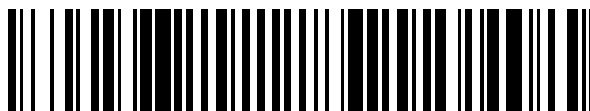


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 096**

51 Int. Cl.:

C07K 14/655 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

A61K 38/31 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2000 E 00939563 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1189941**

54 Título: **Agonistas del receptor de neuromedina B y somatostatina**

30 Prioridad:

04.06.1999 US 137655 P

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

16.04.2013

73 Titular/es:

**IPSEN PHARMA (100.0%)
65 QUAI GEORGES GORSE
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT, FR**

72 Inventor/es:

**SADAT-AALAE, DEAN y
MORGAN, BARRY, A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 096 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 del receptor de neuromedina B y somatostatina

Fundamento de la invención

5 Los péptidos de mamíferos relacionados con bombesina (Bn), péptido que liberan gastrina (GRP) y neuromedina B (NMB) tienen un amplio rango de efectos biológicos y farmacológicos. Estos incluyen estimulación de la liberación de numerosas hormonas y péptidos gastrointestinales, estimulación de la quimiotaxis por secreción de la glándula exocrina, contracción del músculo liso, efectos en el sistema nervioso central tales como termorregulación, efectos del comportamiento, mantenimiento del ritmo circadiano, inhibición de la liberación de TSH y saciedad. Los péptidos relacionados con Bn funcionan además como un factor de crecimiento en numerosas células normales (por ejemplo, 10 células bronquiales, células estomacales del endometrio y células 3T3) además de células neoplásicas tales como células de cáncer del pulmón de células pequeñas humanas, células tumorales hepatocelulares de rata, células prostáticas y células del adenocarcinoma de la mama.

Recientes estudios de estructura-función y clonaje demuestran que al menos dos clases de receptores median las acciones de los péptidos relacionados con Bn. Una clase, el subtipo que prefiere el GRP (receptor de GRP o GRP-R), tiene una alta afinidad por el GRP y baja afinidad por la NMB, mientras que la otra clase, el subtipo que prefiere la NMB (receptor de NMB o NMB-R), tiene una alta afinidad por la NMB y menor afinidad por el GRP. Ambas clases de receptores están ampliamente presentes tanto en el sistema nervioso central como en el tracto gastrointestinal. Hasta recientemente, la importancia fisiológica de los péptidos relacionados con Bn en la mediación de diversos procesos o cuyo subtipo receptor mediaba los diversos efectos biológicos presentados de los péptidos relacionados con Bn, no estaban claros. 15

Se han descrito cinco clases diferentes de antagonistas del receptor de Bn. Jensen, R. T. et al. Trends Pharmacol. Sci. 12:13 (1991). Los miembros de un número de estas clases tienen alta potencia, larga duración de acción y selectividad por el receptor de GRP y son así útiles incluso *in vivo* para definir el rol de GRP o los receptores de GRP en la mediación de diversos sucesos fisiológicos. Sin embargo, a fecha de hoy se han descrito pocos antagonistas para el receptor de NMB que sean suficientemente selectivos o potentes. (Véase, por ejemplo, Coy, D., y Taylor, J., Patente de EE.UU. 5.462.926.) Además, la NMB se ha implicado en la inhibición del cáncer de pulmón y gliomas, Cancer Res 1 de Octubre de 1991 51:19 5205-11; J Cell Biochem Suppl 1996 24: 237-46, Peptides 1995 16:6 1133-40; J Pharmacol Exp Ther Octubre de 1992 263:1 311-7), estimulación del apetito, (Eur J Pharmacol 12 de Diciembre de 1994 271:1 R7-9; Am J Physiol Enero de 1997 272:1 Pt 2 R433-7; Pharmacol Biochem Behav Agosto de 1996 54:4 705-11), estimulación de la secreción de TSH, (hipotiroidismo), (Regul Pept 14 de Noviembre de 1996 67:1 47-53), e inhibición de la secreción de aldosterona, (hiperaldosteronismo), (Histol Histopathol Oct de 1996 11:4 895-7). Así, los compuestos de la presente invención son útiles en la investigación del rol fisiológico jugado por la NMB, y en el desarrollo de composiciones terapéuticas para el tratamiento de las indicaciones relacionadas con la NMB. 20

Como se conoce en la técnica, los agonistas y antagonistas de la somatostatina son útiles para tratar una variedad de procesos y enfermedades médicas, tal como la inhibición de la proliferación de *H. pylori*, acromegalia, restenosis, enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica, pseudotumorismo y ascitis pancreática externa e interna, VIPoma, nesidoblastosis, hiperinsulinismo, gastrinoma, Síndrome de Zollinger-Ellison, diarrea, diarrea relacionada con SIDA, diarrea relacionada con quimioterapia, escleroderma, Síndrome del Intestino Irritable, pancreatitis, obstrucción del intestino delgado, reflujo gastroesofágico, reflujo duodenogástrico y en el tratamiento de enfermedades y/o procesos endocrinológicos, tales como Síndrome de Cushing, gonadotropinoma, hiperparatiroidismo, Enfermedad de Graves, neuropatía diabética, enfermedad de Paget y enfermedad del ovario poliquístico; en el tratamiento de diversos tipos de cáncer tal como cáncer tiroideo, hepatoma, leucemia, meningioma y procesos asociados con el cáncer tal como cachexia cancerosa; en el tratamiento de procesos tales como hipotensión tal como hipotensión ortostática e hipotensión postprandial y ataques de pánico; adenomas que secretan GH (Acromegalia) y adenomas que secretan TSH. La activación del receptor del subtipo de tipo 2 pero no del tipo 5 se ha asociado con el tratamiento de los adenomas que secretan prolactina. Otras indicaciones asociadas con la activación de los subtipos de somatostatina son la inhibición de insulina y/o glucagón y más particularmente la diabetes mellitus, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina, Síndrome X, angiopatía, retinopatía proliferativa, fenómeno del alba y nefropatía; la inhibición de la secreción de ácido gástrico y más particularmente úlceras pépticas, fistula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome de Dumping, síndrome de diarrea acuosa, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormona gastrointestinal; inhibición de angiogénesis, tratamiento de trastornos inflamatorios tales como artritis; rechazo crónico de aloinjerto; angioplastia; vaso injertado preventivo y sangrado gastrointestinal. Los agonistas de somatostatina pueden usarse además para la disminución de peso corporal en un paciente. Por consiguiente, los compuestos de la actual invención son útiles para los métodos precedentes. 35 40 45 50 55

Recientemente, se presentó que una somatostatina nativa (SS), somatostatina-14 (SS-14), inhibió el reticulado de ¹²⁵I-GRP a una proteína de 120 kD en extractos de tritón de células 3T3 y células de cáncer de pulmón de células pequeñas humanas que se conocen por poseer receptores de bombesina. Recientes estudios han demostrado también que SS-14 podría también inhibir débilmente la unión a receptores opiáceos, y la posterior estructura-

función ha llevado a la identificación de diversos análogos de somatostatina ciclo sustituidos con D-aminoácido y sustituidos con aminoácidos constreñidos que funcionaban como potentes antagonistas del receptor mu opioide.

5 El documento WO94/05310 se dirige a péptidos que inhiben la unión de neutrófilos, monocitos, subconjuntos de linfocitos u otras células de P-sectina, que inhiben la adhesión de leucocitos al endotelio que está mediado por la selección E o la selección L o que está mediado por ICAM-1. En particular, esta referencia describe péptidos de 10 o 9 miembros que tienen una estructura cíclica interna formada por un puente disulfuro entre dos residuos Cys.

El documento WO93/03056 se dirige a un proceso que produce un péptido que tiene un puente lantionina. Un puente lantionina es una unión monosulfuro entre dos pequeños residuos de aminoácido.

10 El documento EP 0 478 101 describe análogos cíclicos de 5 miembros de trombospondina capaz de potenciar o inhibir la actividad de tipo trombospondina.

El documento WO99/25729 se dirige a derivados de pacitaxel que se han modificado para incluir un compuesto altamente específico que tiene la secuencia Phe-Cys-Tyr-Trp-A₁-Cys en donde A, es o bien un residuo de lisina, citrulina, arginina u ornitina unido al pacitaxel por medio de una unión.

15 El documento WO98/51332 se dirige a un método para tratar la resistencia a la insulina administrando somatostatina o un agonista de somatostatina.

El documento EP 0 127 899 describe pentapéptidos cíclicos formados a partir de una unión amida altamente específica entre residuos Pro y Thr.

20 Kubota et al., "Effector coupling of somatostatin receptor subtypes of human endocrine tumors", *Metabolism*, 45:42-45, 1996, describe experimentos que investigaban el acoplamiento efector de los subtipos SSTR1 y SSTR2 del receptor de somatostatina en células CHO transformadas para expresar los receptores SST. Kubota empleó somatostatina nativa además de dos análogos de somatostatina para determinar que SSTR1 y SSTR2 se acoplan a la adenilil-ciclasa por medio de diferentes proteínas G y que diferentes moléculas y análogos de somatostatina inhibían los niveles de cAMP intracelular de forma diferente por medio de los dos receptores.

25 Horvath, et al., "Somatostatin octa- and heptapeptides, structural and biological characteristics", *Peptides*, p483-484, 1996 describe variaciones del análogo de somatostatina MI-1761 que se prepararon para estudiar el papel de β-Asp(Ind) y Thr exocíclico sobre la actividad anti-tumoral y el papel de Tyr y Lys endocíclica en la selectividad de las moléculas modificadas. La búsqueda mostró que la actividad inhibitoria de la hormona de crecimiento y la actividad antitumoral selectiva de los análogos de somatostatina pueden separarse por diferentes necesidades conformacionales.

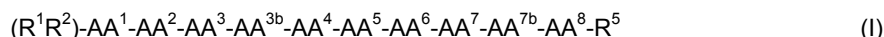
30 Coy, et al., "Somatostatin receptor antagonists based on a mixed neuromedin B antagonisUsomatostatin sgonist," *Pept. Proc. Am. Pept. Symp.*, p526-529, 1999 describe los efectos de diversos antagonistas de somatostatina sobre la inhibición de la liberación de GH. De particular interés fueron las sustituciones de estructuras de aminoácidos aromáticos optimizados en las posiciones 1 y 8 de los péptidos.

35 El documento US 5462926 describe un método de inhibir de forma selectiva la actividad bioquímica de células inducidas por neuromedina B. El método incluye la etapa de poner en contacto las células de interés que expresan los receptores de neuromedina B con un octapéptido cíclico.

Compendio de la invención

40 La presente invención se refiere a una serie de análogos que tienen características estructurales únicas, y a un método de modular de forma selectiva la actividad bioquímica de células inducidas por somatostatina y/o neuromedina B.

En un aspecto la presente invención se dirige a un compuesto de la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

45 el α-nitrógeno de AA¹, AA², AA³, AA^{3b}, AA⁴, AA⁵, AA⁶, AA⁷, AA^{7b}, y AA⁸ está cada uno, independientemente, sustituido opcionalmente con alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₃₋₄), alquinilo (C₃₋₄) o alquil (C₁₋₆)-C(O)-:

50 AA¹ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hca, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆), Bzl, O-Bzl, y NR⁹R¹⁰;

5 AA² está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp, y X⁰-Phe Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua y Pyp;

AA³ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Mac, Macab, y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

10 en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), alcoxi (C₁₋₄), Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua y Pyp; AA^{3b} está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pal, 4-Pal, His, Arg, Nal, Trp, Bpa, F₅-Phe, Phe, X⁰-Phe, R¹¹, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala; AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido opcionalmente sustituido o de un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

20 en donde dicho aminoácido opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en Trp, Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y 4-Pip-Ala;

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está sustituido opcionalmente con R³ y R⁴; y

25 en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

30 AA⁵ está ausente, es R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Bpa, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, Val, Pal, F₅-Phe, Phe, X⁰-Phe, o un isómero D o L opcionalmente sustituido de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala; en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está opcionalmente mono o di-sustituido con R³ y R⁴;

AA⁶ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido, Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

35 AA⁷ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Arg, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nle, Pip, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Val, Tic, Htic, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, hArg, Bip, Bpa, Dip, Pal, Sala y X⁰-Phe;

40 AA^{7b} está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Bpa, Phe, F₅-Phe, X⁰-Phe, Nal, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

AA⁸ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Maa, Maaab, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe and X⁵-Phe, y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

45 R¹ y R² es cada uno, independientemente, H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOOC-, R¹³, o está ausente;

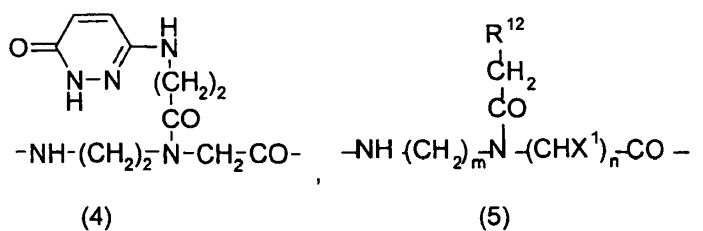
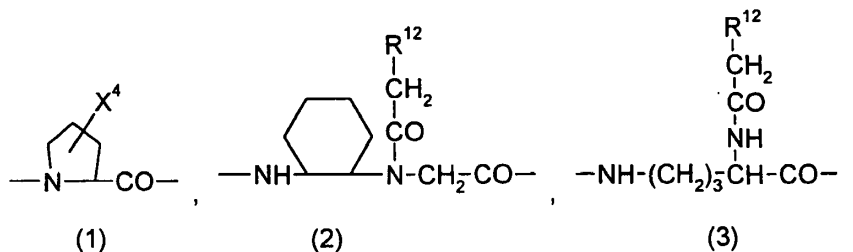
50 R³ y R⁴ es cada uno, independientemente, alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alquenilo (C₂₋₆), fenil-alquinilo (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alquenilo (C₂₋₆), naftil-alquinilo (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquenilo (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquinilo (C₂₋₆), heterocicliil-alquilo (C₁₋₄), heterocicliil-alquenilo (C₂₋₄), heterocicliil-alquinilo (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 9-fluorenilmetilo, diciticlopropilmetilo, dimetilciclopropilmetilo o benzhidrilo;

R⁵ es -OR⁶, -NR⁷R⁸ o está ausente,

en donde cada R⁶, R⁷ y R⁸ es, independientemente, H, alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alquenilo (C₂₋₆), fenil-alquinilo (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alquenilo (C₂₋₆), naftil-alquinilo (C₂₋₆), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 9-fluorenilmetilo, diciticlopropilmetilo, dimetilciclopropilmetilo o benzhidrilo;

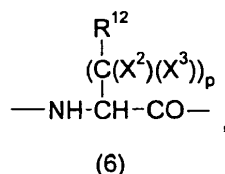
R⁹ y R¹⁰ es cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₃₋₄), alquinilo (C₃₋₄), 1-adamantilo o 2-adamantilo;

R¹¹ es, independientemente para cada suceso, un aminoácido D o L de la fórmula:



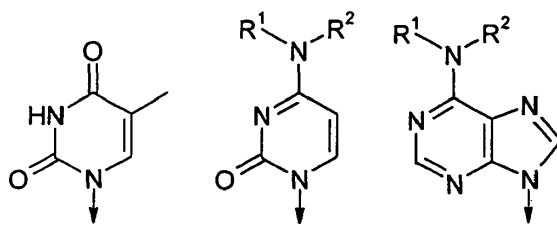
5

o



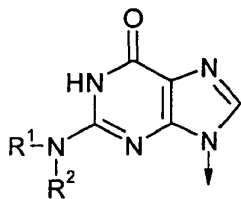
en donde m y n es cada uno, independientemente, 1, 2 o 3, y p es 0, 1 o 2;

R¹² es, independientemente para cada suceso, un resto opcionalmente sustituido de la fórmula:

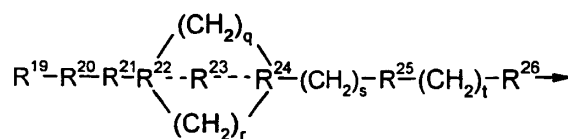


10

o



R¹³ es un resto de la fórmula



15 en donde q, r, s y t es cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R¹⁹ está ausente, es H, NH₂, OH, hidroxialquilo (C₁₋₆), N(R²⁷R²⁸), SO₃H o un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heterociclilo, fenilo y naftilo,

5 en donde el resto opcionalmente sustituido definido por R¹⁹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada suceso, a partir del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆), NH₂, mono o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl y O-Bzl;

R²¹ es O o está ausente;

R²¹ es alquilo (C₁₋₆) o está ausente;

R²² es N, O, C o CH;

R²³ es alquilo (C₁₋₆) o está ausente;

10 R²⁴ es N, CH o C;

R²⁵ es NH, O o está ausente;

R²⁶ es SO₂, CO o CH;

R²⁷ y R²⁸ es cada uno, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆);

15 E es, independientemente para cada suceso, un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₁₂), alqueno (C₂₋₁₂), alquino (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alqueno (C₂₋₆), fenil-alquino (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alqueno (C₂₋₆), naftil-alquino (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alqueno (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquino (C₂₋₆), heterociclil-alquilo (C₁₋₄), heterociclil-alqueno (C₂₋₄), heterociclil-alquino (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, diciticlopropilmetilo, dimetilciclopropilmetilo, 9-fluorenilmetilo y benzhidrido;

20 en donde el resto opcionalmente sustituido definido por E está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, Bzl, O-Bzl, NO₂, CN, COOH y SH;

X⁰ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰ o CN;

25 X¹ es H, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), indolilo, imidazolilo, 1-naftilo, 3-piridilo, bencilo opcionalmente sustituido en el anillo, o un resto que corresponde al grupo de la cadena lateral de Arg, Leu, Gln, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys o His;

en donde dicho bencilo opcionalmente sustituido en el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi (C₁₋₆), mono o di-alquil (C₁₋₆)amino, alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alquino (C₂₋₄) y NR⁹R¹⁰;

30 X² y X³ es cada uno, independientemente, H, halógeno, OH, =O, =S, alquilo (C₁₋₁₂), alqueno (C₂₋₁₂), alquino (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alqueno (C₂₋₆), fenil-alquino (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alqueno (C₂₋₆), naftil-alquino (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alqueno (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquino (C₂₋₆), heterociclil-alquilo (C₁₋₄), heterociclil-alqueno (C₂₋₄), heterociclil-alquino (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, diciticlopropilmetilo o dimetilciclopropilmetilo;

35 X⁴ es H, OH o NH₂; y

X⁵ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl o O-Bzl;

con tal que:

al menos seis residuos de aminoácido estén presentes;

40 cuando AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa o Tmpa, y AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa o Tmpa, entonces AA³ y AA⁶ están conectados por un enlace disulfuro; cuando AA¹ o AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste en Mac o Macab, entonces AA⁸ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Maa y Maaab, y cuando AA⁸ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Maa y Maaab, entonces AA¹ o AA³ es un isómero D o L de Mac o de Macab, y AA¹ o AA³ está conectado por un enlace disulfuro con AA⁸; AA² puede ser un D- o L-Hca solo cuando AA¹ está ausente;

45 cuando uno de R¹ o R² es E(O)₂S-, E(O)C-, EOO- o R¹³, el otro es H; cuando R⁵ está ausente, entonces uno de R¹ o R² está también ausente, y el aminoácido N terminal y el aminoácido C terminal forman juntos un enlace amida; cuando uno de X² o X³ es C=O o C=S, el otro está ausente; y

dicho compuesto de fórmula (I) no es de la fórmula:

D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

Ac-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

L-4-NO₂-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

5 Ac-L-4-NO₂-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

Hca-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

D-Dip-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-Phe(4-O-Bzl)-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal-NH₂; o

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Val-Tyr-NH₂.

10 En otro aspecto, esta invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende uno o más de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En aún otro aspecto, la presente invención se dirige a un método de obtención de un efecto agonista a partir de uno o más de un receptor del subtipo somatostatina y/o neuromedina B en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, a dicho sujeto.

15 En aún otro aspecto, la presente invención se dirige a un método de obtención de un efecto antagonista a partir de uno o más de un receptor del subtipo somatostatina y/o neuromedina B en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, a dicho sujeto.

20 En un aspecto adicional, la presente invención se dirige a un método de unión de uno o más de un receptor del subtipo somatostatina y/o neuromedina B en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de fórmula (I), como se describe anteriormente, a dicho sujeto.

En un aspecto aún adicional, la presente invención se dirige al uso de uno o más compuestos según la fórmula I para unir al receptor de neuromedina B o a uno o más de los receptores de somatostatina, como cuando se lleva a cabo un ensayo in vitro o in vivo.

Descripción detallada de la invención

25 Uno de los expertos reconocerá que ciertos sustituyentes enumerados en esta invención pueden tener estabilidad química reducida cuando se combinan con otro o con heteroátomos en los compuestos. Dichos compuestos con estabilidad química reducida no se prefieren.

30 En general, los compuestos de fórmula (I) pueden hacerse mediante procesos que incluyen procesos conocidos en las técnicas químicas para la producción de compuestos. Ciertos procesos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran por los esquemas de reacción y ejemplos incluidos en este documento.

En las fórmulas estructurales anteriores y a lo largo de la solicitud actual, los siguientes términos tienen los significados indicados a menos que se afirme expresamente otra cosa:

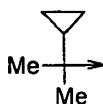
35 El término alquilo se pretende que incluya aquellos grupos alquilo de la longitud designada en configuración tanto lineal como ramificada. Ejemplos de dichos grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y similares. Cuando el término alquilo C₀ se incluye en una definición se pretende que denote un enlace covalente sencillo.

40 El término alcoxi se pretende que incluya aquellos grupos alcoxi de la longitud designada en configuración tanto lineal como ramificada. Ejemplos de dichos grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y similares.

El término halógeno o halo se pretende que incluya los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo y yodo.

El término cicloalquilo se pretende que incluya un grupo mono-cicloalquilo o un grupo bi-cicloalquilo del número de carbonos indicado conocidos por los expertos en la técnica.

El término dimetilciclopropilmetilo se refiere a la estructura

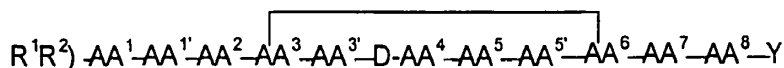


El término arilo se pretende que incluya anillos aromáticos conocidos en la técnica, que puede ser mono-cíclico, bi-cíclico o tri-cíclico, tal como fenilo, naftilo y antracilo.

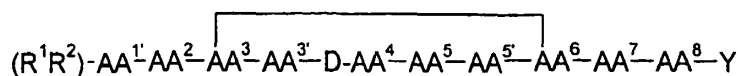
5 El término heterociclo incluye sistemas mono-cíclicos y bi-cíclicos que tienen uno o más heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Los sistemas anulares pueden ser aromáticos, por ejemplo piridina, indol, quinolina, pirimidina, tiofeno (también conocido como tienilo), furano, benzotiofeno, tetrazol, dihidroindol, indazol, N-formilindol, benzimidazol, tiazol y tiadiazol. Los sistemas anulares pueden ser además no aromáticos, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, morfolina y similares.

10 El químico experto reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos enumerados en esta invención definen compuestos que serán menos estables bajo condiciones fisiológicas. Por consiguiente, dichos compuestos se prefieren menos.

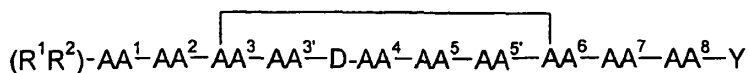
15 Como se define en este documento, ciertos residuos o restos están ausentes alternativamente a partir de ciertos péptidos de la invención. Donde el(los) enlace(s) a dicho(s) residuo(s) o resto(s) se indica(n) por una línea sólida se entiende que cuando el(los) residuo(s) o resto(s) está(n) ausente(s) se forma un enlace entre el(los) residuo(s) o resto(s) N terminal(es) restante(s) y el(los) residuo(s) o resto(s) C terminal(s) restante(s). Donde el(los) enlace(s) a dicho residuo(s) o resto(s) se indica(n) por línea(s) punteada(s) se entiende que cuando el(los) residuo(s) o resto(s) está(n) ausente(s) no se forma un enlace entre el(los) residuo(s) o resto(s) N terminal(es) restante(s) y el(los) residuo(s) o resto(s) C terminal(es) restante(s). Por ejemplo, en la siguiente estructura:



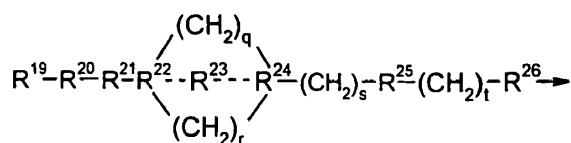
20 la ausencia de AA¹ da por resultado



y la ausencia de AA¹ da por resultado

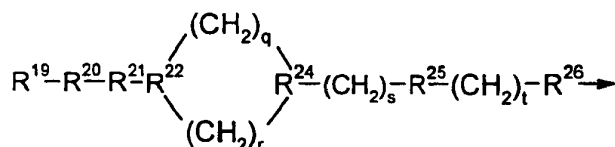


En la siguiente estructura:



25

la ausencia de R²³ da por resultado

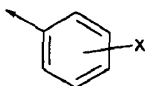


Cuando una estructura química como se usa en este documento tiene una flecha que sale de ella, la flecha indica el punto de unión. Por ejemplo, la estructura

30



es un grupo pentilo. Cuando una línea se dibuja a través de un resto cíclico, la línea indica que el sustituyente puede unirse al resto cíclico en cualquiera de los puntos de unión disponibles. Por ejemplo,

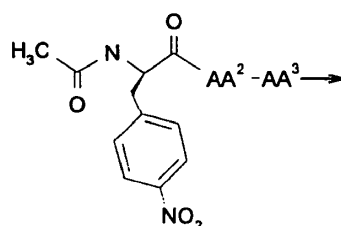


significa que el sustituyente "X" puede estar unido en orto, meta o para al punto de unión. De forma similar, cuando una línea se dibuja a través de un resto bi-cíclico o tri-cíclico, la línea indica que el sustituyente puede estar unido al resto bi-cíclico o tri-cíclico en cualquiera de los puntos de unión disponibles en cualquiera de los anillos.

5 Para todas las fórmulas representadas en este documento el N-término está a la izquierda y el C-término a la derecha de acuerdo con la representación convencional de una cadena de polipéptido.

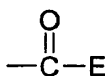
10 El símbolo AA¹, AA² o similares en una secuencia peptídica significa un residuo de aminoácido, es decir, =N-CH(R)-CO- cuando está en el N-término o -NH-CH(R)-CO- cuando no está en el N-término, donde R denota la cadena lateral de ese residuo de aminoácido. Así, R es -CH(CH₃)₂ para Val. Además, cuando el residuo de aminoácido es ópticamente activo, es la configuración de la forma L la que se pretende a menos que la forma D se designe expresamente.

A menos que se indique otra cosa, donde aparece un grupo acetilo en el N-término se entiende que el grupo acetilo está unido al α-nitrógeno más que a la cadena lateral del aminoácido N-terminal. Por ejemplo, la estructura de la secuencia de aminoácidos Ac-4-NO₂-Phe-AA²-AA³- ... es:

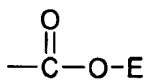


15 Donde aparece el sustituyente Y como, por ejemplo, -OR⁵, en el C-término del péptido, se va a entender que -OR⁵ está unido directamente al carbono carbonilo en sustitución del grupo -OH.

E(O)C- significa

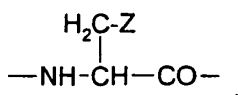


y EOOC- significa

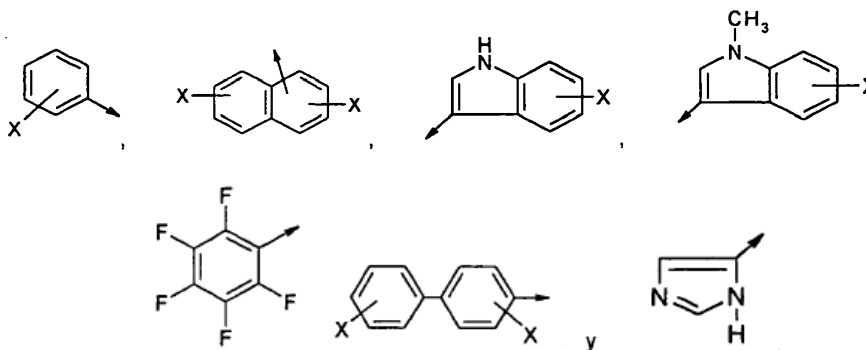


20

Lo que se entiende por "α-aminoácido aromático" es un residuo de aminoácido de la fórmula

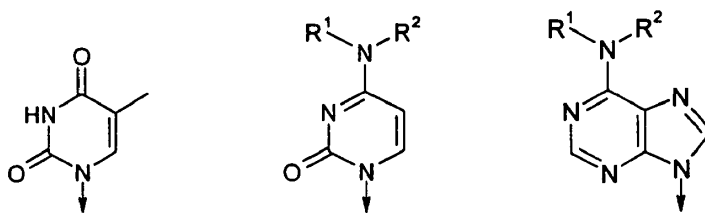


25 donde Z es un resto que contiene un anillo aromático. Ejemplos de Z incluyen, aunque no están limitados a, anillo de benceno o piridina y las siguientes estructuras con o sin uno o más sustituyentes X en el anillo aromático (donde X es, independientemente para cada suceso, halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl o O-Bzl):

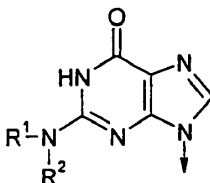


Otros ejemplos de un α-aminoácido aromático de la invención son His sustituidas, tales como MeHis, His (τ-Me) o His (π-Me).

30 Lo que se entiende por base de ácido nucleico es un resto de ácido nucleico opcionalmente sustituido de la fórmula:

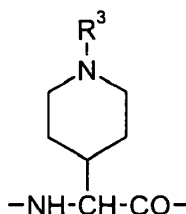


o



donde R^1 y R^2 son como se definen en las reivindicaciones.

- 5 En ciertas realizaciones de la invención, el grupo amino de la cadena lateral de uno o más aminoácidos está opcionalmente mono o di-sustituido con R^3 y R^4 . Por ejemplo, sustituir R^3 en el grupo amino de la cadena lateral de 4-Pip-Gly daría por resultado la siguiente estructura:



- 10 Los compuestos de la actual invención tienen al menos un centro asimétrico. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales en la molécula dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos tales, como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados, mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas de los mismos, estén incluidos en el alcance de la actual invención.

- 15 Los compuestos actuales pueden aislarse generalmente en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como las sales derivadas del uso de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de dichos ácidos son clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, succínico, D-tartárico, L-tartárico, malónico, metanosulfónico y similares. Además, ciertos compuestos que contienen una función ácida tales como un carboxi pueden aislarse en forma de su sal inorgánica en la que el contraión puede seleccionarse a partir de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, además de bases orgánicas.

- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables se forman tomando aproximadamente 1 equivalente de un compuesto de fórmula (I) y poniéndolo en contacto con aproximadamente 1 equivalente del ácido correspondiente apropiado de la sal que se desea. La fabricación y el aislamiento de la sal resultante es bien conocido por los expertos en la técnica.

- 25 Los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, inyección intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas de dosificación apropiadas para cada ruta de administración. Por consiguiente, la presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, al menos uno de los compuestos de fórmula (I) en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

- 35 Las formas de dosificación líquida para la administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes farmacéuticamente aceptables, los elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la

técnica, tal como agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones pueden incluir además adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Los preparados según esta invención para la administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas de dosificación pueden contener además adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las
10 composiciones, irradiando las composiciones, o calentando las composiciones. También pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

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

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

Además, un compuesto de esta invención puede administrarse en una composición de liberación sostenida tal como las descritas en las siguientes patentes. Patente de EE.UU. núm. 5.672.659 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y un poliéster. Patente de EE.UU. núm. 5.595.760 enseña
20 composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo en una forma gelificable. Solicitud de EE.UU. núm. 08/929.363 presentada el 9 de septiembre de 1997, enseña composiciones de liberación sostenida poliméricas que comprenden un agente bioactivo y quitosano. La solicitud de EE.UU. núm. 08/740.778 presentada el 1 de noviembre de 1996 enseña composiciones de liberación sostenida que comprenden un agente bioactivo y ciclodextrina. La solicitud de EE.UU. núm. 09/015.394 presentada el 29 de enero de 1998, enseña composiciones de liberación sostenida absorbibles de un agente bioactivo.
25

En general, una dosis eficaz de ingrediente activo en las composiciones de esta invención puede ser variada; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma de dosificación adecuada. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la ruta de administración, y de la duración del tratamiento, todo lo cual está en el ámbito de conocimiento de un experto en la técnica. Generalmente,
30 los niveles de dosificación de entre 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal diario, se administran a seres humanos y otros animales, por ejemplo, mamíferos.

Un intervalo de dosificación preferido es 0,01 a 10,0 mg/kg de peso corporal diario, que puede administrarse como una sola dosis o dividirse en múltiples dosis, o proporcionarse para administración continua.

35 Los compuestos de la actual invención pueden ser y se evaluaron por su capacidad para unirse a un receptor de subtipo de somatostatina según los siguientes ensayos.

La afinidad de un compuesto por los receptores de subtipo 1 a 5 de somatostatina humana (ss_{t1} , ss_{t2} , ss_{t3} , ss_{t4} y ss_{t5} , respectivamente) se determina midiendo la inhibición de [125 I-Tyr 11]SRIF-14 que se une a células CHO-K1 transfectadas con el subtipo del receptor ss_{t1} .

40 El gen del receptor ss_{t1} humano se clonó como un fragmento genómico. Un segmento *Pst*I-*Xmn*I de 1,5 Kb que contenía 100 pb de la región 5'-no traducida, 1,17 Kb de la región de codificación total, y 230 pb de la región 3'-no traducida, se modificó por la adición de la unión Bg11I. El fragmento de ADN resultante se subclonó en el sitio *Bam*HI de un pCMV-81 para producir el plásmido de expresión de mamíferos (proporcionado por Dr. Graeme Bell, Universidad de Chicago, Chicago, IL.). Una línea celular clonal que expresa de forma estable el receptor ss_{t1} se obtuvo por transfección en células CHO-K1 (Colección de Cultivo Tipo Americano, Manassas, VA) ("ATCC") usando
45 el método de co-precipitación de fosfato de calcio. El plásmido pRSV-neo (ATCC) se incluyó como un marcador seleccionable. Las líneas celulares clonales se seleccionaron en medio RPMI 1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) que contenía 0,5 mg/ml de geneticina (Gibco BRL, Grand Island, NY), se clonaron en anillo y se expandieron en el cultivo.

50 El gen receptor de somatostatina ss_{t2} humano, aislado como un fragmento de ADN genómico *Bam*HI-*Hind*III de 1,7 Kb y subclonado en el vector plásmido pGEM3Z (Promega), se proporcionó amablemente por el Dr. G. Bell (Universidad de Chicago, Chicago, IL.). El vector de expresión de células de mamífero se construye insertando el fragmento *Bam*H1-*Hind*II de 1,7 Kb en sitios de endonucleasa de restricción compatibles en el plásmido pCMV5. Una línea celular clonal se obtiene por transfección en células CHO-K1 usando el método de co-precipitación de fosfato de calcio. El plásmido pRSV-neo se incluye como un marcador seleccionable.

55 El ss_{t3} humano se aisló a fragmento genómico, y la secuencia de codificación completa se contuvo en un fragmento *Bam*HI/*Hind*III de 2,4 Kb. El plásmido de expresión de mamíferos, pCMV-h3 se construyó insertando el fragmento *Nco*I-*Hind*III de 2,0 Kb en el sitio *Eco*R1 del vector pCMV después de la modificación de los extremos y la adición de

las uniones EcoR1. Una línea celular clonal que expresa de forma estable el receptor sst_3 se obtuvo por transfección en células CHO-K1 (ATCC) usando el método de co-precipitación de fosfato de calcio. El plásmido pRSV-neo (ATCC) se incluyó como un marcador seleccionable. Se seleccionaron las líneas celulares clonales en medio RPMI 1640 que contenía 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), se clonaron en anillo y se expandieron en el cultivo.

5 El plásmido de expresión del receptor sst_4 humano, pCMV-HX fue proporcionado por el Dr. Graeme Bell (Universidad de Chicago, Chicago, IL.). El vector contiene el fragmento genómico *NheI-NheI* de 1,4 Kb que codifica el sst_4 humano, 456 pb de la región 5'-no traducida y 200 pb de la región 3'-no traducida, se clonó en los sitios *XbaI/EcoR1* de PCMV-HX. Una línea celular clonal que expresa de forma estable el receptor sst_4 se obtuvo por transfección en células CHO-K1 (ATCC) usando el método de co-precipitación de fosfato de calcio. El plásmido pRSV-neo (ATCC) se incluyó como un marcador seleccionable. Se seleccionaron las líneas celulares clonales en medio RPMI 1640 que contenía 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), se clonaron en anillo y se expandieron en el cultivo.

15 El gen sst_5 humano se obtuvo por PCR usando un clon genómico λ como un molde, y fue proporcionado amablemente por Dr. Graeme Bell (Universidad de Chicago, Chicago, IL). El fragmento PCR de 1,2 Kb resultante contenía 21 pares de bases de la región 5'-no traducida, la región de codificación entera y 55 pb de la región 3'-no traducida. El clon se insertó en el sitio EcoR1 del plásmido pBSSK(+). La inserción se recuperó como un fragmento *HindIII-XbaI* de 1,2 Kb para el subclonado en el vector de expresión pCVM5 de mamíferos. Una línea celular clonal que expresa de forma estable el receptor SST₅ se obtuvo por transfección en células CHO-K1 (ATCC) usando el método de co-precipitación de fosfato de calcio. El plásmido pRSV-neo (ATCC) se incluyó como un marcador seleccionable. Se seleccionaron las líneas celulares clonales en medio RPMI 1640 que contenía 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), se clonaron en anillo y se expandieron en el cultivo.

25 Las células CHO-K1 que expresan de forma estable uno de los receptores sst humanos se hacen crecer en RPMI 1640 que contiene 10% de suero de ternera fetal y 0,4 mg/ml de geneticina. Las células se recogen con EDTA 0,5 mM y se centrifugan a 500g durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 4°C. La bolita se suspende de nuevo en hidrocloreto de Tris[hidroximetil]aminometano 50 mM, pH = 7,4 a 25°C, ("tampón Tris"), y se centrifuga dos veces a 500g durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 4°C. Las células se lisan por sonicación y se centrifugan a 39.000g durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4°C. La bolita se suspende de nuevo en el mismo tampón y se centrifuga a 50.000g durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4°C y las membranas en la bolita resultante se almacenan a - 80°C.

30 Los experimentos de inhibición competitiva de unión a [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 se llevan a cabo en duplicado en platos de 96 pocillos de polipropileno. Las membranas celulares (10 μ g de proteína/pocillo) se incuban con [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 (Dr. Tom Davis, Univ. de Arizona, Tuscon, AZ) (0,05 nM) durante aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 37°C en HEPES 50 mM, BSA al 0,2% , MgCl₂ 2,5 mM.

35 La unión a partir de [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 libre se separa por filtración inmediata a través de plato de filtro de fibra de vidrio GF/C (Unifilter, Packard, Meriden, CT) empapado previamente con polietilenimina (P.E.I.) al 0,3%, usando el cosechador celular Filtermate 196 (Packard). Los filtros se lavan con Tris-HCl 50 mM a aproximadamente 0-4°C durante aproximadamente 4 segundos y se ensayan para radioactividad usando Packard Top Count.

40 Se obtiene la unión específica sustrayendo la unión no específica (determinada en presencia de SRIF-14 0,1 μ M) de la unión total. Los datos de unión se analizan por análisis de regresión no lineal asistida por ordenador (Data Analysis Toolbox, v.1.0, Molecular Design Limited, San Leandro, CA) y se determinan los valores de la constante de inhibición (K_i).

Si un compuesto de la actual invención es un agonista o antagonista STT de somatostatina se determina mediante el siguiente ensayo.

Ensayo Funcional: Inhibición de la Producción Intracelular de cAMP

45 Las células CHO-K1 que expresan receptores de subtipo de somatostatina humana (SRIF-14) se siembran en multiplacas de cultivo de tejido de 24 pocillos en medio RPMI 1640 con suero de ternera fetal (FCS) al 10%. El medio se cambia el día antes del experimento.

50 Las células a 10⁵ células/pocillo se lavan 2 veces con 0,5 ml de medio RPMI 1640. Se añade medio RPMI 1640 fresco con BSA al 0,2% y suplementado con 3-isobutil-1-metilxantina ("IBMX") 0,5 mM, y las células se incuban durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 37°C. La producción de AMP cíclico se estimula por la adición de forskolina 1mM ("FSK") (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) durante aproximadamente 15-30 minutos a aproximadamente 37°C.

El efecto agonista de un compuesto se mide por la adición simultánea de FSK (1 μ M), SRIF-14 (Bachem, Torrence, CA), (10⁻¹² M a 10⁻⁶ M) y un compuesto de ensayo (10⁻¹⁰ M a 10⁻⁵ M). El efecto antagonista de un compuesto se mide por la adición simultánea de FSK (1 μ M), SRIF-14 (1 a 10 nM) y un compuesto de ensayo (10⁻¹⁰ M a 10⁻⁵ M).

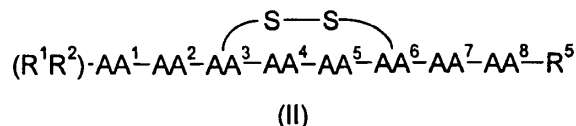
55 El medio de reacción se elimina y se añaden 200 ml de HCl 0,1 N. Se mide el cAMP usando el método de radioinmunoensayo (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear, Boston).

Los compuestos de la actual invención pueden ser y se evaluaron por su capacidad para unirse a un receptor de neuromedina B según el siguiente ensayo.

5 Cultivo Celular: Las células 3T3 Balb, que expresan el receptor NMB de rata, se obtuvieron del Dr. R.T. Jensen (Institutos Nacionales de la Salud, Bethesda, MD), y se cultivaron en medio de Eagle modificado con Dulbecco ("DMEM") que contenía 10% de suero de ternera fetal, 0,5 mg/ml de G418 (Gibco). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂/95% de aire.

10 Unión de Radioligando: Se prepararon membranas para estudios de unión de radioligandos por homogeneización de las células en 20 ml de hielo-Tris-HCl 50 mM frío con un Brinkman Polytron (Westbury, NY) (nivel 6, 15 seg). Los homogeneizados se lavaron dos veces por centrifugado (39.000g /10 minutos), y las bolitas finales se suspendieron de nuevo en Tris-HCl 50 mM que contenía MgCl₂ 5,0 mM, y BSA al 0,1%. Para el ensayo, se incubaron alícuotas (0,4 ml) con [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesina 0,05 nM (2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA), con o sin 0,05 ml de péptidos de ensayo competidores no marcados. Después de la incubación (30 minutos, 4°C), la [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesina unida se separó de la libre por filtración rápida a través de filtros GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), que se habían empapado previamente en polietilimina al 0,3%. Los filtros se lavaron entonces tres veces con alícuotas de 5 ml de hielo-Tris-HCl 50 mM frío, y la radioactividad unida atrapada en los filtros se contó por espectrometría gamma (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). La unión específica se definió como la [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesina total unida menos la unida en presencia de neuromedina B 1000 nM (Bachem, Torrence, CA).

Una realización del método incluye la etapa de poner en contacto las células con un péptido de Fórmula (II):



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

25 AA¹ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pip, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido, en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆) y NR⁹R¹⁰;

30 AA² está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp, X⁰-Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua y Pyp; AA³ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

35 AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido,

en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

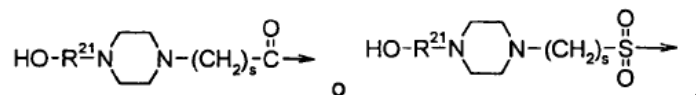
40 AA⁵ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala,

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido está mono o di-sustituido opcionalmente con R³ y R⁴;

AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

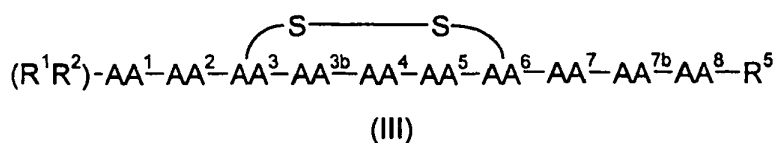
45 AA⁷ está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁰-Phe ;

AA⁸ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido, Maa, Maaab, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe y X⁵-Phe; R¹³ es un resto según la fórmula



- 5 en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4; y
X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl, O-Bzl o CN;
con tal que al menos uno de AA⁷ o AA⁸ esté presente.

Otra realización del método incluye la etapa de poner en contacto las células con un péptido de Fórmula (III):



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde

AA¹ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Hca, His, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, l-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido,

15 en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆) y NR⁹R¹⁰;

20 AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

AA^{3b} es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Arg, Bpa, F₅-Phe, His, Nal, Pal, 4-Pal, Phe, Trp, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁵-Phe;

25 AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

30 AA⁵ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, cis-4-Acha, trans-4-Acha, trans-4-Amcha, hLys, Lys y Orn, y hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala,

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido está opcionalmente mono o di-sustituido con R³ y R⁴;

AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

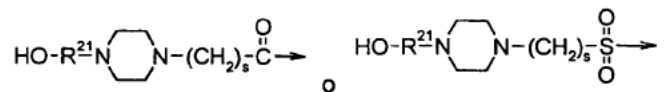
35 AA⁷ está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁰-Phe;

X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, CN, Bzl o O-Bzl;

R¹ y R² es cada uno, independientemente, H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOO-, R¹³, o está ausente;

40 R⁵ es -OR⁶ o -NR⁷R⁸;

R¹³ es un resto de la fórmula



en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4;

con tal que:

5 al menos uno de AA¹ o AA² está presente;

cuando AA¹ es un isómero D o L de Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp o His, AA² no puede ser un isómero D o L de Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp o His;

10

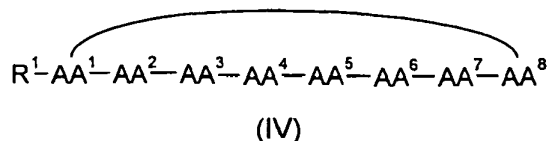
cuando AA⁷ es un isómero D o L de Thr o de Ser, AA⁸ no puede ser un isómero D o L de Thr o de Ser;

al menos uno de AA¹, AA², AA^{3b}, AA⁷, AA^{7b} o AA⁸ es el isómero D o L de R¹¹; y

cuando uno de X² o X³ es =O o =S, el otro está ausente;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aún otra realización del método incluye la etapa de poner en contacto las células con un péptido de Fórmula (IV):



en donde

20 AA¹ está ausente, es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, Hyp, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

25 AA² está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Arg, F₅-Phe, His, Pal, Phe, Trp y X⁰-Phe;

AA³ es el isómero D o L de un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido, en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alquino (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

30 AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha, trans-4-Acha, trans-4-Amcha, 4-Pip-Gly y 4-Pip-Ala,

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está sustituido opcionalmente con R³ y R⁴;

AA⁵ está ausente o es un isómero D o L de R¹¹, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β-Ala, Bpa, Cha, Deg, F₅-Phe, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val o X⁰-Phe;

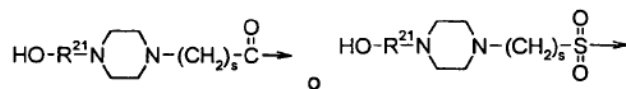
35 AA⁶ está ausente, es el isómero D o L de R¹¹, un α-aminoácido aromático, F₅-Phe, Phe, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl) o X⁰-Phe;

AA⁷ está ausente, es el isómero D o L de R¹¹ o el isómero D o L de un α-aminoácido aromático;

AA⁸ es un isómero D o L de R¹¹;

R¹ es H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOC- o R¹³;

R¹³ es un resto de la fórmula



en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4;

5 X⁰ en la definición de AA² y AA⁵ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl o O-Bzl;

X⁰ en la definición de AA⁶ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl, O-Bzl o NR⁹R¹⁰;

con tal que:

al menos uno de AA¹ o AA² esté presente;

10 cuando AA¹ está ausente, AA² y AA⁸ juntos forman un enlace; y

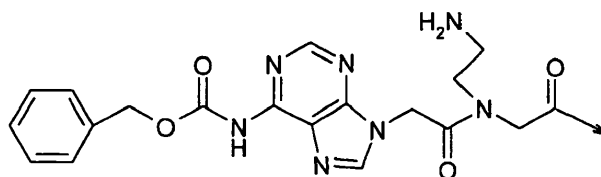
al menos dos de AA⁵, AA⁶ y AA⁷ están presentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Abreviaturas:

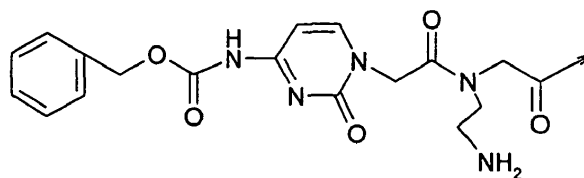
(A(z))aeg (A)aeg donde el grupo amino del resto adenina está protegido con carbobenciloxi, es decir,

15



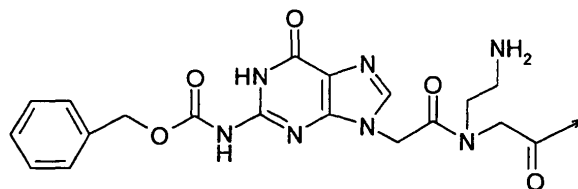
(A)aeg N-(2-aminoetil)-N-(2-adeninil-1-oxo-etil)-glicina

(C(z))aeg (C)aeg donde el grupo amino del resto citosina está protegido con carbobenciloxi, es decir,



(C)aeg N-(2-aminoetil)-N-(2-citosinil-1-oxo-etil)-glicina

20 (G(z))aeg (G)aeg donde el grupo amino del resto guanina está protegido con carbobenciloxi, es decir,



(G)aeg N-(2-aminoetil)-N-(2-guaninil-1-oxo-etil)-glicina

(T)aeg N-(2-aminoetil)-N-(2-timinil-1-oxo-etil)-glicina

A3c Ácido 1-amino-1-ciclopropano-1-carboxílico

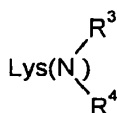
25 A4c Ácido 1-amino-1-ciclobutano-1-carboxílico

A5c Ácido 1-amino-1-ciclopentano-1-carboxílico

A6c Ácido 1-amino-1-ciclohexano-1-carboxílico

	Aaa	2-Aminoantraquinona
	Aac	un ácido aminoalquilcarboxílico de la fórmula $H_2N-(CH_2)_n-COOH$, en donde n es 2 - 6
	Aala	Antrilalanina
	Aba	N-(4-aminobenzoil)- β -alanina
5	Abp	4-amino-1-bencilpiperidina
	Abu	Ácido 2-aminobutírico
	Ac	acetilo, es decir, $CH_3-C(O)-$;
	Ach	trans-1,4-Diaminociclohexano
	4-Acha	3-(4-aminociclohexil)alanina
10	Ads	1-Amino-desoxi-D-sorbitol
	Aeg	Aminoetilglicina
	Agly	Alilglicina
	Ahep	1-Amino-4-(2-hidroxi-etil)-piperazina
	Aib	Ácido 2-Aminoisobutírico
15	Aic	ácido 2-aminoindan-2-carboxílico
	5Aiq	5-Amino-isoquinolina
	Alla	Ácido alantóico
	4-Amcha	3-((4-aminometil)ciclohexil)alanina
	Amp	1-Amino-4-metilpiperazina
20	Apa	ácido 2,3-diaminopropiónico
	Api	1-(3-Aminopropil)imidazol
	Bal	3-Benzotienilalanina
	Bip	4,4'-Bifenilalanina
	BOC	Terciario-butiloxycarbonilo
25	Bpa	3-(4-bifenil)-alanina
	Bzl	el radical bencilo
	Bzop	4-Benzoilfenilalanina
	C4c	Ácido Cinnolin-4-Carboxílico
	Car	Carnosina
30	Cbz	radical carbobenciloxi
	Cha	3-Ciclohexilalanina
	α -Chpa	Ácido alfa-ciclohexilfenilacético
	Cit	citrinina
	Cmp	4-Carboximetilpiperidina
35	Cmpi	4-Carboximetilpiperazina
	Cpa	2-, 3- o 4-clorofenilalanina, a menos que se indique otra cosa
	Dap	Ácido 2, 3-diaminopropiónico

	Dapy	2,6-Diaminopiridina
	DCM	diclorometano
	Deg	Dietilglicina
	D-Ga	D-Glucosamina
5	Dip	3,3-Difenilalanina
	DiPa	Ácido 3,5-diyodo-4-piridona-1-acético
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	Edp	4,4'-Etilendipiperidina
10	Edt	4,4'-Etilendi-m-toluidina
	F ₅ -Phe	3-(Pentafluorofenil)-alanina
	Fala	2-Furilalanina
	Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
	Fpp	1-(4-Fluorofenil)-piperazina
15	Gaba	Ácido 4-aminobutírico
	Gba	Ácido 4-guanidinobenzoico
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hca	Ácido hidrocinnámico (Ácido 3-fenilpropiónico)
20	hCys	homocisteína
	Hep	1-(2-Hidroxietil)-piperazina
	hLys	homolisina
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	Htic	Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-hidroxi-3-carboxílico
25	Htqa	Ácido 4-hidroxi-7-trifluorometil-3-quinolin-carboxílico
	Hyd	Hidralazina
	Hyp	4-Hidroxi prolina
	laa	N- (3-Indolilacetil)-L-alanina
	lia	Ácido 2-imino-1-imidazolidin-acético
30	Ina	N- (3-Indolilacetil)-L-fenilalanina
	Inc	Ácido indolin-2-carboxílico
	Inic	Ácido isonicotínico
	Inip	Ácido isonipecótico
	Ipa	Ácido 3-indol-propiónico
35	1-lqc	Ácido 1-isoquinolincarboxílico
	3-lqc	Ácido 3-isoquinolincarboxílico
	5-lqs	Ácido 5-isoquinolin-sulfónico



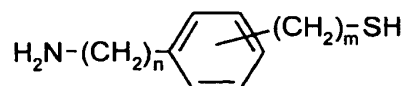
Lys con su grupo amino ϵ sustituido con R^3 y R^4

Lys(diEt) Lys con su grupo amino ϵ disustituido por dos grupos etilo

Lys(iPr) Lys con su grupo amino ϵ monosustituido por un grupo isopropilo

5 Maa una mercaptoalquilamina de la fórmula $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, en donde n es 2-6;

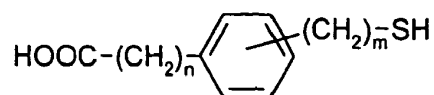
Maaab un o-, m- o p-(mercaptoalquil)(aminoalquil)benceno de la fórmula



en donde m y n es cada uno, independientemente, 0, 1 o 2.

Mac un ácido mercaptoalquilcarboxílico de la fórmula $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, en donde n es 2 - 6;

10 Macab un o-, m- o p-(mercaptoalquil)(carboxialquil)benceno de la fórmula



en donde m y n es cada uno, independientemente, 0, 1 o 2.

MBHA 4-metilbenzhdrilamina

Me-Trp Trp con su nitrógeno indolilo sustituido con metilo

15 Mim Mimosina

Mnf Ácido 5-(4-metil-2-nitrofenil)-2-furoico

Mpip 1-Metilpiperazina

4-Mqc Ácido 4-metoxi-2-quinolincarboxílico

Nal 3-(2-naftil)-alanina, a menos que se indique otra cosa

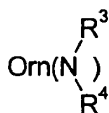
20 Nip Ácido nipecótico

Nle norleucina

Nua Ácido nicotínurico

O-Bzl el radical benciloxi

Orn ornitina



25 Orn con su grupo amino sustituido con R^3 y R^4

Pal 3-(3-Piridil)-alanina, a menos que se indique otra cosa

2-Pala 2-Piridilalanina

3-Pala 3-Piridilalanina

30 4-Pala 4-Piridilalanina

	Pap	4'-Piperazinoacetofenona
	Pen	penicilamina
	Pgly	Propargilglicina
	Phg	fenilglicina
5	Pip	Ácido pipecolínico
	4-Pip-Ala	3-(4-piperidil)alanina
	4-Pip-Gly	(4-piperidil)glicina
	Pnf	para-Nitro-fenilalanina (es decir, 4-Nitro-fenilalanina)
	Ppc	Ácido 4-fenilpiperidin-4-carboxílico
10	Pyp	Ácido 3-piridinpropiónico
	Sala	Estirilalanina
	Sar	sarcosina (es decir, N-metilglicina)
	Thi	Tiaproline
	2-Thia	2-Tienilalanina
15	3-Thia	3-Tienilalanina
	Thn	Ácido 1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-naftóico
	Thnc	Ácido 1,2,3,4-tetrahidronorbarman-3-carboxílico
	Thza	4-Tiazolilalanina
	Tic	Ácido 1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolincarboxílico
20	Tmpa	3-(p-tiometilfenil)-alanina
	Tpa	3-(p-tiofenil)-alanina
	Tpr	Tioproline
	Tra	Ácido tranexámico
	TrPa	Triptamina
25	X-Phe	fenilalanina con p-, o- o m-sustituyentes X en su anillo de benceno, por ejemplo, 3-(4-clorofenil)-alanina
	z	carbobenciloxi

La administración de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto cubierto por la fórmula (I) en un paciente cuyo trastorno surge de la actividad bioquímica inducida por NMB o somatostatina está también dentro de la presente invención. En otras palabras, los péptidos pueden proporcionarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido, o complejos metálicos, por ejemplo, con zinc, hierro o similares. Ejemplos ilustrativos de sales de adición de ácido son aquellas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, láctico, pamoico, maleico, cítrico, málico, ascórbico, succínico, benzoico, palmítico, subérico, salicílico, tártrico, metanosulfónico o toluensulfónico, aquellos con ácidos poliméricos tales como ácido tánico o carboximetilcelulosa, y aquellos con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas, y también a partir de las reivindicaciones. Se cree que un experto en la técnica puede, en base a la descripción de este documento, utilizar la actual invención en su extensión más amplia. Las siguientes realizaciones específicas se van a construir por tanto, como meramente ilustrativas y no limitantes del resto de la descripción en cualquier otro modo.

Descripción de las realizaciones preferidas

En una realización preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula II, en donde

- AA¹ está ausente, es Ac-D-Phe, o el isómero D o L de R¹¹, Pip, Pro o Ser, o de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Dip, Nal, Pal y Phe;
- AA² es Aic, Pal, Phe, F₅-Phe, 4-NO₂-Phe, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o está ausente;
- AA³ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pen, Cys, hCys y Tmpa;
- 5 AA⁴ es el isómero D o L de Trp o de His;
- AA⁵ es Lys, hLys, N-Me-Lys, Orn, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;
- AA⁶ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen y Tmpa;
- AA⁷ es A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-alma, Gaba, Nle, F₅-Phe, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val o está ausente; y
- 10 AA⁸ es R¹¹, Nal, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl) o está ausente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según lo inmediatamente anterior, en donde
- 15 AA¹ está ausente o es el isómero D o L de R¹¹, Pip o Pro, o de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Dip, Nal, Pal, Phe y Ac-Phe;
- AA² es Tyr, Pal, Phe, 4-NO₂-Phe, Trp o está ausente;
- AA³ es un isómero D o L de Cys o Pen;
- AA⁴ es D-Trp;
- AA⁵ es Lys, Orn o cis-4-Acha;
- 20 AA⁶ es un isómero D o L de Cys o Pen;
- AA⁷ es A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, Phe, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val o está ausente; y
- AA⁸ es R¹¹, Thr, Tyr, Nal o está ausente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula III, en donde
- 25 AA¹ es R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser, Ser(Bzl), Trp, Tyr o un isómero D o L de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe y Ac-4-NO₂-Phe;
- AA² es Pal, Phe, F₅-Phe, Tyr o está ausente;
- AA³ es un isómero D o L de Cys, hCys, Pen o Tmpa;
- AA^{3b} es Pal, 4-Pal, His, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl), Phe o R¹¹;
- 30 AA⁴ es un isómero D o L de Trp o His;
- AA⁵ es Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;
- AA⁶ es un isómero D o L de Cys, hCys, Pen o Tmpa;
- AA⁷ es R¹¹, A4c, A5c, Abu, β-Ala, Gaba, Phe, F₅-Phe, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl) o está ausente;
- AA^{7b} es R¹¹, Nal, F₅-Phe, X⁰-Phe o está ausente, en donde X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl o O-Bzl; y
- 35 AA⁸ es R¹¹, Nal, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o está ausente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según lo inmediatamente anterior, en donde
- 40 AA' es R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser(Bzl) o un isómero D o L de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe y Ac-4-NO₂-Phe;

- AA² es Pal, Tyr o está ausente;
- AA³ es un isómero D o L de Cys o Pen;
- AA^{3b} es R¹¹, Pal, 4-Pal, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o Phe, en donde R" es (T)aeg; AA⁴ es D-Trp;
- AA⁵ es Lys, N-Me-Lys, Orn o cis-4-Acha;
- 5 AA⁶ es un isómero D o L de Cys o Pen;
- AA⁷ es R¹¹, A5c, Abu, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), Gaba o está ausente;
- AA^{7b} es Nal, X⁰-Phe o está ausente; y
- AA⁸ es Tyr o está ausente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En aún otra realización preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula IV, en donde
- AA¹ es Aic, Hyp, Cpa, D-Cpa, Nal, Pal, Phe, Pro, R¹¹, Tyr o está ausente;
- AA² es Phe, Trp, F₅-Phe, His, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o R¹¹;
- AA³ es un isómero D de Trp, His o Pal;
- AA⁴ es Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;
- 15 AA⁵ es Pal, Phe(4-O-Bzl), Thr(Bzl), Thr, Sar, Gaba, β-Ala, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic o está ausente;
- AA⁶ es Thr, Tyr, Ser, F₅-Phe, Cpa, Nal o D- o L-Phe;
- AA⁷ es Nal, Pal o está ausente; y
- AA⁸ es R¹¹;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 En aún otra realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según lo inmediatamente anterior, en donde
- AA¹ es Cpa, Nal, Pal, Phe, Tyr o está ausente;
- AA² es Phe, Tyr, Trp o R¹¹;
- AA³ es D-Trp;
- 25 AA⁴ es Lys, N-Me-Lys o cis-4-Acha;
- AA⁵ es Pal, Phe(4-O-Bzl), Aic, Gaba, A5c o está ausente;
- AA⁶ es Thr, Nal o D- o L-Phe;
- AA⁷ está ausente; y
- AA⁸ es R¹¹;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En aún todavía otra realización preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula II, en donde R¹ y R⁵ están ausentes y el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal forman juntos un enlace amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En aún todavía otra realización preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula III, en donde R¹ y R⁵ están ausentes y el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal forman juntos un enlace amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula II, en donde dicho compuesto es de la fórmula:
- Ac-D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

- Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- D-Dip-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- 5 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- ciclo(D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr);
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
- 10 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo (D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
- (G(z))aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-B-Ala-Nal-NH₂;
- 15 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂; o
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula II, en donde dicho
- 20 compuesto es de la fórmula:
- Phe-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
- Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
- Ac-D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
- Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- 25 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
- Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
- 30 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo (D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
- (G(z))aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- D-Cpa-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- 35 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Cpa-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;

- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 5 (T)aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 10 Pro-Phe-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aeg-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH₂;
 (C)aeg-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe-NH₂;
 15 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH₂;
 Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH₂;
 20 Pip-Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba-NH₂; o
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En aún otra realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula III, en donde dicho compuesto es de la fórmula:
- 25 Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 30 D-4-NO₂-Phe-Pal-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 35 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

- Pro-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 5 (A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 10 (T)aeg-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
 15 D-Cpa-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 20 (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 25 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 30 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Mnf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pyp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 35 c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;

(C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En aún todavía otra realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula III, en donde dicho compuesto es de la fórmula:

Hca-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

Ac-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

Ac-D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

Ac-D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

10 D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

15 Ac-D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-Pal-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;

20 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

D-Nal-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

Pro-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

25 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;

Ser(Bzl)-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(C)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

Aic-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

30 (C(z))aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(A(z))aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(G)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

35 (T)aeg-ciclo(D-Cys-4-Pai-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;

5 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;

D-Cpa-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH₂;

Ac-(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;

10 D-Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;

(A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; o

(C)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En aún otra realización más preferida la invención pone de relieve un compuesto según la Fórmula IV, en donde dicho compuesto es de la fórmula:

ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T)aeg);

ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe -(T)aeg); o

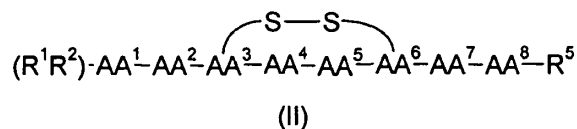
ciclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(T)aeg);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

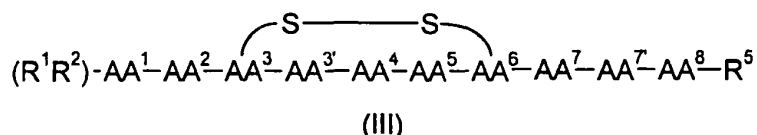
20 Preparación de péptidos

Los péptidos se sintetizaron en resina Rink Amide MBHA, (resina 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucil-MBHA), usando un protocolo estándar en fase sólida de química de FMOC y se escindieron con una mezcla de TFA/Fenol/H₂O/triisopropilsilano (83 ml/5 g/10 ml/2 ml). Los péptidos se ciclaron en CH₃CN/H₂O (5 ml/5 ml) usando resina EKATHIOX™ (EKAGEN Corporation, San Carlos, CA) y se purificaron en sílice C₁₈ (Rainin Instruments Co., Woburn, MA, ahora Varian Analytical, Walnut Creek, CA), usando tampones de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1%. La homogeneidad se evaluó por HPLC analítico y espectrometría de masas y se determinó que era >95% para cada péptido.

Los péptidos que tienen estructura general



30 o



esto es, que tienen un esqueleto cíclico de tetra o pentapeptilo, se sintetizaron en resina Rink Amide MBHA, (resina 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamidonor-leucil-MBHA), seguido por un protocolo estándar en fase sólida de química de Fmoc hasta que se montó el péptido deseado. La ruptura/desprotección final se alcanzó mediante el tratamiento del péptido-resina con un combinado de TFA/Fenol/H₂O/Triisopropilsilano (83:5:10:2 mUg/mUmL).

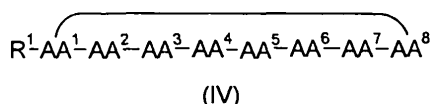
35

La ciclación (formación de enlace S-S) se alcanzó disolviendo el péptido lineal en una mezcla al 50% de CH₃CN/H₂O, excepto donde se indica otra cosa, seguido por la adición de 2,5 eq. de resina EKATHIOX después agitación toda la noche.

- 5 Los péptidos se purificaron en columna de sílice C₁₈ usando tampón de acetonitrilo/TFA al 0,1%. La homogeneidad se evaluó por HPLC analítico y espectrometría MAS y se determinó que era >95% para cada péptido excepto donde se indicó otra cosa.

Los péptidos que tienen una función carboxilica en su C-terminal se sintetizaron en resina de Wang (resina de Alcohol p-Benciloxibencílico), se rompió de la resina y se desprotegió mediante un combinado B (TFA:Fenol:H₂O:Triisopropilsilano en la relación 88:5:5:2).

- 10 Los péptidos cíclicos Cabeza-a-Cola que tienen una estructura general de



se sintetizaron primero como un péptido lineal totalmente protegido en resina de cloruro de 2-clorotritilo.

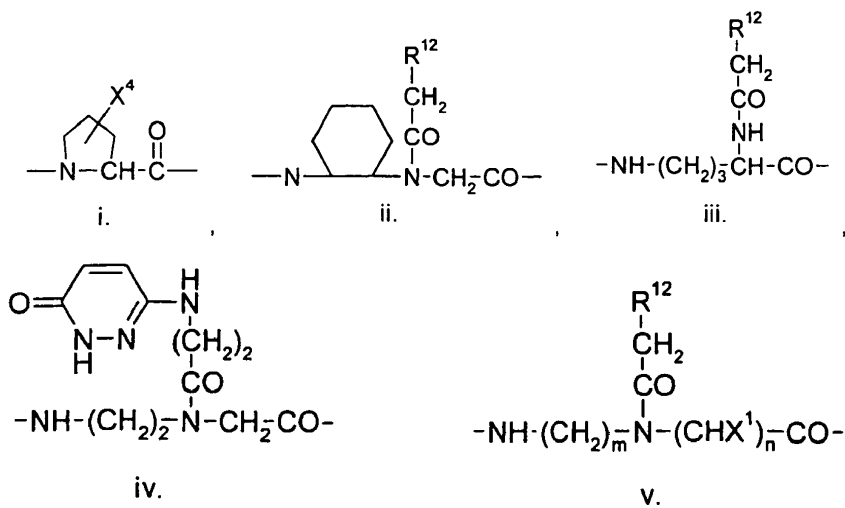
- 15 La primera desprotección Fmoc se llevó a cabo usando piperidina al 5% en DMF/DCM (1:1) durante aproximadamente 10 minutos seguido por piperidina al 25% en DMF durante aproximadamente 15 minutos. Todas las desprotecciones posteriores se llevaron a cabo usando un protocolo estándar en fase sólida de química de Fmoc.

Los péptidos lineales protegidos se obtuvieron por tratamiento de la resina con ácido acético/TFE/DCM (1:1:8 en vol.) durante aproximadamente 60 minutos a temperatura ambiente.

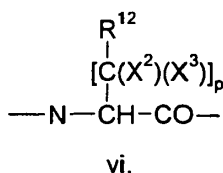
- 20 La ciclación Cabeza-a-cola se alcanzó usando HATU/HOAT/DIPEA como el reactivo de acoplamiento/ciclación. El péptido cíclico totalmente protegido se trató con un combinado de TFA/Fenol/H₂O/Triisopropilsilano (83:5:10:2 mL/g/mL/mL) durante aproximadamente 2 1/2 horas para alcanzar la desprotección final.

Los péptidos se purificaron en columna de sílice C₁₈ usando tampón de acetonitrilo/TFA al 0,1% como eluyente. La homogeneidad se evaluó por HPLC analítico y espectrometría MAS y se determinó que era puro a >97% para cada péptido.

- 25 Como se anota anteriormente, ciertos compuestos de la invención incorporan uno o más del resto de aminoácido R¹¹, que tiene la estructura



o



30

en donde R^{12} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , m , n y p es cada uno como se define en las reivindicaciones. Será evidente para un experto en la técnica de la síntesis química que los diversos aminoácidos R^{11} pueden sintetizarse fácilmente usando materiales de partida apropiados y procedimientos de síntesis conocidos. Ejemplos de procedimientos pertinentes pueden encontrarse en las siguientes publicaciones, incorporadas aquí por referencia: aminoethylglycine: 5 Tetrahedron, vol. 51, pp. 6179 (1995); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol 5, Núm. 11, p.1159 (1995); Tetrahedron, vol. 53, núm. 43, p. 14671 (1997); Nucleosides, Nucleotides, vol. 16 (10 & 11), p. 1893 (1997); α,α -dialkylated amino acid with nucleobase side chain, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vo. 92, p. 12013 (1995); aminocyclohexylglycine, Chem. Eur. J. vol. 3. Núm. 6, p. 912 (1997); σ -N-Boc- α -N-(thymine-1-ylacetyl)ornithine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, núm. 7, p. 793 (1996); substituted proline, J. Chem. Soc. Perkin. 10 Trans., vol 1, pp. 539, 547, 555 (1997); N-(aminomethyl)- β -alanine, Tetrahedron Lett., vol. 36, Núm. 38, p. 6941 (1995); substituted ornithine, Nucleosides & Nucleotides, vol 17 (1-3), pp. 219, 339 (1998); structure vi., Tetrahedron Lett., Vol. 36, núm. 10, p. 1713 (1995); Tetrahedron Lett, Vol. 38, núm. 48, p. 8363 (1997); structure v., Tetrahedron Lett., Vol 39, p. 4707 (1998); compound iv., J. Amer. Chem. Soc., vol. 119, p. 11116 (1997); aminoproline, Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett., vol. 7, núm. 6, p. 681 (1997); chiral polynucleic acid, Tetrahedron Lett., vol. 35, núm. 29, 15 p. 5173 (1994); Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett., vol. 4, núm. 8, p. 1077 (1994).

Debajo está una descripción detallada respecto a la síntesis del Análogo núm. 1. Otros péptidos de la invención pueden prepararse haciendo las modificaciones apropiadas, con la capacidad de algún experto en la técnica de la síntesis de péptidos.

Etapa 1: Preparación de resina Fmoc-Nal-O-terc-Butil-Tyr-S-tritil-D-Cys-N-in-t-Boc-D-Trp-N- ϵ -t-Boc-Lys-S-tritil-D-Cys-Abu-Nal-4-(2',4'-Dimetoxifenilaminometil)-fenoxiacetamido-norluacil-4-metilbenzidrilamina.

La resina Rink amide MBHA (Novabiochem, Inc., San Diego, CA), 1 g, (0,53 mmoles), se colocó en el recipiente de reacción núm. 1 (RV-1) de un sintetizador de péptidos Modelo 90, (Advanced ChemTech, Louisville, KY). El sintetizador de péptidos se programó para llevar a cabo el siguiente ciclo de reacción:

a. Dimetilformamida;

25 b. piperidina al 25% en dimetilformamida (2 veces durante 15 minutos cada una, con 1 vez de lavado con DMF entre medias);

c. lavados con DMF (3x10 mL, 1 minuto cada uno);

La resina se agitó con Fmoc-Nal (2,12 mmoles), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBUT) (2,01 mmoles), y diisopropiletilamino (4,24 mmoles) en dimetilformamida durante 30 aproximadamente 1½ horas y la resina resultante de aminoácidos se cicló después a través de las etapas (a) a (c) en el programa de lavado anterior. La resina Nal se acopló con Fmoc-Abu, después se cicló como se describe anteriormente. Se secó al vacío.

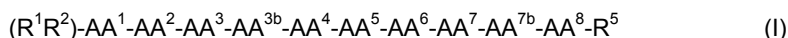
Los siguientes aminoácidos (1,4 mmoles) se acoplaron sucesivamente a la resina de péptido (0,35 mmoles), por el mismo procedimiento: Fmoc-S-Tritil-D-Cys, Fmoc-N- ϵ -t-Boc-Lys, Fmoc-N-in-t-Boc-D-Trp. La resina de péptido, 35 después de secar al vacío, se cortó y una parte se acopló con Fmoc-S-Tritil-D-Cys, Fmoc-O-t-butyl-Tyr. La parte acoplada se cortó de nuevo y una parte se acopló con Fmoc-Nal. Después de lavar con DMF (3 x 10 mL, 1 minuto cada uno) y secar al vacío, la resina completa pesaba 0,242 g.

Etapa 2: Preparación de H-Nal-Tyr-D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys-Abu-Nal-NH₂

La resina de péptido obtenida de la Etapa 1 (0,24 g, 0,087 mmoles) se mezcló con una disolución recientemente preparada de TFA (8,8 mL), fenol (0,5 g), H₂O (0,5 mL) and triisopropilsilano (0,2 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2½ horas. El exceso de TFA se evaporó a presión reducida a un residuo oleoso. Se añadió entonces éter al residuo oleoso y se precipitó el péptido lineal libre, se filtró, después se lavó con éter seco. El péptido en bruto se disolvió entonces en 11 mL de CH₃CN/H₂O/HOAc 0,1N (5 mL/5 mL/1 mL), seguido por la adición de 200 mg de resina EKATHIOX[®]. La mezcla se agitó toda la noche y después se filtró. El filtrado se evaporó 45 a un volumen pequeño después se aplicó a una columna (22-250 mm) de sílice de octadecilsilano microsorb (5 μ m), seguido por elución con un gradiente lineal (30% a 80%, 30 minutos) de acetonitrilo en agua, en donde ambos disolventes tienen ácido trifluoroacético al 0,1%. Se examinaron las fracciones por cromatografía líquida de alta resolución ("HPLC") analítica y se acumuló para dar la máxima pureza. La liofilización de las disoluciones a partir de agua dio 10 mg del producto como un polvo blanco suave. Se encontró que el producto era homogéneo mediante HPLC en sílice C₁₈ usando el mismo eluyente que inmediatamente antes, (tR = 16,646 minutos). La espectrometría de masas por infusión confirmó la composición del octapéptido cíclico; (MW 1178,45).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en donde

el α -nitrógeno de AA^1 , AA^2 , AA^3 , AA^{3b} , AA^4 , AA^5 , AA^6 , AA^7 , AA^{7b} y AA^8 está cada uno, independientemente, opcionalmente sustituido con alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{3-4}), alquinilo (C_{3-4}) o alquil (C_{1-6})=C(O)-:

10 AA^1 está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consisten en R^{11} , Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hca, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

15 en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , OH, CN, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), alcoxi (C_{1-6}), Bzl, O-Bzl y NR^9R^{10} ;

AA^2 está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R^{11} , Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F^5 -Phe, Phe, Pro, Trp y X^0 -Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua y Pyp;

20 AA^3 es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Mac, Macab y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

25 en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , OH, CN, alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), alcoxi (C_{1-4}), Bzl, O-Bzl, NR^9R^{10} , Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua y Pyp; AA^{3b} está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pal, 4-Pal, His, Arg, Nal, Trp, Bpa, F_5 -Phe, Phe, X^0 -Phe, R^{11} , hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

30 AA^4 es un isómero D o L de un aminoácido opcionalmente sustituido o de un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

en donde dicho aminoácido opcionalmente sustituido se selecciona del grupo que consiste en Trp, Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y 4-Pip-Ala;

35 en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está sustituido opcionalmente con R^3 y R^4 ; y

en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , OH, CN, alquilo (C_{1-4}), alquenilo (C_{2-4}), alquinilo (C_{2-4}), Bzl, O-Bzl y NR^9R^{10} ;

40 AA^5 está ausente, es R^{11} , Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Bpa, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, Val, Pal, F_5 -Phe, Phe, X^0 -Phe, o un isómero D o L opcionalmente sustituido de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala; en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está opcionalmente mono o di-sustituido con R^3 y R^4 ;

45 AA^6 está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R^{11} , un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido, Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

50 AA^7 está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R^{11} , un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Arg, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nle, Pip, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Val, Tic, Htic, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, hArg, Bip, Bpa, Dip, Pal, Sala y X^0 -Phe;

AA^{7b} está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Bpa, Phe, F₅-Phe, X⁰-Phe, Nal, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

5 AA⁸ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Maa, Maaab, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe y X⁵-Phe, y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

R¹ y R² es cada uno, independientemente, H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOO-, R¹³ o está ausente;

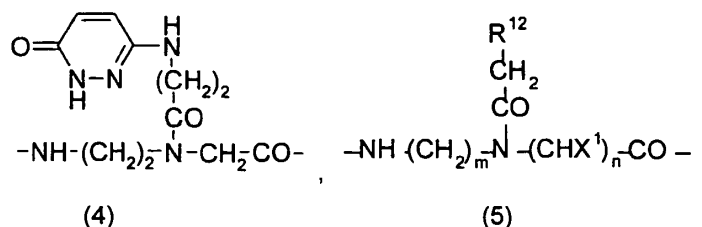
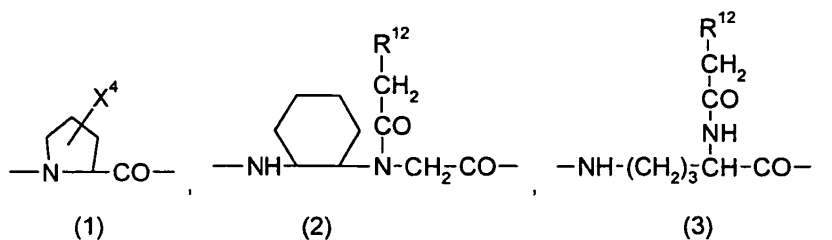
10 R³ y R⁴ es cada uno, independientemente, alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alquenilo (C₂₋₆), fenil-alquinilo (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alquenilo (C₂₋₆), naftil-alquinilo (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquenilo (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquinilo (C₂₋₆), heterociclil-alquilo (C₁₋₄), heterociclil-alquenilo (C₂₋₄), heterociclil-alquinilo (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 9-fluorenilmétilo, diciticlopropilmétilo, dimetilciclopropilmétilo o benzhidrilo;

R⁵ es -OR⁶, -NR⁷R⁸ o está ausente,

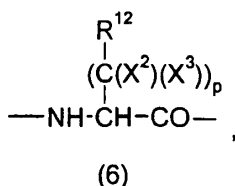
15 en donde cada R⁶, R⁷ y R⁸ es, independientemente, H, alquilo (C₁₋₁₂), alquenilo (C₂₋₁₂), alquinilo (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alquenilo (C₂₋₆), fenil-alquinilo (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alquenilo (C₂₋₆), naftil-alquinilo (C₂₋₆), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 9-fluorenilmétilo, diciticlopropilmétilo, dimetilciclopropilmétilo o benzhidrilo;

R⁹ y R¹⁰ es cada uno, independientemente, H, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₃₋₄), alquinilo (C₃₋₄), 1-adamantilo o 2-adamantilo;

R¹¹ es, independientemente para cada suceso, un aminoácido D o L de la fórmula:

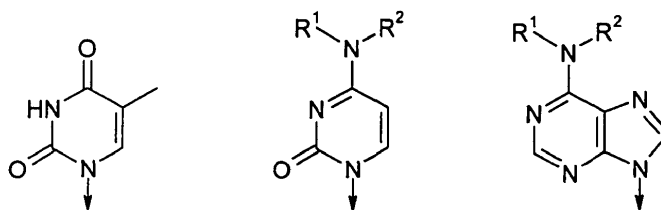


o

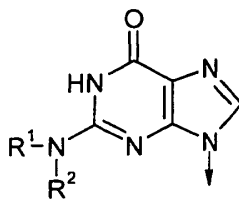


en donde m y n es cada uno, independientemente, 1, 2 o 3, y p es 0, 1 o 2;

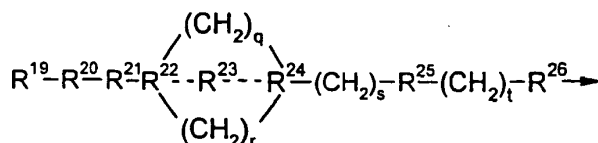
25 R¹² es, independientemente para cada suceso, un resto opcionalmente sustituido de la fórmula:



o



R¹³ es un resto de la fórmula



5

en donde q, r, s y t es cada uno, independientemente, 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

R¹⁹ está ausente, H, NH₂, OH, hidroxialquilo (C₁₋₆), N(R²⁷R²⁸), SO₃H, o un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en heterociclilo, fenilo y naftilo,

10 en donde el resto opcionalmente sustituido definido por R¹⁹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, independientemente para cada suceso, a partir del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆), NH₂, mono o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl y O-Bzl;

R²⁰ es O o está ausente;

R²¹ es alquilo (C₁₋₆) o está ausente;

R²² es N, O, C o CH;

15 R²³ es alquilo (C₁₋₆) o está ausente,

R²⁴ es N, CH o C;

R²⁵ es NH, O o está ausente;

R²⁶ es SO₂, CO o CH;

R²⁷ y R²⁸ es cada uno, independientemente, H o alquilo (C₁₋₆);

20 E es, independientemente para cada suceso, un resto opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₁₂), alqueno (C₂₋₁₂), alquino (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alqueno (C₂₋₆), fenil-alquino (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alqueno (C₂₋₆), naftil-alquino (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alqueno (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquino (C₂₋₆), heterocicli-alquilo (C₁₋₄), heterocicli-alqueno (C₂₋₄), heterocicli-alquino (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, dicitropilmetilo, dimetilciclotropilmetilo, 9-fluorenilmetilo y benzhidrilo;

25

en donde el resto opcionalmente sustituido definido por E está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, OH, Bzl, O-Bzl, NO₂, CN, COOH y SH;

X⁰ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰ o CN;

X¹ es H, alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆), alquino (C₂₋₆), indolilo, imidazolilo, 1-naftilo, 3-piridilo, bencilo opcionalmente sustituido en el anillo, o un resto que corresponde al grupo de la cadena lateral de Arg, Leu, Gln, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys o His;

5 en donde dicho bencilo opcionalmente sustituido en el anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, alquilo (C₁₋₄), alqueno (C₂₋₄), alquino (C₂₋₄) y NR⁹R¹⁰;

10 X² y X³ es cada uno, independientemente, H, halógeno, OH, =O, =S, alquilo (C₁₋₁₂), alqueno (C₂₋₁₂), alquino (C₂₋₁₂), fenilo, naftilo, fenil-alquilo (C₁₋₆), fenil-alqueno (C₂₋₆), fenil-alquino (C₂₋₆), naftil-alquilo (C₁₋₆), naftil-alqueno (C₂₋₆), naftil-alquino (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquilo (C₁₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alqueno (C₂₋₆), (cicloalquil (C₃₋₇))-alquino (C₂₋₆), heterociclicil-alquilo (C₁₋₄), heterociclicil-alqueno (C₂₋₄), heterociclicil-alquino (C₂₋₄), 1-adamantilo, 2-adamantilo, diciticlopropilmetilo o dimetilciclopropilmetilo;

X⁴ es H, OH o NH₂; y

X⁵ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl o O-Bzl;

con tal que:

15 al menos seis residuos de aminoácido estén presentes;

cuando AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa o Tmpa, y AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa o Tmpa, entonces AA³ y AA⁶ están conectados por un enlace disulfuro;

20 cuando AA¹ o AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Mac o Macab, entonces AA⁸ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Maa y Maaab, and

cuando AA⁸ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Maa y Maaab, entonces AA¹ o AA³ es un isómero D o L de Mac o de Macab, y AA¹ o AA³ está conectado por un enlace disulfuro con AA⁸;

AA² puede ser un D- o L-Hca solo cuando AA¹ está ausente;

cuando uno de R¹ o R² es E(O)₂S-, E(O)C-, EOO- o R¹³, el otro es H;

25 cuando R⁵ está ausente, entonces uno de R¹ o R² está también ausente, y el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal forman juntos un enlace amida;

cuando uno de X² o X³ es C=O o C=S, el otro está ausente; y

dicho compuesto de fórmula (I) no es de la fórmula:

D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

30 Ac-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

L-4-NO₂-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

Ac-L-4-NO₂-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

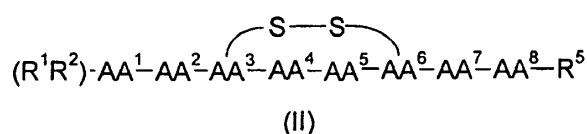
Hca-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

D-Dip-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;

35 D-4-NO₂-Phe-Phe(4-O-Bzl)-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal-NH₂; o

D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Val-Tyr-NH₂.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

40 en donde

5 AA¹ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pip, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido,

en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆) y NR⁹R¹⁰;

10 AA² está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp, X⁰-Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua y Pyp; AA³ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

15 AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido,

en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

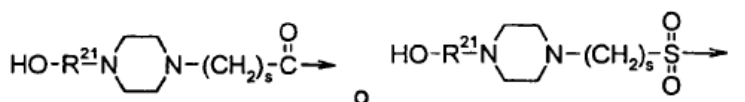
20 AA⁵ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala,

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido está mono o di-sustituido opcionalmente con R³ y R⁴;

AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

25 AA⁷ está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁰-Phe ;

30 AA⁸ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido, Maa, Maaab, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe y X⁵-Phe; R¹³ es un resto según la fórmula

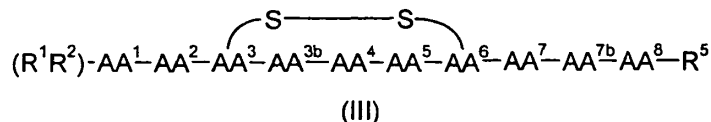


en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4; y

X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl, O-Bzl o CN;

35 con tal que al menos uno de AA⁷ o AA⁸ esté presente.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

40 AA¹ está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consisten en R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Hca, His, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala,

Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido,

en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alquenilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆) y NR⁹R¹⁰;

AA³ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

AA^{3b} es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Arg, Bpa, F₅-Phe, His, Nal, Pal, 4-Pal, Phe, Trp, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁵-Phe;

AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Trp, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, y un α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

en donde dicho α -aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alquenilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

AA⁵ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys y Orn, y hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala,

en donde el grupo amino de cadena lateral de dicho aminoácido está mono o di-sustituido opcionalmente con R³ y R⁴;

AA⁶ es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen, Tpa y Tmpa;

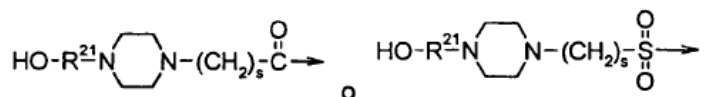
AA⁷ está ausente o es un isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala y X⁰-Phe;

X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, CN, Bzl o O-Bzl;

R¹ y R² es cada uno, independientemente, H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOC-, R¹³ o está ausente;

R⁵ es -OR⁶ o -NR⁷R⁸;

R¹³ es un resto de la fórmula



en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4;

con tal que:

al menos uno de AA¹ o AA² esté presente;

cuando AA¹ es un isómero D o L de Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp o His, AA² no puede ser un isómero D o L de Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp o His;

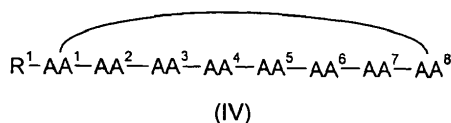
cuando AA⁷ es un isómero D o L de Thr o de Ser, AA⁸ no puede ser un isómero D o L de Thr o de Ser;

al menos uno de AA¹, AA², AA^{3b}, AA⁷, AA^{7b} o AA⁸ es el isómero D o L de R¹¹; y

cuando uno de X² o X³ es =O o =S, el otro está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de fórmula (IV):



en donde

AA¹ está ausente, o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Aic, Hyp, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tic, Htic, Fala y un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido;

- 5 en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₆), alqueniilo (C₂₋₆), alquinilo (C₂₋₆), alcoxi (C₁₋₆), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

AA² está ausente o es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en R¹¹, Arg, F₅-Phe, His, Pal, Phe, Trp, hArg, Pala, Bal, Fala, , Sala y X⁰-Phe;

- 10 AA³ es el isómero D o L de un α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido, en donde dicho α-aminoácido aromático opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, OH, CN, alquilo (C₁₋₄), alqueniilo (C₂₋₄), alquinilo (C₂₋₄), Bzl, O-Bzl y NR⁹R¹⁰;

- 15 AA⁴ es un isómero D o L de un aminoácido opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en Trp, N-Met-Trp, β-Me-Trp, Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala y Pala;

en donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho aminoácido opcionalmente sustituido está sustituido opcionalmente con R³ y R⁴;

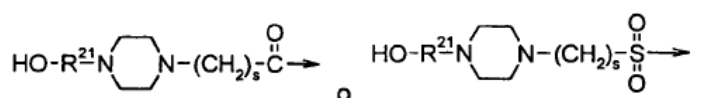
- 20 AA⁵ está ausente o es un isómero D o L de R¹¹, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β-Ala, Bpa, Cha, Deg, F₅-Phe, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala o X⁰-Phe;

AA⁶ está ausente o es un isómero D o L de R¹¹, un α-aminoácido aromático, F₅-Phe, Phe, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl) o X⁰-Phe;

AA⁷ está ausente o es el isómero D o L de R¹¹ o el isómero D o L de un α-aminoácido aromático;

AA⁸ es un isómero D o L de R¹¹;

- 25 R¹ es H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOO- o R¹³; R¹³ es un resto de la fórmula



en donde R²¹ es alquilo (C₁₋₄) y s es 1, 2, 3 o 4;

X⁰ en la definición de AA² y AA⁵ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl o O-Bzl;

- 30 X⁰ en la definición de AA⁶ es halógeno, NO₂, OH, alquilo (C₁₋₆), alcoxi (C₁₋₆), mono- o di-alquil (C₁₋₆)amino, Bzl, O-Bzl o NR⁹R¹⁰;

con tal que:

al menos uno de AA¹ o AA² esté presente;

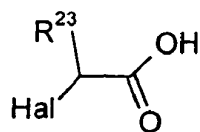
cuando AA¹ está ausente, AA² y AA⁸ juntos forman un enlace; y

- 35 al menos dos de AA⁵, AA⁶ y AA⁷ están presentes;

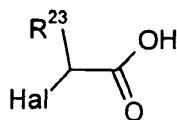
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde

AA¹ está ausente, es Ac-D-Phe, o el isómero D o L de R¹¹, Pip, Pro o Ser, o de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Dip, Nal, Pal y Phe;



AA² está ausente, es Aic, Pal, Phe, F₅-Phe, 4-NO₂-Phe, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl)



AA³ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Pen, Cys, hCys y Tmpa;

5 AA⁴ es el isómero D o L de Trp, His, N-Me-Trp, β-Me-Trp, hTrp o hHis; AA⁵ es Lys, hLys, N-Me-Lys, Orn, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;

AA⁶ es el isómero D o L de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Cys, hCys, Pen y Tmpa;

AA⁷ es A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, F₅-Phe, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val o está ausente; y

10 AA⁸ es R¹¹, Nal, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl) o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde

AA' está ausente o es el isómero D o L de R¹¹, Pip o Pro, o de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Dip, Nal, Pal, Phe y Ac-Phe;

15 AA² es Tyr, Pal, Phe, 4-NO₂-Phe, Trp o está ausente;

AA³ es un isómero D o L de Cys o Pen;

AA⁴ es D-Trp;

AA⁵ es Lys, Orn o cis-4-Acha;

AA⁶ es un isómero D o L de Cys o Pen;

20 AA⁷ es A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, Phe, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val o está ausente; y

AA⁸ es R¹¹, Thr, Tyr, Nal o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde

25 AA¹ es R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser, Ser(Bzl), Trp, Tyr o un isómero D o L de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe y Ac-4-NO₂-Phe;

AA² es Pal, Phe, F₅-Phe, Tyr o está ausente;

AA³ es un isómero D o L de Cys, hCys, Pen o Tmpa;

AA^{3b} es Pal, 4-Pal, His, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl), Phe o R¹¹;

AA⁴ es un isómero D o L de Trp o His;

30 AA⁵ es Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;

AA⁶ es un isómero D o L de Cys, hCys, Pen o Tmpa;

AA⁷ es R¹¹, A4c, A5c, Abu, β-Ala, Gaba, Phe, F₅-Phe, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl) o está ausente;

AA^{7b} es R¹¹, Nal, F₅-Phe, X⁰-Phe o está ausente, en donde X⁰ es halógeno, NO₂, CH₃, OH, Bzl o O-Bzl; y

AA⁸ es R¹¹, Nal, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde

AA¹ es R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser(Bzl) o un isómero D o L de un α-aminoácido aromático seleccionado del grupo que consiste en Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe y Ac-4-NO₂-Phe;

5 AA² es Pal, Tyr o está ausente;

AA³ es un isómero D o L de Cys o Pen;

AA^{3b} es R¹¹, Pal, 4-Pal, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o Phe, en donde R¹¹ es (T)æg; AA⁴ es D-Trp;

AA⁵ es Lys, N-Me-Lys, Orn o cis-4-Acha;

AA⁶ es un isómero D o L de Cys o Pen;

10 AA⁷ es R¹¹, A5c, Abu, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), Gaba o está ausente; AA^{7b} es Nal, X⁰-Phe o está ausente; y

AA⁸ es Tyr o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde

15 AA¹ es Aic, Hyp, Cpa, D-Cpa, Nal, Pal, Phe, Pro, R¹¹, Tyr o está ausente;

AA² es Phe, Trp, F₅-Phe, His, Tyr, Phe(4-O-Bzl) o R¹¹;

AA³ es un isómero D de Trp, His o Pal;

AA⁴ es Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha o 4-Pip-Ala;

AA⁵ es Pal, Phe(4-O-Bzl), Thr(Bzl), Thr, Sar, Gaba, β-Ala, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic o está ausente;

20 AA⁶ es Thr, Tyr, Ser, F₅-Phe, Cpa, Nal o D- o L-Phe;

AA⁷ es Nal, Pal o está ausente; y

AA⁸ es R¹¹;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en donde

25 AA¹ es Cpa, Nal, Pal, Phe, Tyr o está ausente;

AA² es Phe, Tyr, Trp o R¹¹;

AA³ es D-Trp;

AA⁴ es Lys, N-Me-Lys o cis-4-Acha;

AA⁵ es Pal, Phe(4-O-Bzl), Aic, Gaba, A5c o está ausente;

30 AA⁶ es Thr, Nal o D- o L-Phe;

AA⁷ está ausente; y

AA⁸ es R¹¹;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 11. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde R¹ y R⁵ están ausentes y el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal forman juntos un enlace amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde R¹ y R⁵ están ausentes y el aminoácido N-terminal y el aminoácido C-terminal forman juntos un enlace amida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es de la fórmula:

- Ac-D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 D-Dip-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 5 Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 ciclo(D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr);
 10 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 15 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe-NH₂;
 20 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH₂.
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH₂;
 Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH₂;
 25 Pip-Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba-NH₂; o
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde dicho compuesto es según la fórmula:
- Phe-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 30 Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Ac-D-Phe-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 35 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂ Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;

- Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo (D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
- 5 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Alc-Nal-NH₂;
- 10 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
- 15 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 Pro-Phe-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aeg-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH₂; o
- 20 (C)aeg-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde dicho compuesto es según la fórmula
- Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- 25 D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-Pal-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 30 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 35 D-Nal-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Pro-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;

- Ser(Bzl)-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 5 (T)aeg-ciclo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 10 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 15 D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pa)-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bz))-Tyr-NH₂.
 20 (T)aeg-c(D-Cys-Pa)-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bz))-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pa)-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bz))-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pa)-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 25 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzt)-Tyr-NH₂;
 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Mnf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 30 Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; o
 35 (T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde dicho compuesto es según la fórmula

- Hca-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- 5 D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-ciclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- 10 Ac-D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-Pal-ciclo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
- 15 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pro-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 20 Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Aic-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 25 (C(z))aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A(z))aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 30 (T)aeg-ciclo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 35 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;

- D-Cpa-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH₂;
 Ac-(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
- 5 D-Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 (A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 10 (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 15 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pa)-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
- 20 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Mnf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 25 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; o
 (T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde dicho compuesto es según la fórmula
 ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T)aeg);
 ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe -(T)aeg); o
 ciclo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(T)aeg);
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El uso de un compuesto según la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista del receptor de neuromedina B en un sujeto que lo necesita.
- 5 19. El uso de un compuesto según la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista del receptor de somatostatina en un sujeto que lo necesita.
20. El uso de un compuesto según la reivindicación 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista del receptor de neuromedina B en un sujeto que lo necesita.
- 10 21. El uso de un compuesto según la reivindicación 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista del receptor de somatostatina en un sujeto que lo necesita.
- 15 22. El uso de un compuesto según la reivindicación 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista del receptor de somatostatina en un sujeto que lo necesita, con tal que dicho compuesto no sea
 Ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T) aeg); o
 Ciclo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(T) aeg).
- 20 23. El uso de un compuesto según la reivindicación 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista de SSTR-1 en un sujeto que lo necesita, con tal que dicho compuesto no sea
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-O-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp₃-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-T-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 25 Dip-Tyr-ciclo(D-Cys-D-T-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 30 (G(z))aeg-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-ciclo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 35 ciclo(D-Cys-Lys-D-Trp-D-Cyr)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂; o
 Cpa-Pal-ciclo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂.
- 40 24. El uso de un compuesto según la reivindicación 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para obtener un efecto agonista de SSTR-1 en un sujeto que lo necesita, con tal que dicho compuesto no sea
 Ac-D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Gys)-Nal-NH₂;

- Ac-D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
D-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
D-Nal-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- 5 D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
D-4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 10 4-NO₂-Phe-ciclo(D-Cys-Pal-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
D-Nal-Ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
Pro-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
Cpa-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
Ser(Bzl)-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
- 15 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(C)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
Aic-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(A)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 20 (G)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(O-Cys-tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 25 (T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
(T)aeg-ciclo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂; o
D-Cpa-ciclo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 30 25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
26. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de cáncer de pulmón, glioma, anorexia, hipotiroidismo, hiperaldosteronismo, proliferación de H. pylori, acromegalia, restenosis, enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica, pseudoquistes o ascitis pancreáticos externos e internos, VIPoma, nesidoblastosis, hiperinsulinismo, gastrinoma, Síndrome de Zollinger-Ellison, diarrea, diarrea relacionada con SIDA, diarrea relacionada con quimioterapia, escleroderma, Síndrome del Intestino Irritable, pancreatitis, obstrucción del intestino delgado, reflujo gastroesofágico, reflujo duodenogástrico, Síndrome de Cushing, gonadotropinoma, hiperparatiroidismo, Enfermedad de Graves, neuropatía diabética, enfermedad de Paget, enfermedad del ovario poliquístico, cáncer de tiroides, hepatoma, leucemia,
- 35 menigioma, cachexia por cáncer, hipotensión ortostática, hipotensión postprandial, ataques de pánico, adenomas que secretan GH, Acromegalia, adenomas que secretan TSH, adenomas que secretan prolactina, insulinoma,
- 40

glucagonoma, diabetes mellitus, hiperlipidemia, insensibilidad a la insulina, Síndrome X, angiopatía, retinopatía proliferativa, fenómeno del alba, Nefropatía, secreción ácida gástrica, úlceras pépticas, fistula enterocutánea, fistula pancreaticocutánea, síndrome de Dumping, síndrome de diarrea acuosa, pancreatitis, tumor que secreta hormona gastrointestinal, angiogénesis, artritis, rechazo de aloinjerto, sangrado de vasos injertados, hipertensión portal, sangrado gastrointestinal, obesidad y sobredosis por opiáceos.

5