. Se sugiere también su uso para el tratamiento de hemorragia parenquimatosa.

50 Reid, J.A., Circulation, 1997, vol. 95(4), págs. 1108-1110, investiga el papel de la vasopresina en el choque séptico. Se propone evaluar agonistas de vasopresina que son selectivos para el receptor V1a, tal como (Phe², Orn⁸)OT para el tratamiento del choque séptico.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son especialmente útiles en el tratamiento de estados de cuidados intensivos.

Descripción de la invención

55 Como información de antecedentes, se muestran compuestos que se representan mediante la fórmula general (I) (SEQ ID NO: 53):



en la que:

Ar es un grupo arilo seleccionado de sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos, sistemas de anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros y sistemas de anillos heteroaromáticos bicíclicos;

5 m se selecciona de 1, 2 y 3;

n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

p se selecciona de 2, 3 y 4

R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, OH, alquilo, O-alquilo y OC(O)-alquilo;

10 alquilo se selecciona de alquilo de cadena ramificada C₄₋₈ y lineal C₁₋₆ y opcionalmente tiene al menos un sustituyente de hidroxilo;

y cuando n=0, R₁ y R₂ forman opcionalmente entre sí una estructura de anillo que contiene nitrógeno que comprende desde 2 hasta 5 átomos de carbono;

con la condición de que cuando Ar es fenilo (el aminoácido n.º 2 es Phe), m=2, n=0 y R₁=R₂=H (el aminoácido n.º 4 es Gln) R₃ no es H cuando p es 3 ó 4; y

15 solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El aminoácido n.º 8 es Orn cuando R₃=H y p=3, y Lys cuando R₃=H y p=4.

Para los fines de la presente invención, se usa la siguiente terminología.

Sistemas de anillos carbocíclicos aromáticos incluye fenilo y naftilo

20 Un sistema de anillo heteroaromático de cinco miembros es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, en el que 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Se seleccionan sistemas de anillos preferidos de un grupo que consiste en tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxalilo y tetrazolilo.

25 Un sistema de anillo heteroaromático de seis miembros es un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, en el que 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Se selecciona preferiblemente de un grupo que consiste en piridilo, pirazinilo, pirimidilo, triazinilo, piridazinilo.

30 Un sistema de anillo heteroaromático bicíclico es un sistema de anillo que tiene dos anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros, o un fenilo y un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, o un fenilo y un anillo de heterociclico, o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros y un anillo de heterociclico; conectados mediante una fusión de anillos, comprendiendo dicho sistema de anillo heteroaromático bicíclico de 8 a 12 átomos de anillo, en el 1, 2 ó 3 de los átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Se selecciona preferiblemente de un grupo que consiste en indol, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, benzofurano, 1,2-bencisoxazol, benzotifeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, pirolizina y quinolizidina.

35 Un resto heterocíclico o de heterociclico es un sistema de anillo saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo, en el que 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los restos de heterociclico se seleccionan preferiblemente de un grupo que consiste en aziridina, oxirano, tiazano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, dioxolano, tetrahidrofuranilo, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo y óxido de hexametileno.

40 Merece mencionarse que por ejemplo también se abarcan grupos isopropilo y 2-n-butilo por la expresión alquilo de cadena lineal C₁₋₆, ya que dicha expresión no se refiere al sitio de unión de la cadena lineal en cuestión.

C_{1-6} indica que tiene de uno a seis átomos de carbono, incluyendo cualquier número entre los mismos, y esta nomenclatura se usa de manera análoga en el presente documento.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición de ácidos, por ejemplo una sal formada mediante la reacción con ácidos hidrohalogenados, tales como ácido clorhídrico, y ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, así como ácidos sulfónico o carboxílico alifáticos, alicíclicos aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido toluensulfónico y ácido naftalenosulfónico.

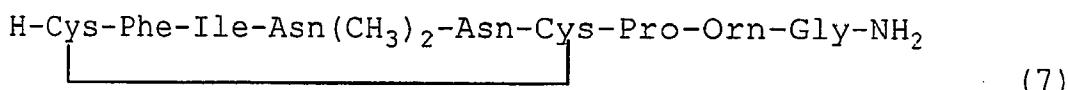
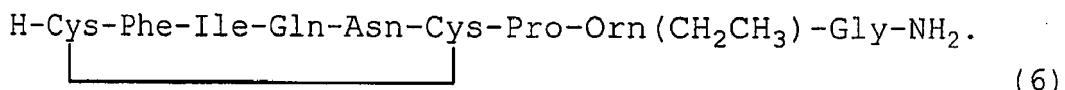
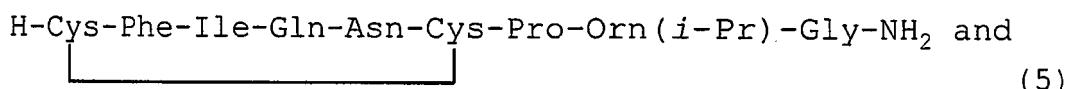
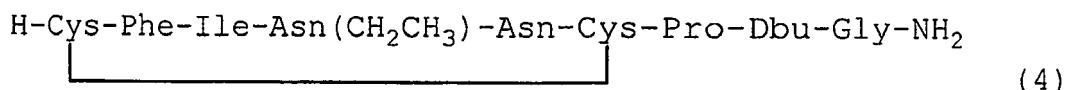
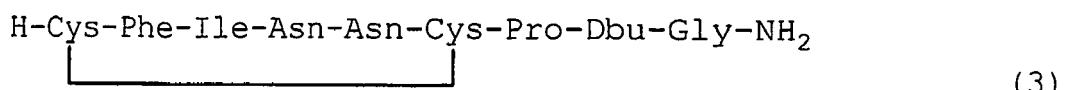
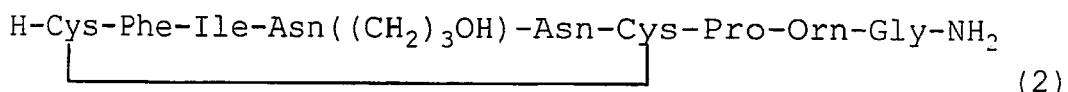
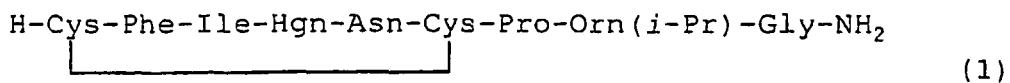
Ar se selecciona preferiblemente de fenilo, 2 ó 3-tienilo, 2 ó 3-furilo, 2, 3 ó 4-piridilo y 2, 4 ó 5-tiazolilo. Se prefiere particularmente que R_1 sea H.

En aspectos preferidos, p es 2 ó 3.

Se prefiere seleccionar R_2 de H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH(CH₂OH)₂, CH(OH)CH₃ (ambos enantiómeros), OCH₃ y OCH₂CH₂OH.

Además, se prefiere seleccionar R_3 de H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo e i-amilo

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula (I) y que se seleccionan de un grupo que consiste en (SEQ ID NO: 1-7, respectivamente, en orden de aparición):



El número entre paréntesis indica el compuesto tal como se le hará referencia a continuación.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto según lo expuesto anteriormente para su uso como producto farmacéutico.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se expuso anteriormente como principio activo en asociación con un adyuvante, diluente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede adaptarse para administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal bucal, sublingual o subcutánea o para administración a través de las vías respiratorias, por ejemplo en forma de un aérosol o un polvo fino suspendido en aire. Por tanto, el compuesto puede estar por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, micropartículas, gránulos, jarabes, suspensiones, disoluciones, parches transdérmicos o supositorios.

Debe indicarse que la composición según la presente invención puede incluir opcionalmente dos o más de los compuestos explicados anteriormente.

La presente composición farmacéutica puede comprender opcionalmente, por ejemplo, al menos un aditivo adicional seleccionado de un agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente aromatizante, conservante, colorante y cualquier mezcla de los mismos. Ejemplos de tales y otros aditivos se encuentran en "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Ed. A.H. Kibbe, 3^a ed., American Pharmaceutical Association, EE.UU. y Pharmaceutical Press RU., 2000.

La presente composición farmacéutica está adaptada de la manera más preferible para administración parenteral. Puede comprender una preparación acuosa estéril de los compuestos de invención preferiblemente isotónicos con la sangre del receptor. Esta preparación acuosa puede formularse según métodos conocidos usando agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. La formulación acuosa inyectable Remestyp® (terlipresina) es un ejemplo de una formulación farmacéutica adecuada. La preparación puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un diluyente o disolvente, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica son diluyentes aceptables a modo de ejemplo. Pueden emplearse aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Pueden usarse también aceites fijos insípidos, incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos, y ácidos grasos, tales como ácido oleico.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto tal como se explicó anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, VES, SHR, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y para el tratamiento de diversas enfermedades oculares aumentando el lagrimo/formación de lágrimas.

En otra realización la invención se refiere a un método para el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, VES, SHR, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis, y de diversas enfermedades oculares aumentando el lagrimo/formación de lágrimas, comprendiendo dicho método administrar a un animal, incluyendo un paciente humano, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto tal como se explicó anteriormente.

La dosificación típica del compuesto según la presente invención varía dentro de un amplio intervalo y dependerá de diversos factores tales como las necesidades individuales de cada paciente y la vía de administración. La dosificación administrada mediante infusión está generalmente dentro del intervalo de 0,01-200 µg/kg de peso corporal por hora. Un médico de experiencia habitual en la materia podrá optimizar la dosificación a la situación en cuestión.

Las abreviaciones usadas son

Abu	ácido 2-aminobutírico
Boc	terc-butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitrisdimetilaminofosfonio
Dbu	ácido 2,4-diamobutírico
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCHA	diciclohexilamina

DCM	diclorometano
DIAD	diazodicarboxilato de diisopropilo
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
DIEA	N,N'-diisopropil-N-etilamina
DMF	N,N'-dimetilformamida
Fm	9-fluorenilmetilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Hgn	homoglutamina
Hmp	ácido 2-hidroxi-3-mercaptopropiónico
HOBr	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
<i>i</i>	Iso
Mmt	4-metoxitritilo
Mob	<i>p</i> -metoxibencilo
EM	espectrometría de masas
Orn	ornitina
Ph	fenilo
Pr	propilo
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxytrispirrolidinafosfonio
o-NBS-Cl	cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo
OT	oxitocina
Tr	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético
TIS	triisopropilsilano
TMOF	ortoformiato de trimetilo
TPP	trifenilfosfina
Trt	tritilo
VT	vasotocina, [<i>Ile</i> ³] vasopresina

A menos que se indique lo contrario, se usaron L-aminoácidos, y la terminología de aminoácidos convencionales cumple con los mismos.

Parte experimental (síntesis)

- 5 Se adquirieron derivados de aminoácidos y resinas de proveedores comerciales (Novabiochem, Bachem Peptide International y PepTech Corporation). Se sintetizó Fmoc-Hgn-OH según la bibliografía (Wisniewski, K., Kolodziejczyk, A.S. Org. Prep. Proced. Int. 1997, 29, 338-341). Otros productos químicos y disolventes los proporcionaron Sigma-Aldrich, Fisher Scientific y VWR.
- 10 Los compuestos del presente documento se sintetizaron mediante métodos convencionales en la química de péptidos en fase sólida utilizando la metodología tanto Fmoc como Boc. A menos que se proporcione lo contrario, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. Además de las referencias citadas anteriormente, la

siguiente bibliografía de referencia convencional proporciona orientación adicional sobre el sistema experimental general, así como la disponibilidad de reactivos y material de partida requeridos:

Kates, S.A., Albericio, F., Eds., *Solid Phase Synthesis. A Practical Guide*, Marcel Dekker, Nueva York, Basilea, 2000;

Stewart, J.M., Young, J.D. *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Company, 1984;

5 Bisello, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 22498-22505; y

Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2149-2154.

La pureza del péptido sintetizado puede determinarse mediante análisis de HPLC en fase inversa. Puede confirmarse la integridad estructural de los péptidos usando análisis de aminoácidos y espectrometría de masas por electrospray.

10 Los péptidos sintetizados mediante la metodología Fmoc se escindieron con una disolución de TFA/TIS/H₂O 6/2/2 (v/v/v) y la escisión en la metodología Boc se consiguió con disolución del 90% de HF/10% de anisol (v/v). Se logró la formación de puentes disulfuro (anillo) mediante la oxidación de péptidos lineales disueltos en TFA al 10% (ac.) con yodo. se purificaron los péptidos mediante HPLC preparativa en tampones fosfato de trimetilamonio (ac.). Se convirtieron finalmente los compuestos en sales de acetato usando metodología de HPLC convencional. Se agruparon las fracciones con una pureza que superaba el 97% y se liofilizaron.

15 Síntesis de péptidos con cadena lateral alquilada en la posición n.º 8:

20 Se ensamblaron los péptidos con la metodología Fmoc. Se introdujo el residuo de diaminoácido en la posición n.º 8 con un grupo protector de ácido lábil (es decir, puede eliminarse con una disolución que contiene TFA al 1-2%), tal como metoxitritilo (Mmt, véase Barlos, K. *et al.* en *Peptides* 1992, Schneider, C. H., Eberle, A.N., Eds., ESCOM Science Publishers B.V., 1993, págs. 283-284). Se trató el péptido unido a resina con una disolución de DCM/TIS/TFA (v/v/v) para eliminar el grupo Mmt. La alquilación reductora con acetona/NaBH(OAc)₃ proporcionó el péptido de *N*-isopropilo.

25 Para evitar la *N,N*-dialquilación no deseada en la alquilación reductora en el procedimiento anterior, que puede producirse cuando se usan aldehídos de alquilo de cadena lineal, se desarrolló una alternativa, en la que tras la eliminación de Mmt se derivatizó en primer lugar el grupo amino con cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (*o*-NBS-Cl; véase Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373-6374). Se alquiló entonces la sulfonamida resultante con un alcohol apropiado en condiciones de reacción de Mitsunobu convencionales, utilizando normalmente TPP/DIAD en 1,2-dimetoxietano (Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1-28). Se eliminó posteriormente el grupo *o*-NBS-Cl con tiofenolato de potasio al 5% en DMF, tras lo cual se escindió el péptido de la resina.

30 Síntesis de péptidos con cadena lateral N-alquilada en la posición n.º 4:

35 Se ensamblaron los péptidos con la metodología Boc. Se introdujo el residuo en la posición n.º 4 en la secuencia como Boc-ASP(OFm)-OH. Tras el ensamblaje del péptido completo, se eliminó la protección de la cadena lateral con piperidina al 30% en DMF. Se convirtió el grupo carboxílico libre resultante en la amida deseada mediante acoplamiento con una amina apropiada mediado por PyBOP o BOP/DIEA. Se eliminó entonces el grupo Boc N-terminal, seguido escisión de HF, ciclación y purificación mediante HPLC.

La tabla 1 enumera los compuestos preparados mediante el procedimiento anterior. R₁ es H para todos los compuestos excepto el n.º 7, en el que R₁ es CH₃. Un asterisco ** marca las realizaciones más preferidas.

Tabla 1 compuestos preparados con la fórmula (I)

Ar	Sustituyente					SEQ ID NO indicada
	m	n	R ₂	p	R ₃	
Ph	2	0	H	2	H	8
Ph	3	0	H	3	H	9
Ph	2	0	OCH ₃	3	H	10
Ph	3	0	H	2	H	11
4-piridilo	2	0	H	2	H	12
4-tiazolilo	2	0	H	2	H	13
2-tienilo	2	0	H	2	H	14
3-tienilo	2	0	H	2	H	15
Ph	2	0	OH	3	H	16
2-piridilo	2	0	H	2	H	17
3-piridilo	2	0	H	2	H	18
Ph	2	0	CH ₃	3	H	19

Ph	2	1	CH ₃	3	H	20
Ph	2	1	CH(CH ₃) ₂	3	H	21
Ph	3	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	1*
Ph	3	0	H	2	CH(CH ₃) ₂	22
Ph	1	2	OH	3	H	23
Ph	1	0	OH	3	H	24
2-furilo	2	0	H	3	H	25
Ph	1	3	OH	3	H	2*
2-furilo	2	0	H	2	H	26
Ph	1	0	CH(CH ₂ OH) ₂	3	H	27
Ph	1	1	CH(OH)CH ₃	3	H	28
Ph	1	2	OCH ₂ CH ₂ OH	3	H	29
Ph	1	0	H	3	H	30
Ph	1	0	H	2	H	3*
Ph	1	0	CH ₃	2	H	31
Ph	1	1	CH ₃	2	H	4*
2-furilo	2	0	H	3	H	32
2-tienilo	1	0	H	3	H	33
Ph	2	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	5*
2-tienilo	2	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	34
3-tienilo	1	0	H	3	H	35
2-tienilo	1	0	H	2	H	36
3-tienilo	1	0	H	2	H	37
2-furilo	1	0	H	3	H	38
Ph	2	0	H	3	CH ₃	39
Ph	2	0	H	3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	40
Ph	1	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	41
2-furilo	1	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	42
2-tienilo	1	0	H	3	CH(CH ₃) ₂	43
2-furilo	1	0	H	2	H	44
Ph	2	0	H	3	CH ₂ CH ₃	6*
Ph	2	0	H	3	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	45
Ph	1	0	H	3	CH ₃	46
Ph	1	0	H	3	CH ₂ CH ₃	47
Ph	1	0	CH ₃	3	H	7*
Ph	1	1	CH ₃	3	H	48
Ph	1	0	CH ₃	3	H	49
Ph	1	0	H	3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	50

Los siguientes ejemplos detallados se proporcionan para ilustrar mejor la síntesis

Compuesto 1; [Phe²,Hgn⁴,Orn(i-Pr)⁸]VT:

Los derivados de aminoácido usados fueron Boc-Cys (trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Hgn-OH, Fmoc-Asn(TRT)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Orn(Mmt)-OH y Fmoc-Gly-OH. Se sintetizó Fmoc-Hgn-OH

5 tal como se mencionó anteriormente. Se realizó la HPLC analítica en un cromatógrafo de líquidos Waters 600 usando una columna Vydac c18, 5 μ 4,6 x 250 mm, con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se realizó la HPLC preparativa en un cromatógrafo de líquidos Waters 2000 usando un cartucho Prepak 47 x 300 mm a una velocidad de flujo de 100 ml/min. Se realizó el análisis del compuesto final en un cromatógrafo de líquidos Agilent 1100 usando

10 una columna Vydac c18, 5 μ 2,1 x 250 mm, con una velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Finnigan MAT.

Se sintetizó la resina con péptidos completamente protegidos en un sintetizador de péptidos Applied Biosystems 9050 partiendo de 2 g (0,5 mmoles) de resina TentaGel-S-RAM (Peptides International). Se realizaron acoplamientos individuales mediados por DIC/HOBt con un exceso de 4 veces de derivados de aminoácidos. Se

15 eliminó el grupo Fmoc con piperidina al 20% en DMF. Tras la finalización de la síntesis automatizada, se trasfirió la resina a un recipiente de síntesis manual y se trató con una disolución de DCM/TIS/TFA 93/5/2 (v/v/v) (30 ml) durante 2 x 1,5 horas para eliminar el grupo Mmt. Se lavó la resina meticulosamente con DCM y se suspendió

20 posteriormente en 15 ml de 1,2-dicloroetano/TMOF 1:1 (v/v). Se añadieron entonces 0,2 ml de acetona, seguido por 0,6 g de NaBH(OAc)₃. Se agitó la suspensión durante la noche y se lavó la resina con metanol, DMF y DCM y se secó a vacío. Se trató entonces la resina con 30 ml de la disolución de TFA/TIS/H₂O 96/2/2 (v/v/v) durante 1,5 horas y se separó por filtración. Se evaporó el filtrado y se precipitó el péptido lineal bruto con dietil éter. Se disolvió el precipitado inmediatamente en 500 ml de TFA al 10% (ac.) y se oxidó el péptido añadiendo I₂ 0,1 M en metanol a la

disolución agitada de manera magnética hasta que el color amarillo persistía. Se redujo el exceso de yodo con ácido ascórbico. Se enfrió entonces la mezcla de reacción con hielo triturado y se ajustó el pH a aproximadamente 5 añadiendo amoniaco concentrado (ac.). Se cargó la mezcla en una columna de HPLC y se purificó usando un tampón fosfato de trietilamonio con pH 5,2. Se eluyó el compuesto con un gradiente de acetonitrilo. Se agruparon las fracciones con una pureza que superaba el 97% y se diluyó la disolución resultante con 2 volúmenes de agua. Volvió a cargarse la disolución en la columna, que entonces se lavó con 2 litros de acetato de amonio (ac.) 0,1 M y se equilibró con ácido acético al 2% (ac.). Se eluyó el compuesto con un gradiente rápido (3%/min.) de acetonitrilo. Se agruparon las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron. Se obtuvieron 168 mg (~30% de rendimiento) de polvo amorfo blanco. HPLC: $Tr=8,5$ min., gradiente: 20→40% de B a lo largo de 20 min., $t=40^{\circ}\text{C}$, disolvente A TFA al 0,01%(ac.), disolvente B CH_3CN al 70%, TFA al 0,01% (ac.); pureza: 98,8%; EM ($\text{M}+\text{H}^+$): esperado 1048,5, observado 1048,5.

Compuesto 4; $[\text{Phe}^2, \text{Asn}(\text{Et})^4, \text{Dbu}^8]\text{VT}$:

Los derivados de aminoácidos usados fueron Boc-Cys(Mob)-OH, Boc-Phe-OH, Boc-Ile-OH, Boc-Asp(OFm)-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Pro-OH, sal de DCHA de Boc-Dbu(benciloxicarbonil)-OH y Boc-Gly-OH, todos adquiridos de Novabiochem y Bachem. Las operaciones HPLC y EM se realizaron como en la síntesis del compuesto 1.

Se sintetizó manualmente la resina con péptidos completamente protegidos partiendo de 0,6 g (0,4 mmoles) de resina de 4-metil-benzhidrilamina (Novabiochem). Se emplearon acoplamientos individuales mediados por DCC, PyBOP o DIC/HOBt con un exceso de 2,5 veces de derivados de aminoácidos. Se eliminó el grupo Boc con TFA al 50% en DCM que contenía un 1% de m-cresol. Una vez finalizada la síntesis, se eliminó el ester 9-fluorenilmetílico del grupo β -carboxílico del ácido aspártico mediante tratamiento con piperidina al 30% en DMF durante 2 x 30 min. Se lavó la resina con una disolución de HOBt en DMF 1 M durante 30 min. y luego dos veces únicamente con DMF. Se amidó el grupo carboxílico libre mediante tratamiento durante la noche con 2 mmoles de etilamina/PyBOP/DIEA en DMF. Se lavó la resina terminada con metanol, DMF y DCM y se secó a vacío. Se escindió el péptido de la resina usando 30 ml de HF anhídrido que contenían 3 ml de anisol a 0°C durante 90 minutos. Se eliminó por evaporación el HF, y se lavó el péptido lineal bruto con dietil éter. Se disolvió el péptido inmediatamente en 200 ml de acetonitrilo al 25%/TFA al 10% (ac.) y se oxidó tal como se describió anteriormente. Se cargó la mezcla resultante directamente en una columna de HPLC y se purificó usando tampón fosfato de trietilamonio a pH 2,3. Las etapas de purificación posteriores fueron idénticas al procedimiento para el compuesto 1. Se obtuvieron 1,41 mg (~10% de rendimiento) de polvo amorfo blanco. HPLC: $Tr=10,0$ min., gradiente: 20→40% de B a lo largo de 20 min., $t=40^{\circ}\text{C}$, disolvente A TFA al 0,01% (ac.), disolvente B CH_3CN al 70%, TFA al 0,01% (ac.); Pureza: 100%; EM ($\text{M}+\text{H}^+$): esperado 992,5, observado 992,2.

Los otros compuestos se prepararon mediante una variación análoga de estos procedimientos sintéticos.

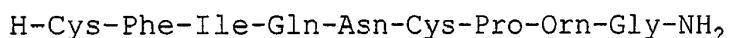
Parte experimental (pruebas biológicas)

Ensayo de receptores *in vitro*:

Se determinó la actividad agonista de compuestos sobre el receptor hV1a en un ensayo de indicador de transcripción transfeciendo de manera transitoria un ADN de expresión de receptor hV1a en células HEK-293 en coordinación con un ADN indicador que contiene elementos promotores de respuesta a calcio intracelular que regulan la expresión de luciferasa de luciérnaga. Véase Boss, V., Talpade, D.J., Murphy, T.J. *J. Biol. Chem.* 3 de mayo de 1996; 271(18), 10429-10432 para orientación adicional sobre este ensayo. Se expusieron las células a diluciones en serie de compuestos diluidos 10 veces por dosis durante 5 horas, seguido por lisis de las células, determinación de la actividad luciferasa y determinación de las eficacias de los compuestos y los valores de CE_{50} a través de regresión no lineal. Se usó arginina-vasopresina (AVP) como control interno en cada experimento, y se sometieron a prueba compuestos en al menos tres experimentos independientes. Para determinar la selectividad, se sometieron a prueba compuestos en ensayos de indicador de transcripción a base de luciferasa que expresan el receptor de oxitocina humana (hOT). Se realizaron también ensayos para otros indicadores (hV2, hV1b V1a de rata y V2 de rata).

Para fines comparativos adicionales, otros compuestos de referencia usados fueron $[\text{Phe}2, \text{Orn}8]\text{OT}$, terlipresina y F180.

La estructura de $[\text{Phe}2, \text{Orn}8]\text{OT}$ es (SEQ ID NO: 51):





Los resultados de los ensayos *in vitro* se representaron en la tabla 2 a continuación. El valor de CE₅₀ dado es la media geométrica expresada en nanomoles/l (nM). Se dan valores de selectividad como razones de CE₅₀.

Pruebas farmacológicas *in vivo*:

5 Se sometieron a prueba los compuestos *in vivo* para determinar la duración de la acción en relación con una dosis convencional de AVP. Se llevaron a cabo pruebas de tensión arterial en ratas Sprague-Dawley macho anestesiadas (que pesaban 270-300 g) con cateterización de la vena yugular y la arteria carótida. Se usó la cateterización de la arteria carótida para monitorizar la tensión arterial de manera continua y se usó la vena yugular para la administración de los compuestos sometidos a prueba. Las ratas recibieron inyecciones intravenosas de dibenamina 10 antes de la dosificación para mejorar su receptividad a los agonistas de receptor V1a (véase Dekanski, J., Br. J. Pharmacol. 1952, 7, 567-572). El procedimiento de dosificación consistió en una inyección intravenosa de solución salina fisiológica seguida por dos inyecciones consecutivas de una dosis convencional de AVP (0,1 nmoles/kg, \approx DE₇₀), y de tres a cinco dosis crecientes de un compuesto dado seleccionado para proporcionar al menos una respuesta comparable a la dosis convencional de AVP. Se fijaron los intervalos de dosificación como el tiempo para 15 que la tensión arterial disminuyera hasta un nivel inicial estable.

20 La determinación de la duración de la acción se basó en la velocidad de disminución del aumento transitorio de la presión arterial diastólica. Específicamente, para una disminución exponencial de la concentración plasmática, puede mostrarse que, si la respuesta se mide más allá de la fase de distribución, la velocidad de disminución cerca de la CE₅₀ es lineal e inversamente proporcional a la semivida de eliminación (Rowland, M. y Tozer, T. en "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 1995).

25 Para medir la velocidad de disminución de la respuesta para un compuesto dado, se seleccionó una dosis que dio una amplitud de respuesta tan similar como era posible a la amplitud de la respuesta a la segunda inyección de la dosis convencional de AVP. Para normalizar la variación entre individuos en la receptividad de V1a, se expresó la duración de la acción como la razón de velocidad de disminución para esta respuesta a AVP de referencia con respecto a la velocidad de disminución para la dosis equieficaz de compuesto para cada rata sometida a prueba. Los resultados obtenidos para los compuestos sometidos a prueba se exponen en la tabla 2.

Tabla 2. Resultados de pruebas biológicas

Compuesto sometido a prueba	CE ₅₀ de receptor hV1a	Duración <i>in vivo</i> en relación a AVP	Selectividad hOT/hV1a
8	0,50	-	11
9	0,68	1,5	+
10	1,15	2,3	11
11	2,96	1,9	+
12	24,96	-	+
13	18,77	-	+
14	0,54	-	75
15	0,61	2,2	43
16	11,88	-	+
17	30,29	-	+
18	29,85	-	+
19	5,99	1,6	+
20	39,28	-	+
21	20,66	-	+
1*	2,02	1,7	+
22	18,13	-	+
23	7,97	-	+
24	4,09	-	+
25	1,40	2,0	23
2*	1,18	1,7	+
26	2,24	2,0	28
27	16,21	-	+
28	5,17	-	+
29	4,77	-	+
30	1,45	1,7	+
3*	1,47	1,7	+

31	3,91	-	+
4*	2,36	1,8	+
32	2,64	2,1	35
33	14,61	-	+
5*	0,25	1,9	117
34	0,73	2,0	72
35	7,30	-	+
36	11,54	-	+
37	7,45	-	+
38	10,11	-	+
39	0,21	1,9	178
40	0,27	2,0	88
41	0,98	2,6	53
42	6,25	-	+
43	13,71	-	+
44	14,48	-	+
6*	0,29	1,9	86
45	1,65	-	18
46	2,41	2,1	+
47	0,99	1,6	+
7*	2,84	-	+
48	5,70	-	+
49	3,58	-	+
50	1,52	2,4	43
[Phe2,Orn8]OT	0,15	1,9	60
Terlipresina	82,08	9,1	+
AVP	0,21	0,9	108
F180	0,56	3,8	+

- = no sometido a prueba

+= agonista de receptor hV1a selectivo; razón de hOT/hV1a de CE_{50} no determinada debido a la muy baja eficacia agonista (<30% en comparación con AVP) en el receptor de hOT

LISTA DE SECUENCIAS

<110> FERRING B.V.

<120> AGONISTAS PEPTÍDICOS DE RECEPTORES DE VASOPRESINA

5 <130> 052209-0136

<140>

<141>

<150> 60/600.377

<151> 11-08-2004

10 <150> Documento EP 04019029.0

<151> 11-08-2004

<160> 53

<170> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

5 <223> Hgn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn(i-Pr)

10 <400> 1

Cys Phe Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 2

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

20 <221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Asn((CH2)3OH)

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> (8)

<223> Orn

<400> 2

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30 <210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)

5 <223> Dbu
<400> 3

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 4
10 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Asn(CH₂CH₃)
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Dbu
<400> 4

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

25 <210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
30 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)

<223> Orn(i-Pr)

<400> 5

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

5 <210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn(CH2CH3)

15 <400> 6

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 7

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Asn(CH3)2

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (8)

<223> Orn

<400> 7

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (8)
<223> Dbu
<400> 8
Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5
15 <210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Hgn
25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn
<400> 9
30 **Cys Phe Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly**
1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>

5 <221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Glu(NHOCH3)
<220>
<221> MOD_RES

10 <222> (8)
<223> Orn
<400> 10
Cys Phe Ile Glu Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15 <210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia_artificial
<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Hgn

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Dbu
<400> 11
Cys Phe Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (2)

<223> 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (8)

<223> Dbu

<400> 12

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15 <210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala (4-Thz)

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Dbu

<400> 13

Cys Ala Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>

5 <221> MOD_RES
<222> (2)
<223> Thi
<220>
<221> MOD_RES

10 <222> (8)
<223> Dbu
<400> 14

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 . . . 5

15 <210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> 3-Thi

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Dbu
<400> 15

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 . . . 5

30

<210> 16
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Glu(NHOH)

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (8)

<223> Orn

<400> 16

Cys Phe Ile Glu Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15 <210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> 2-Pal

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Dbu

<400> 17

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (2)

<223> 3-Pal

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (8)

<223> Dbu

<400> 18

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15 <210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Gln(CH3)

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn

<400> 19

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Gln(CH₂CH₃)
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)
 <223> Orn
 <400> 20
 Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

15 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Gln(i-Bu)

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Orn
 <400> 21
 Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

30

<210> 22
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Hgn
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)
 <223> Dbu(i-Pr)
 <400> 22

Cys Phe Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

15 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Asn(CH₂CH₂OH)
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Orn
 <400> 23

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

30

<210> 24
 <211> 9
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Asn(OH)

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (8)

<223> Orn

<400> 24

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15 <210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala(2-Fur)

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn

<400> 25

Cys Ala Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 26

<211> 9

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Ala(2-Fur)
 <220>

10 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Dbu
 <400> 26

Cys	Ala	Ile	Gln	Asn	Cys	Pro	Xaa	Gly
1					5			

15 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)

25 <223> Asp(CH(CH2OH)2)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)
 <223> Orn

30 <400> 27

Cys	Phe	Ile	Asp	Asn	Cys	Pro	Xaa	Gly
1					5			

<210> 28

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Asn(CH₂CHOHCH₃)
10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn
<400> 28
Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5
15
<210> 29
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (4)
<223> Asn(CH₂CH₂OCH₂CH₂OH)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
30 <223> Orn
<400> 29
Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 30

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
5 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn
10 <400> 30

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 31
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Asn(CH3)
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (8)
<223> Dbu
<400> 31

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30 <210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
5 <223> Ala(2-Fur)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn(i-Pr)
10 <400> 32
Cys Ala Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 33
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (2)
<223> Thi
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (8)
<223> Orn
<400> 33
Cys Xaa Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30 <210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
5 <223> Thi
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn(i-Pr)
10 <400> 34

Cys Xaa Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 35
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (2)
<223> 3-Thi
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (8)
<223> Orn
<400> 35

Cys Xaa Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30 <210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
5 <223> Thi
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Dbu
10 <400> 36

Cys Xaa Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 37
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (2)
<223> 3-Thi
<220>
<221> MOD_RES
25 <222> (8)
<223> Dbu
<400> 37

Cys Xaa Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30 <210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
5 <223> Ala(2-Fur)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn
10 <400> 38

Cys Ala Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 39
<211> 9
15 <212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
20 <221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn(CH3)
<400> 39

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

25 <210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> secuencia artificial
30 <220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)

<223> Orn(CH₂CH₂CH₃)

<400> 40

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

5 <210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn(i-Pr)

15 <400> 41

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 42

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220.>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

25 <221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala(2-Fur)

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (8)

<223> Orn(i-Pr)

<400> 42

Cys Ala Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
10 <222> (2)
<223> Thi
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
15 <223> Orn(i-Pr)
<400> 43

Cys Xaa Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 44
20 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)
<223> Ala(2-Fur)
<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Dbu
<400> 44

Cys Ala Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 45

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn(i-Am)

<400> 45

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

15

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

25 <223> Orn(CH3)

<400> 46

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 47

30 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
5 <222> (8)
<223> Orn(CH₂CH₃)
<400> 47

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

10 <210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
15 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)
<223> Orn
20 <400> 48

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

25 <210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
<220>
30 <221> MOD_RES
<222> (4)
<223> Asn(CH₃)
<220>
<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn

<400> 49

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

15 <223> Orn(CH₂CH₂CH₃)

<400> 50

Cys Phe Ile Asn Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

<210> 51

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Orn

<400> 51

Cys Phe Ile Gln Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

30

<210> 52

<211> 9

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)
 <223> Hmp
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Hgn
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (8)
 <223> Dbu(Abu)
 <400> 52

Xaa Phe Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly
 1 5

20 <210> 53
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)
 <223> Aminoácido variable
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)
 <223> Aminoácido variable
 <220>
 35 <221> MOD_RES

<222> (8)

<223> Aminoácido variable

<220>

5 <223> Véase la memoria descriptiva tal como se presenta para una descripción detallada de sustituciones y
realizaciones preferidas

<400> 53

Cys Xaa Ile Xaa Asn Cys Pro Xaa Gly
1 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de un grupo que consiste en (SEQ ID NO: 1-7, respectivamente, en orden de aparición):

H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Orn(i-Pr)-Gly-NH₂

H-Cys-Phe-Ile-Asn((CH₂)₃OH)-Asn-Cys-Pro-Orn-Gly-NH₂

5

H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dbu-Gly-NH₂

H-Cys-Phe-Ile-Asn(CH₂CH₃)-Asn-Cys-Pro-Dbu-Gly-NH₂

H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn(i-Pr)-Gly-NH₂

H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn(CH₂CH₃)-Gly-NH₂

y

H-Cys-Phe-Ile-Asn(CH₃)₂-Asn-Cys-Pro-Orn-Gly-NH₂.

10

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como producto farmacéutico.
3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, como principio activo en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento de choque de origen hipovolémico o vasodilatador, várices esofágicas sangrantes, síndrome hepatorenal, reanimación cardiopulmonar, hipotensión inducida por anestesia, hipotensión ortostática, disfunción circulatoria inducida por paracentesis, pérdida de sangre intraoperatoria o pérdida de sangre asociada con desbridamiento de quemaduras y epistaxis.