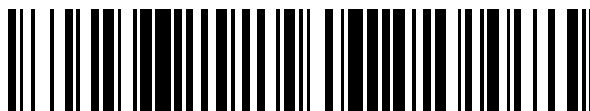


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 645**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)
C07K 2/00	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
A61P 5/02	(2006.01)	A61P 9/12	(2006.01)
A61P 5/06	(2006.01)	A61P 7/04	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 25/36	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07K 14/655	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)	C07D 471/06	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	C07D 491/056	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 265/34	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2004 E 04759301 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1617856**

54 Título: **Análogos quiméricos de somatostatina-dopamina**

30 Prioridad:

11.04.2003 US 462374 P

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

25.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DONG, ZHENG, XIN;
DEWITT CULLER, MICHAEL y
SHEN, YEELANA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 450 645 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

Análogos quiméricos de somatostatina-dopamina

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina y a su uso terapéutico.

5 La dopamina es un neurotransmisor catecolamínico que se ha implicado en la patogenia de la enfermedad de Parkinson y de la esquizofrenia. Se ha demostrado que la dopamina y las moléculas relacionadas inhiben el crecimiento de varios tipos de tumores malignos en los ratones, y esta actividad se ha atribuido de modos diversos a la inhibición de la proliferación de las células tumorales, la estimulación de la inmunidad tumoral, así como a los efectos sobre el metabolismo de la melanina en los melanomas malignos. Los últimos estudios han demostrado la presencia de receptores D2 de la dopamina en las células endoteliales. Recientemente se ha descrito que la dopamina inhibe con fuerza y selectividad y en concentraciones que no resultan tóxicas las actividades angiogénica y de permeabilidad vascular del VPFNEGF.

10 Se ha demostrado que la somatostatina (SS), un tetradecapéptido, tiene un efecto inhibitor potente sobre diferentes procesos secretores en los tejidos tales como la hipófisis, el páncreas y el tubo digestivo. La SS también actúa como un neuromodulador en el sistema nervioso central. Estos efectos biológicos de la SS, todos ellos de naturaleza inhibitor, se desencadenan a través de una serie de receptores acoplados a proteínas G, de los cuales se han caracterizado cinco subtipos diferentes (SSTR-1 a SSTR-5). Estos cinco subtipos tienen una afinidad parecida por los ligandos de SS endógena, pero tienen diferentes distribuciones en los distintos tejidos. La somatostatina se fija a los cinco subtipos diferentes del receptor (SSTR) con una afinidad relativamente alta e igual por cada subtipo.

15 Hay pruebas de que la SS regula la proliferación celular mediante la parada del crecimiento celular a través de los subtipos SSTR-1, -2, -3, -4 y -5, y/o mediante la inducción de la apoptosis a través del subtipo SSTR-3. Se ha demostrado que la SS y diferentes análogos inhiben la proliferación celular normal y neoplásica *in vitro* e *in vivo* a través de los receptores específicos de la SS (los SSTR) y posiblemente diferentes acciones posreceptoras. Además, hay pruebas de que en los tejidos humanos normales y neoplásicos se expresan diferentes subtipos de SSTR, lo que confiere diferente afinidad de tejido por los distintos análogos de la SS y una respuesta clínica variable a sus efectos terapéuticos.

20 La fijación a los diferentes tipos de los subtipos de receptores de la somatostatina está relacionado con el tratamiento de diferentes afecciones y/o enfermedades. Por ejemplo, la inhibición de la hormona del crecimiento se ha atribuido al receptor de la somatostatina de tipo 2 («SSTR-2»), mientras que la inhibición de la insulina se ha atribuido al receptor de la somatostatina de tipo 5 («SSTR-5»). La activación de los tipos 2 y 5 se ha relacionado con la supresión de la hormona del crecimiento y más en particular con los adenomas que secretan la hormona del crecimiento (acromegalia) y los adenomas que secretan la tiotropina (TSH, por su nombre en inglés). La activación del receptor de tipo 5, pero no de tipo 2, se ha relacionado con el tratamiento de los adenomas que secretan prolactina. Otras indicaciones relacionadas con la activación de los subtipos del receptor de la somatostatina incluyen la inhibición de la insulina y/o del glucagón para tratar diabetes sacarina, angiopatía, retinopatía proliferativa, fenómeno del alba y nefropatía; la inhibición de la secreción de los ácidos gástricos para tratar úlceras pépticas, fístula enterocutánea y pancreaticocutánea, síndrome del colon irritable, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome de la diarrea líquida, diarrea relacionada con el sida, diarrea inducida por la quimioterapia, pancreatitis aguda o crónica y tumores que secretan hormonas digestivas; tratamiento de cáncer tal como hepatoma; inhibición de la angiogénesis; tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la artritis; retinopatía; rechazo crónico de aloinjerto; angioplastia; vaso injertado preventivo y sangrado gastrointestinal. Preferiblemente, un análogo de la somatostatina es selectivo del subtipo o subtipos específicos de receptor de la somatostatina responsables de la respuesta biológica deseada que reduce la interacción con otros subtipos del receptor que podrían provocar unos efectos secundarios indeseables o la pérdida de eficacia.

25 La somatostatina y sus receptores (SSTR-1 a SSTR-5) se expresan en las células C parafoliculares humanas normales y en el carcinoma tiroideo medular (MTC, por su nombre en inglés). El MTC es un tumor que se origina a partir de las células C parafoliculares tiroideas que producen calcitonina (CT), somatostatina y otra serie de péptidos. Recientemente se ha demostrado que la SS y los SSTR se expresan en el MTC humano, y se ha demostrado que la SS y los análogos de la SS inducen una disminución de la cantidad de CT en el plasma y hacen mejorar los síntomas de los pacientes con MTC. Otro estudio reciente ha demostrado que la SS y los análogos de la SS, en particular el SSTR-1 y el SSTR-2, pueden inhibir la proliferación de las células tumorales, lo que sugiere que los subtipos específicos de los SSTR pueden funcionar en la regulación del crecimiento de las células del MTC. El desarrollo y la caracterización de los análogos de subtipo de SSTR que afectan selectivamente al crecimiento de las células del MTC es útil para las aplicaciones clínicas y terapéuticas. La patente internacional WO 02/100888 A1 describe una serie de análogos quiméricos de somatostatina-dopamina.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en nuestro descubrimiento de análogos quiméricos de somatostatina-dopamina, que comprenden compuestos que conservan tanto la actividad de la somatostatina como la de la dopamina. Los

análogos quiméricos de la invención se considera que son útiles, p. ej., *in vitro*, para ser usados como herramientas de investigación, ensayos diagnósticos, etc., o *in vivo* para ser usados como agentes diagnósticos o terapéuticos. Los análogos quiméricos preferidos de la invención muestran una mejora de la actividad cuando se comparan con la somatostatina y la dopamina nativas, bien en mono-, o bien en politerapia.

- 5 De acuerdo con esto, en un primer aspecto, la invención da a conocer un análogo quimérico que comprende (1) al menos una parte que se fija a uno o más receptores de la somatostatina y (2) al menos una parte que se fija a uno o más receptores de la dopamina, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

- 10 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

- 15 Dop 1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

- 20 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

- 25 Dop1-Lys(Dop1)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop 1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,

- 30 Dop 1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,

Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,

Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,

- 35 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,

Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,

Dop1-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,

Dop1-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,

Dop1-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,

ES 2 450 645 T3

- Dop1-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 5 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 10 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- 15 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
- 20 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
- 25 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
- 30 Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
- 35 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,

ES 2 450 645 T3

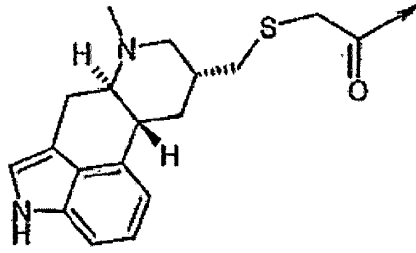
- Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
5 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
10 Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
15 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
20 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
25 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
30 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
35 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

ES 2 450 645 T3

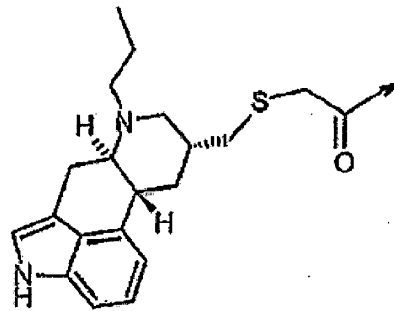
- Dop1-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
5 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
10 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
15 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
20 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
25 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
30 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
35 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

- Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
- 5 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 10 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 15 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- 20 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- 25 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- 30 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe];
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 en donde:

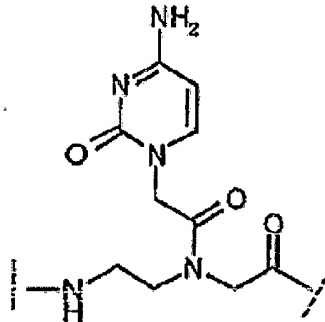
«Dop 1» es



«Dop 2» es

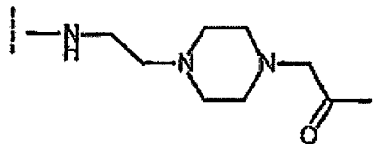


5 «Caeg» es N-(2-aminoetil)-N-(2-citosinil-1-oxo-etil)-glicina representada por la estructura



«Abu» es ácido α -aminobutírico;

«Aepa» es 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina, representada por la estructura

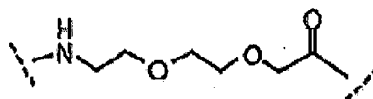


10 «2NaI» es β -(2-naftil)alanina;

«Bzl» es bencilo;

«3Pal» es β -(3-piridinil)alanina;

«Doc» es ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, representado por la estructura



15 y «Dab» es ácido 2,4-diaminobutírico.

En otra realización del primer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

5 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

10 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida del primer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

15 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más preferida del primer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más preferida, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En otra realización del primer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un tercer aspecto, la invención da a conocer una cantidad eficaz de un análogo quimérico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para que con su uso se desencadene un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina en un sujeto que lo necesita. También se describe en la presente memoria un procedimiento para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina en un sujeto que lo necesita, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un análogo quimérico de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en donde dicha cantidad eficaz es la cantidad eficaz para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina en dicho sujeto.

30

En una realización del tercer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

35 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

40 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o

5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización más preferida del tercer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización más preferida del tercer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización del tercer aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un cuarto aspecto, la invención da a conocer una cantidad eficaz de un análogo quimérico de la invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para que con su uso se desencadene un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en un sujeto que lo necesita. También se describe en la presente memoria un procedimiento para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en un sujeto que lo necesita, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un

20 análogo quimérico de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y en donde dicha cantidad eficaz es la cantidad eficaz para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en dicho sujeto.

En una realización del cuarto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

25 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

30 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

35 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 En una realización más preferida del cuarto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más preferida del cuarto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización del cuarto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un quinto aspecto, la invención da a conocer una cantidad eficaz de un análogo quimérico de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para que con su uso se desencadene tanto un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina como un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en un sujeto que lo necesita. También se describe en la presente memoria un procedimiento para desencadenar tanto un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina como un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en un sujeto que lo necesita, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad eficaz de un análogo quimérico de la invención; y en donde dicha cantidad eficaz es la cantidad eficaz para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor tanto de la somatostatina como de la dopamina en dicho sujeto.

10 En una realización del quinto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

15 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En una realización más preferida del quinto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más preferida del quinto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otra realización del quinto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe],

; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un sexto aspecto, la invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha cantidad eficaz es la cantidad eficaz para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina o un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina o ambos en un sujeto que los necesita.

35

En una realización del sexto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

40 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización preferida, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys (Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 En una realización más preferida del sexto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización más preferida del sexto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización del sexto aspecto, el análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

15 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un séptimo aspecto, la invención da a conocer una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;

20 o

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

25 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

30 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

para ser usados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista que consiste en:

un tumor neuroendocrino;

una enfermedad vascular;

35 una enfermedad del tejido conjuntivo;

una enfermedad inmunitaria;

un trastorno del tubo digestivo, del páncreas, del riñón o del hígado;

una enfermedad metabólica;

una caquexia;

un cáncer o un tumor de pulmón, de mama, de próstata, de hígado, tiroideo, sanguíneo;
 un trastorno musculoesquelético;
 un trastorno de angustia;
 una sobredosis de opioides; e hipertensión portal; en un paciente,

- 5 en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno en un paciente.

También se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto

- 10 Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

- 15 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe],

- 20 ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de la lista que consiste en un tumor neuroendocrino; una enfermedad vascular; una enfermedad del tejido conjuntivo; una enfermedad inmunitaria; un trastorno del tubo digestivo, del páncreas, del riñón o del hígado; una enfermedad metabólica; una caquexia; cáncer o un tumor de pulmón, de mama, de próstata, de hígado, tiroideo, sanguíneo; un trastorno musculoesquelético; un trastorno de angustia; sobredosis de opioides e hipertensión portal; y en donde
 25 dicha cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno en dicho paciente.

En una primera realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino de la hipófisis. En una primera realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce ACTH. Preferiblemente, el tumor que produce ACTH es la enfermedad de Cushing. En una segunda realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce la hormona del crecimiento. Preferiblemente, el tumor que produce la hormona del crecimiento es acromegalia. En una tercera realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce prolactina. Preferiblemente, el tumor que produce prolactina es un prolactinoma. En una cuarta realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es hiperprolactinemia o prolactinemia. En una quinta realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es tumor que secreta tiotropina (TSH). En una sexta realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es adenoma hipofisario no secretor. En una séptima realización preferida, el tumor neuroendocrino de la hipófisis es gonadotropinoma.

- 30 En una segunda realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es tumor carcinoide. En una realización preferida, el tumor carcinoide ocasiona el síndrome carcinoide. En una tercera realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es glucagonoma. En una cuarta realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es carcinoma pulmonar microcítico. En una quinta realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es carcinoma medular tiroideo. En una sexta realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es VIPoma. En una séptima realización del séptimo aspecto, el tumor neuroendocrino es insulinoma. En una octava realización del séptimo aspecto, el trastorno de dicha enfermedad vascular es angiogénesis inapropiada. En una novena realización del séptimo aspecto, el trastorno de dicha enfermedad vascular es reestenosis. En una décima realización del séptimo aspecto, el trastorno de dicha enfermedad vascular es retinopatía. En una realización preferida, la retinopatía es retinopatía diabética o retinopatía proliferativa. En otra realización preferida, la retinopatía es degeneración macular, preferiblemente, degeneración macular relacionada con la edad.

- 50 En otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad del tejido conjuntivo es esclerodermia. Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad inmunitaria es artritis reumatoide. Aún en otra realización del séptimo

- aspecto, la enfermedad inmunitaria es inflamación. Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad inmunitaria es fibrosis. Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad inmunitaria es oftalmopatía de Graves. Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad inmunitaria es rechazo del aloinjerto. Aún en otra realización del séptimo aspecto, el trastorno del tubo digestivo comprende secreción de ácidos gástricos, úlceras pépticas, enteropatías inflamatorias (IBD, por su nombre en inglés) o diarrea. En una realización preferida, la IBD es el síndrome del colon irritable o la enfermedad de Crohn. En otra realización preferida, la diarrea está relacionada con el sida o está relacionada con la quimioterapia o es síndrome de diarrea líquida. Aún en otra realización preferida, el trastorno del tubo digestivo es síndrome del intestino delgado, obstrucción del intestino delgado, reflujo gastroesofágico, reflujo duodenogástrico, proliferación de *H. pylori* o hemorragia digestiva.
- 5
- 10 Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad metabólica comprende hiperlipidemia, resistencia a la insulina, síndrome X, obesidad, diabetes o enfermedad relacionada con la diabetes. En una realización preferida, la enfermedad relacionada con la diabetes comprende nefropatía diabética, retinopatía diabética o gastroparesia.
- Aún en otra realización del séptimo aspecto, la caquexia es caquexia cardíaca, caquexia cancerosa o caquexia geriátrica.
- 15 Aún en otra realización del séptimo aspecto, la enfermedad o trastorno comprende glioma, anorexia, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, hiperaldosteronismo, esclerosis sistémica, pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos externos e internos y ascitis, fístula pancreaticocutánea, nesidioblastosis, hiperinsulinismo, gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison, tumor secretor de hormonas digestivas, fenómeno del alba, síndrome de evacuación gástrica rápida, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, enfermedad de los ovarios poliquísticos, hipotensión ortostática, hipotensión posprandial, hipertensión portal, angiopatía o hemorragia del vaso del injerto.
- 20 En el aspecto de la invención descrito anteriormente, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-1 y un agonista del receptor de la dopamina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El análogo quimérico puede además comprender un agonista del SSTR-2 o un agonista del SSTR-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o ambos.
- 25 El análogo quimérico puede además comprender un agonista del SSTR-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El análogo quimérico puede además comprender un agonista del SSTR-2 o un agonista del SSTR-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- El análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-1 y un agonista del receptor de la dopamina y puede además comprender un agonista del SSTR-2, un agonista del SSTR-3 y un agonista del SSTR-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 En el aspecto de la invención descrito anteriormente, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-2 y un agonista del receptor de la dopamina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El análogo quimérico puede además comprender un agonista del SSTR5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En el aspecto de la invención descrito anteriormente, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-3 y un agonista del receptor de la dopamina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- En el aspecto de la invención descrito anteriormente, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-5 y un agonista del receptor de la dopamina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 En un octavo aspecto, la invención da a conocer una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;
- o
- Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 45 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
- 50 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

para ser usados en el tratamiento de la acromegalia, en un sujeto que lo necesita.

- 5 También se describe en la presente memoria un procedimiento para tratar la acromegalia en un sujeto que lo necesita, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

- 10 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

- 15 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

- 20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar la acromegalia en dicho paciente. En este aspecto de la invención, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-5 y un agonista del receptor de la dopamina. El análogo quimérico puede comprender además un agonista del SSTR-2.

En este aspecto, el sujeto puede haber desarrollado o correr el riesgo de desarrollar acromegalia.

- 25 En un noveno aspecto, la invención da a conocer una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;

o

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

- 30 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

- 35 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

para ser usados en el tratamiento de la hiperprolactinemia en un sujeto que lo necesita.

- 40 También se describe en la presente memoria un procedimiento para tratar la prolactinemia en un sujeto que lo necesita, en donde dicho procedimiento comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad

terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable; o

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

5 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

10 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

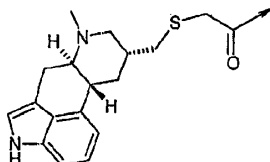
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y la cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad eficaz para tratar la prolactinemia en dicho paciente. En este aspecto de la invención, el análogo quimérico puede comprender un agonista del SSTR-5 y un agonista del receptor de la dopamina. El análogo quimérico puede comprender además un agonista del SSTR-2.

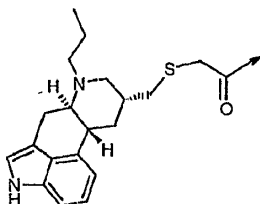
En este aspecto, el sujeto puede haber desarrollado prolactinemia o corre el riesgo de desarrollarla.

20 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden incluir la estructura de DopA-Lys(DopA), en donde Lys es L-lisina, a menos que se especifique expresamente como DLys. A es 1-13, por ejemplo, Dop1, Dop2, Dop3, Dop4, Dop5, Dop6, Dop7, Dop8, Dop9, Dop10, Dop11, Dop12, y Dop13. La estructura de una DopA-Lys(DopA), en la que A es 2 (a saber, Dop2-Lys(Dop2)), y en la que A es 5 (a saber, Dop5-Lys(Dop5)), se muestran a continuación.

Por «Dop1» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

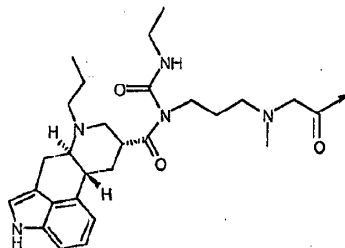


Por «Dop2» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

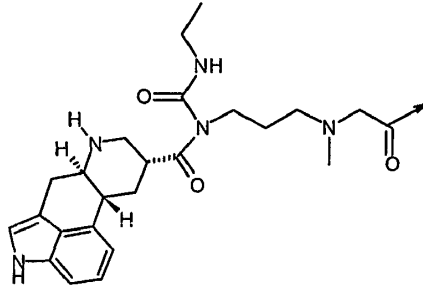


25

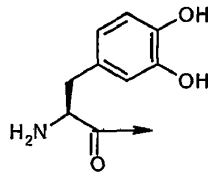
Por «Dop3» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



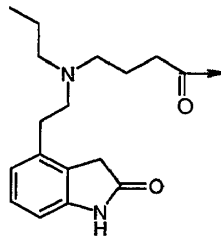
Por «Dop4» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



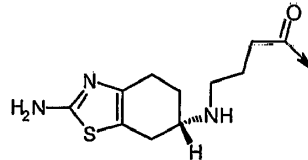
Por «Dop5» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



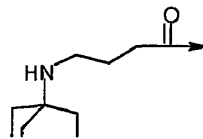
5 Por «Dop6» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



Por «Dop7» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

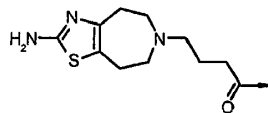


Por «Dop8» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

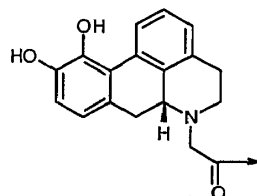


10

Por «Dop9» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

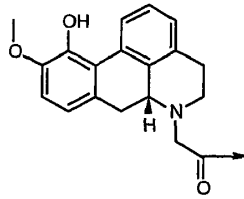


Por «Dop10» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:

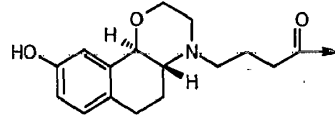


15

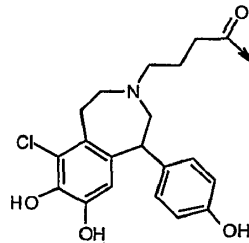
Por «Dop11» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



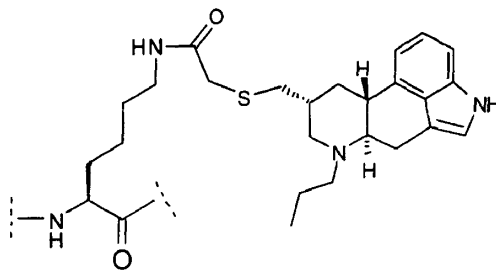
Por «Dop12» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



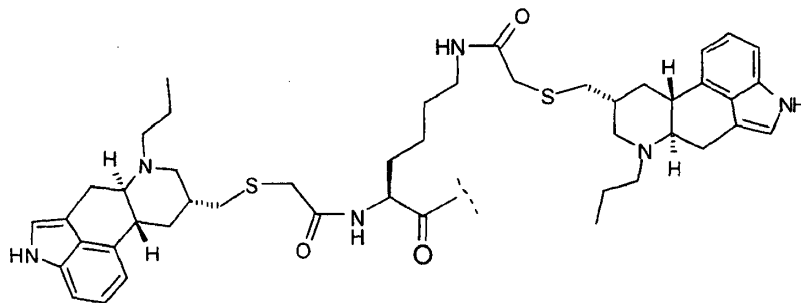
5 Por «Dop13» se entiende un compuesto que tiene la estructura de:



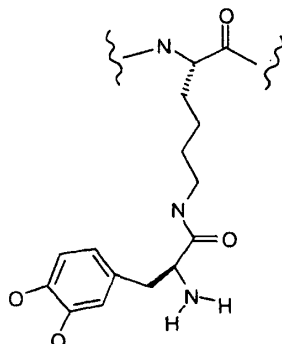
Lys(Dop2) tiene la estructura de:



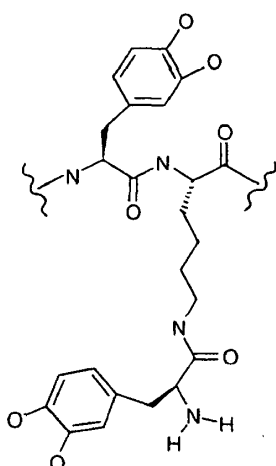
Dop2-Lys(Dop2) tiene la estructura de:



Lys(Dop5) tiene la estructura de:



Dop5-Lys(Dop5) tiene la estructura de:



- 5 Por «alquilo» se entiende un grupo hidrocarburo que contiene uno o más átomos de carbono, en donde muchos átomos de carbono, si están presentes, están unidos mediante enlaces simples. El grupo hidrocarburo de alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

- 10 Por «alquilo sustituido» se entiende un alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo están reemplazados por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo(C₁₋₂) sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de -(CH₂)₀₋₄-COOH da lugar a la producción de un ácido alquílico. Ejemplos de ácidos alquílicos que contienen, o que consisten en, -(CH₂)₀₋₄-COOH incluyen ácido 2-norbornano acético, ácido *tert*-butírico y ácido 3-ciclopentil propiónico.

- 15 Por «heteroalquilo» se entiende un alquilo en el que uno o varios átomos de carbono del grupo hidrocarburo están reemplazados por uno o varios de los siguientes grupos: amino, amido, -O- o carbonilo. En diferentes realizaciones están presentes 1 o 2 heteroátomos.

- 20 Por «heteroalquilo sustituido» se entiende un heteroalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo están reemplazados por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo(C₁₋₂) sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por «alqueno» se entiende un grupo hidrocarburo que está formado por dos o más carbonos en los que están presentes uno o varios dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquénico puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

- 25 «Alqueno sustituido» se refiere a un alqueno en el que uno o varios hidrógenos están reemplazados por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo(C₁₋₂) sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por «alquinilo» se entiende un grupo hidrocarburo que está formado por dos o más carbonos entre los que están presentes uno o más triples enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquinílico puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

- 5 Por «alquinilo sustituido» se entiende a un alquinilo en el que uno o varios hidrógenos están reemplazados por uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NO₂, -alquilo(C₁₋₂) sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, y -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

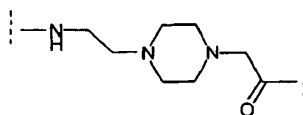
- 10 Por «arilo» se entiende un grupo aromático que está opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugados que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. Arilo incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de cinco o seis miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o más de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol, quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes de arilo se seleccionan del grupo que consiste en -alquilo(C₁₋₄), -alcoxi(C₁₋₄), halógeno (a saber, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, -NH₂, -NO₂, -alquilo(C₁₋₂) sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF₃, -OCF₃ y -(CH₂)₀₋₄-COOH. En diferentes realizaciones, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por «acilo» se entiende X'-R"-C(O)-, en donde R" es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquilarilo sustituido y X' es H o está ausente.

Por «arilalquilo» o «alquilarilo» se entiende un «alquilo» unido a un «arilo».

- 20 Por «Abu» se entiende ácido α-aminobutírico.

Por «Aepa» se entiende 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina, representada por la estructura:



Por «Aib» se entiende ácido α-aminoisobutírico.

Por «Ala» o «A» se entiende alanina.

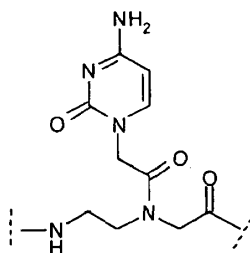
- 25 Por «β-Ala» se entiende β-alanina.

Por «Arg» o «R» se entiende arginina.

Por «Asn» o «N» se entiende asparragina.

Por «Asp» o «D» se entiende ácido aspártico.

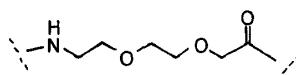
Por «Caeg» se entiende N-(2-aminoetil)-N-(2-citosinil-1-oxo-etil)-glicina representada por la estructura:



- 30 Por «Cys» o «C» se entiende cisteína.

Por «Dab» se entiende ácido 2,4-diaminobutírico.

Por «Doc» se entiende ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, representado por la estructura



- 35 Por «Gln» o «Q» se entiende glutamina.

Por «Glu» o «E» se entiende ácido glutámico.

Por «Gly» o «G» se entiende glicina.

Por «His» o «H» se entiende histidina.

Por «Ile» o «I» se entiende isoleucina.

Por «Leu» o «L» se entiende leucina.

5 Por «Lys» o «K» se entiende lisina.

Por «Met» o «M» se entiende metionina.

Por «1Nal» se entiende β -(1-naftil)alanina.

Por «2Nal» se entiende β -(2-naftil)alanina.

Por «Nle» se entiende norleucina.

10 Por «Orn» se entiende ornitina.

Por «2Pal» se entiende β -(2-piridinil)alanina.

Por «3Pal» se entiende β -(3-piridinil)alanina.

Por «4Pal» se entiende β -(4-piridinil)alanina.

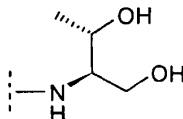
Por «Phe» o «F» se entiende fenilalanina.

15 Por «Pro» o «P» se entiende prolina.

Por «Ser» o «S» se entiende serina.

Por «Thr» o «T» se entiende treonina.

Por «Thr-ol» se entiende treoninol, representado por la estructura:



20 Por «Val» o «V» se entiende valina.

Por «(N-Me)Trp» se entiende N- α -metil-triptófano.

A continuación se definen algunas otras abreviaturas utilizadas en la presente memoria :

Por «Ac» se entiende acetilo.

Por «Boc» se entiende *tert*-butiloxicarbonilo.

25 Por «Bzl» se entiende bencilo.

Por «DCM» se entiende diclorometano.

Por «DIC» se entiende *N,N*-diisopropilcarbodiimida.

Por «DIEA» se entiende diisopropiletilamina.

Por «Dmab» se entiende 4-{*N*-(1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil)-amino}bencilo.

30 Por «DMAP» se entiende 4-(dimetilamino)piridina.

Por «DMF» se entiende dimetilformamida.

Por «DNP» se entiende 2,4-dinitrofenilo.

Por «Fmoc» se entiende fluorenilmetiloxicarbonilo.

Por «HBTU» se entiende hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

35 Por «cHex» se entiende ciclohexilo.

Por «HOAT» se entiende hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

Por «HOBt» se entiende 1-hidroxi-benzotriazol.

Por «Mmt» se entiende 4-metoxitritilo.

Por «NMP» se entiende N-metilpirrolidona.

5 Por «Pbf» se entiende 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo.

Por «tBu» se entiende *tert*-butilo.

Por «TIS» se entiende triisopropilsilano.

Por «TOS» se entiende tosilo.

Por «trt» se entiende tritilo.

10 Por «TFA» se entiende ácido trifluoroacético.

Por «TFFH» se entiende hexafluorofosfato de tetrametilfluoroforamidinio.

15 Por «agonista del receptor de la somatostatina» se entiende un compuesto que tiene una alta afinidad de fijación (p. ej., K_i de menos de 100 nM, o preferiblemente de menos de 10 nM, o más preferiblemente de menos de 1 nM) por un receptor de la somatostatina (p. ej., según se define mediante el ensayo de fijación al receptor descrito más adelante), tal como cualquiera de los diferentes subtipos: p. ej., SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4 y SSTR-5, y desencadena un efecto parecido al de la somatostatina; por ejemplo, en un ensayo para la inhibición de la producción intracelular de AMPc.

20 Por «agonista selectivo de la somatostatina» se entiende un agonista del receptor de la somatostatina que tiene una afinidad de fijación más alta (a saber, una K_i menor) por un subtipo de receptor de la somatostatina que por cualquier otro subtipo de receptor de la somatostatina, tal como, por ejemplo, un agonista selectivo del SSTR-2 de la somatostatina.

25 Por «agonista del receptor de la dopamina» se entiende un compuesto que tiene una alta afinidad de fijación (p. ej., K_i de menos de 100 nM, o preferiblemente de menos de 10 nM, o más preferiblemente de menos de 1 nM) por un receptor de la dopamina (p. ej., según se define mediante el ensayo de fijación al receptor descrito más adelante), tal como cualquiera de los diferentes subtipos: p. ej., los receptores D1, D2, D3, D4 y D5.

Descripción detallada

La invención da a conocer análogos quiméricos de somatostatina-dopamina como se describe en las reivindicaciones y su uso terapéutico para el tratamiento de neoplasias, acromegalia y otras afecciones.

30 Se han aislado diferentes receptores de la somatostatina (SSTR, por su nombre en inglés) (p. ej., SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3, SSTR-4 y SSTR-5). Los agonistas de la somatostatina son aquellos compuestos que se fijan al menos a un SSTR (p. ej., agonista del SSTR-1, agonista del SSTR-2, agonista del SSTR-3, agonista del SSTR-4 o un agonista del SSTR-5).

Otros ejemplos de agonistas de la somatostatina son los abarcados por las fórmulas o los específicamente citados en las publicaciones presentadas a continuación.

35 Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 03/057214 (2003)

Solicitud de los EE.UU. n.º 20030191134 (2003)

Solicitud de los EE.UU. n.º 20030083241 (2003)

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 02/10215 (2002)

Patente de los EE.UU. n.º 6.316.414 (2001)

40 Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 99/22735 (1999)

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 98/08100 (1998)

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 98/44921 (1998)

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 98/45285 (1998)

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 98/44922 (1998)

Solicitud de patente europea n.º EP P5 164 EU (Inventor: G. Keri);

Van Binst, G. et al. *Peptide Research* 5:8 (1992);

Horvath, A. et al. Resumen, «Conformations of Somatostatin Analogs Having Antitumor Activity», *22nd European peptide Symposium*, 13-19 de setiembre de 1992, Interlaken, Suiza;

5 Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 91/09056 (1991);

Solicitud de patente europea n.º EP 0 363 589 A2 (1990);

Patente de los EE.UU. n.º 4.904.642 (1990);

Patente de los EE.UU. n.º 4.871.717 (1989);

Patente de los EE.UU. n.º 4.853.371 (1989);

10 Patente de los EE.UU. n.º 4.725.577 (1988);

Patente de los EE.UU. n.º 4.684.620 (1987);

Patente de los EE.UU. n.º 4.650.787 (1987);

Patente de los EE.UU. n.º 4.603.120 (1986);

Patente de los EE.UU. n.º 4.585.755 (1986);

15 Solicitud de patente europea n.º EP 0 203 031 A2 (1986);

Patente de los EE.UU. n.º 4.522.813 (1985);

Patente de los EE.UU. n.º 4.486.415 (1984);

Patente de los EE.UU. n.º 4.485.101 (1984);

Patente de los EE.UU. n.º 4.435.385 (1984);

20 Patente de los EE.UU. n.º 4.395.403 (1983);

Patente de los EE.UU. n.º 4.369.179 (1983);

Patente de los EE.UU. n.º 4.360.516 (1982);

Patente de los EE.UU. n.º 4.358.439 (1982);

Patente de los EE.UU. n.º 4.328.214 (1982);

25 Patente de los EE.UU. n.º 4.316.890 (1982);

Patente de los EE.UU. n.º 4.310.518 (1982);

Patente de los EE.UU. n.º 4.291.022 (1981);

Patente de los EE.UU. n.º 4.238.481 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.235.886 (1980);

30 Patente de los EE.UU. n.º 4.224.199 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.211.693 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.190.648 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.146.612 (1979);

Patente de los EE.UU. n.º 4.133.782 (1979);

35 Patente de los EE.UU. n.º 5.506.339 (1996);

Patente de los EE.UU. n.º 4.261.885 (1981);

Patente de los EE.UU. n.º 4.728.638 (1988);

Patente de los EE.UU. n.º 4.282.143 (1981);

Patente de los EE.UU. n.º 4.215.039 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.209.426 (1980);

Patente de los EE.UU. n.º 4.190.575 (1980);

5 Solicitud de patente europea n.º EP 0 389 180 (1990);

Solicitud de patente europea n.º EP 0 505 680 (1982);

Solicitud de patente europea n.º EP 0 083 305 (1982);

Solicitud de patente europea n.º EP 0 030 920 (1980);

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 88/05052 (1988);

10 Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 90/12811 (1990);

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 97/01579 (1997);

Solicitud PCT de patente internacional n.º WO 91/18016 (1991);

Patente del Reino Unido n.º GB 2.095.261 (1981); y

Solicitud francesa n.º FR 2.522.655 (1983).

15 Obsérvese que para todos los agonistas de la somatostatina descritos en la presente memoria, cada resto aminoacídico se representa con la estructura de -NH-C(R)H-CO- , en la que R es la cadena lateral (p. ej., CH_3 para Ala). Las líneas entre los restos aminoacídicos representan los enlaces peptídicos que unen los aminoácidos. De igual modo, cuando el resto aminoacídico es ópticamente activo, está en la configuración de forma L, a menos que la forma D se nombre expresamente. Por motivos de claridad, no se muestran los enlaces disulfuro (p. ej., puente disulfuro) que existen entre dos toiles libres de restos de Cys. Las abreviaturas de los aminoácidos habituales siguen las recomendaciones de la IUPAC-IUB.

20

Síntesis de los agonistas de la somatostatina

Los procedimientos para sintetizar los agonistas peptídicos de la somatostatina están bien documentados y se encuentran dentro de la capacidad de una persona experta en la técnica. Por ejemplo, los péptidos se sintetizan en la resina amídica MBHA de Rink (resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucil-MBHA) con un protocolo de fase sólida estándar de la química de Fmoc. A continuación, el péptido unido a la resina con el amino funcional libre en el extremo amino se trata con el correspondiente compuesto que contiene el resto dopamina. El producto final se escinde de la resina con una mezcla de TFA en agua/triisopropilsilano (TIS).

25

Por ejemplo, la síntesis de H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ puede conseguirse siguiendo el protocolo presentado en el ejemplo 1 de la solicitud de patente europea n.º 0 395 417 A1. La síntesis de los agonistas de la somatostatina con un extremo amino sustituido se puede conseguir, por ejemplo, siguiendo el protocolo presentado en la publicación PCT de patente internacional n.º WO 88/02756, publicación PCT de patente internacional n.º WO 94/04752 y/o la solicitud de patente europea n.º 0 329 295.

30

Los péptidos se pueden ciclar y se ciclaron con el uso de una solución de yodo en MeOH/agua y se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa C18, utilizando tampones de acetonitrilo-TFA al 0,1%/agua-TFA al 0,1%. La homogeneidad se evaluó por HPLC analítica y espectrometría de masas, y se determinó que era >95% para cada péptido.

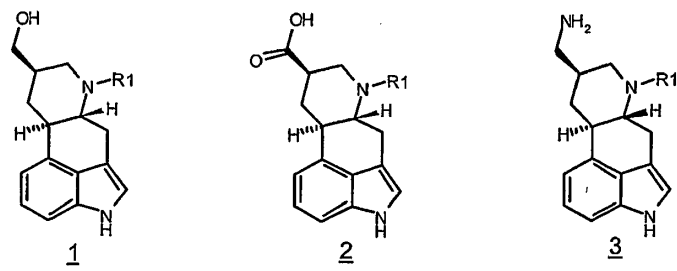
35

Algunos aminoácidos poco frecuentes se compararon a los vendedores siguientes: Fmoc-Doc-OH y Fmoc-AEPA-OH se compraron a Chem-Impex International, Inc. (Wood Dale, IL, EE.UU.). Fmoc-Caeg (Bhoc)-OH se compró a PerSeptive Biosystems (Framingham, MA, EE.UU.). Bhoc significa benzhidroxiloxycarbonilo.

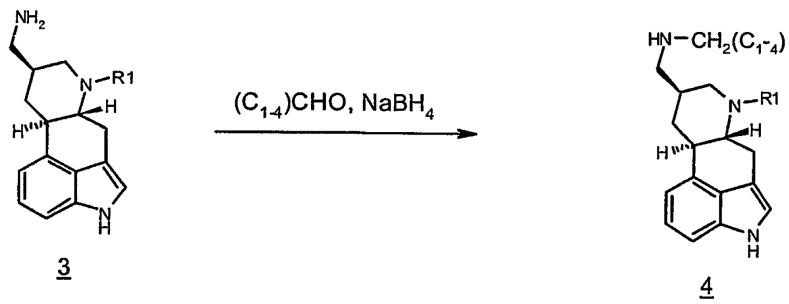
40

Síntesis de los agonistas de la dopamina

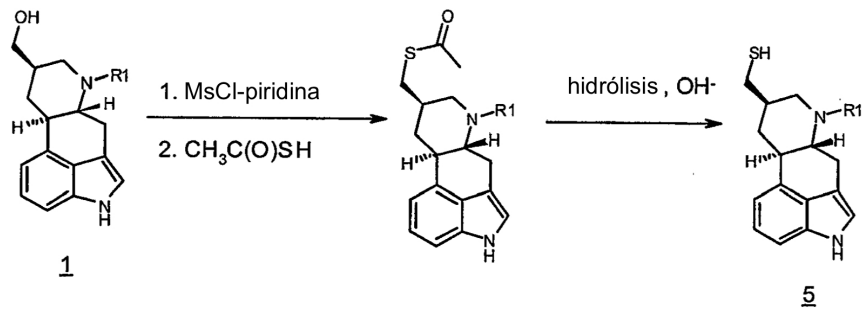
Los procedimientos para sintetizar muchos agonistas de la dopamina están bien documentados y se encuentran dentro de la capacidad de una persona experta en la técnica. Otros procedimientos sintéticos se dan a conocer en los esquemas de reacción y ejemplos que vienen a continuación.



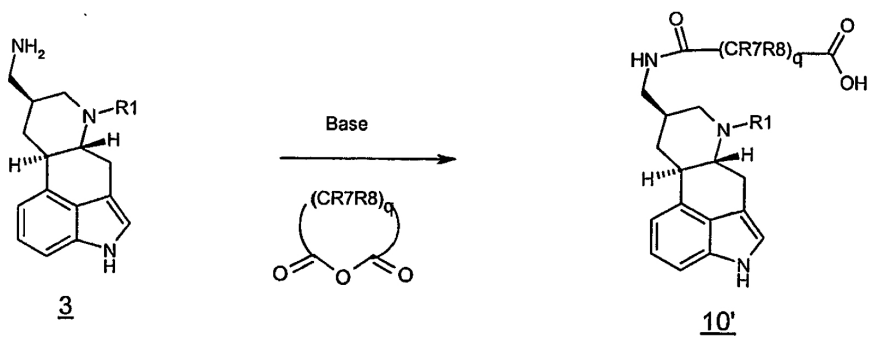
Esquema 1



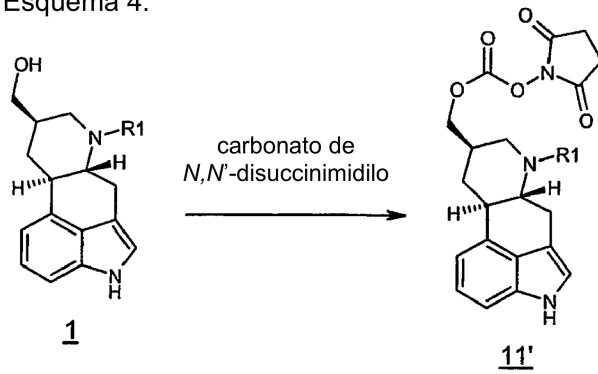
Esquema 2



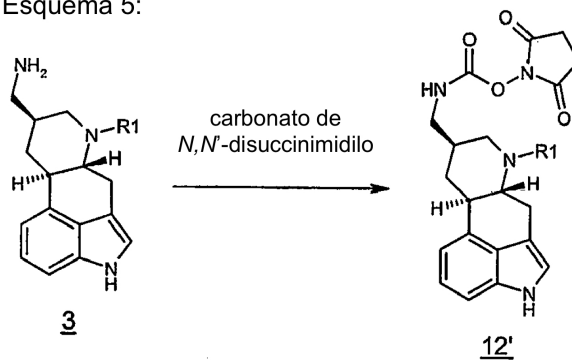
Esquema 3:



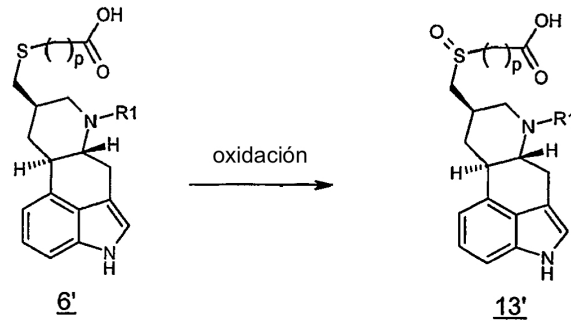
Esquema 4:



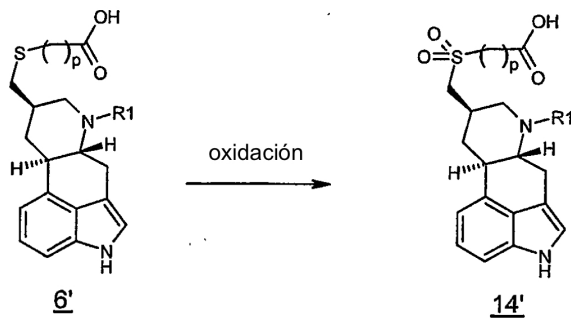
Esquema 5:



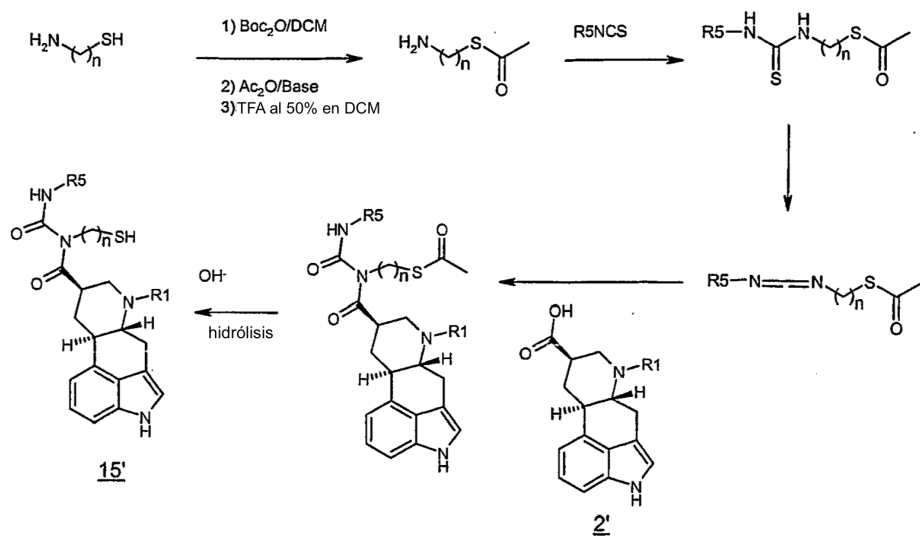
Esquema 6:



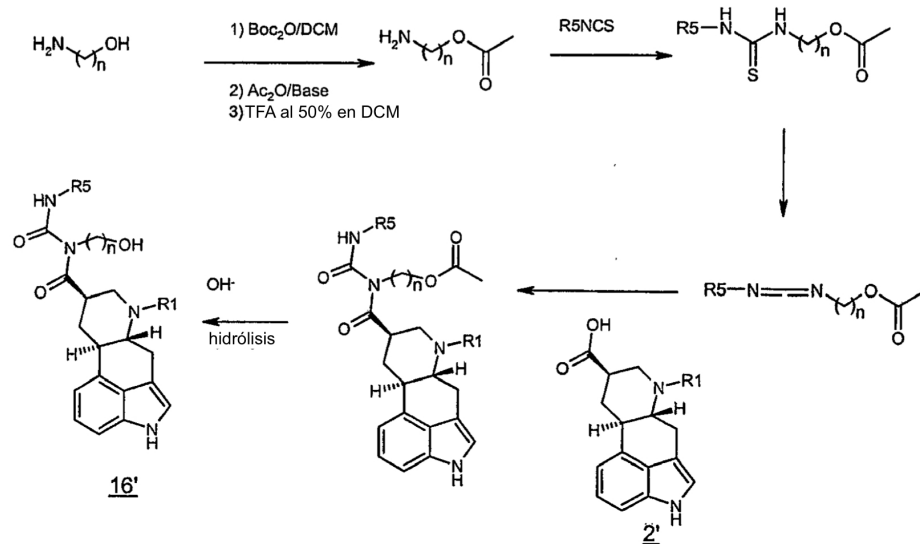
Esquema 7:



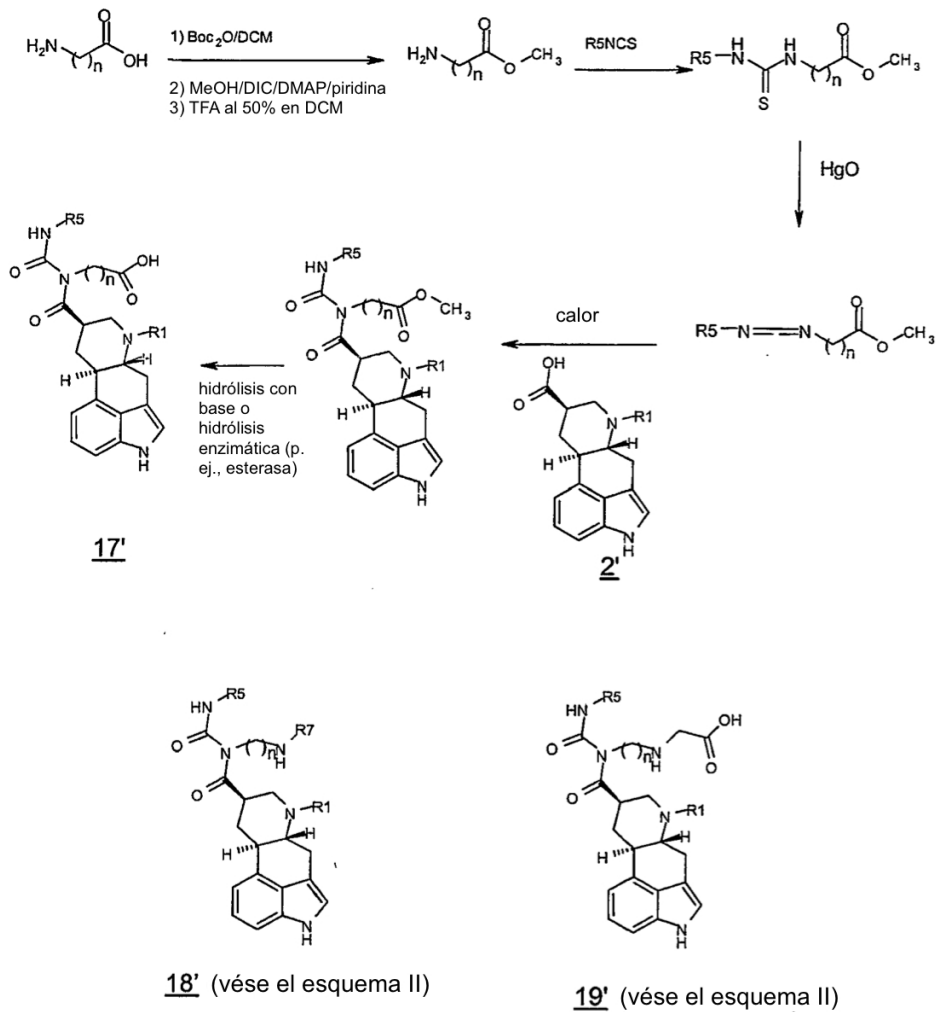
Esquema 8:



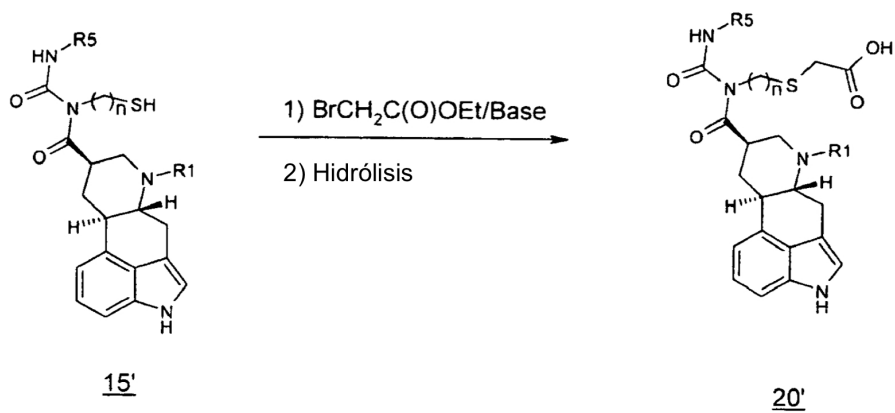
Esquema 9:



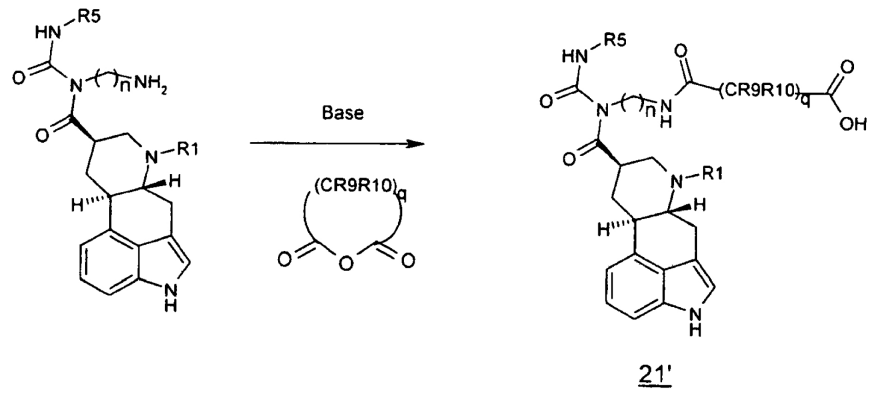
Esquema 10:



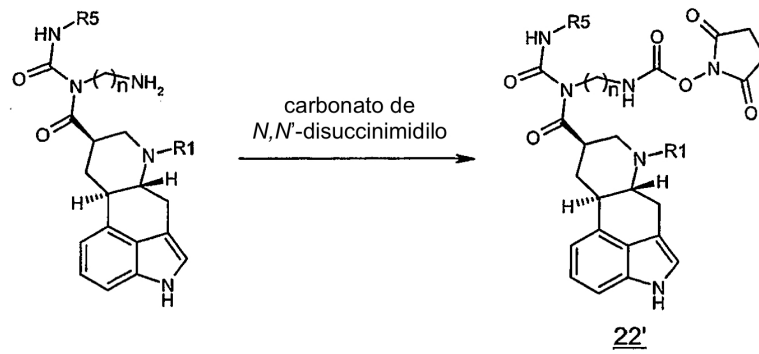
Esquema 11:



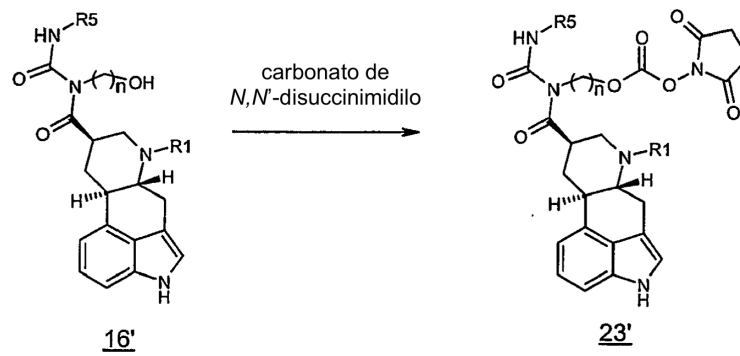
Esquema 12:



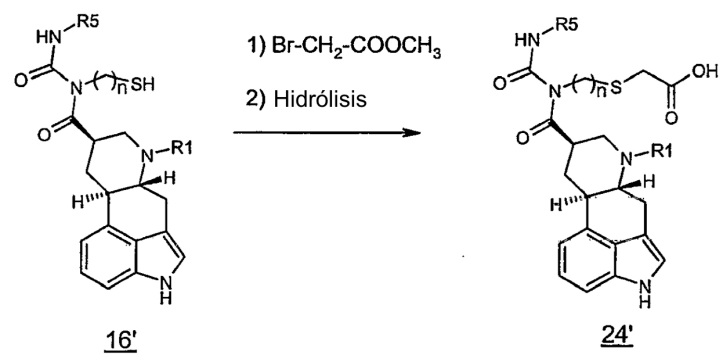
Esquema 13:



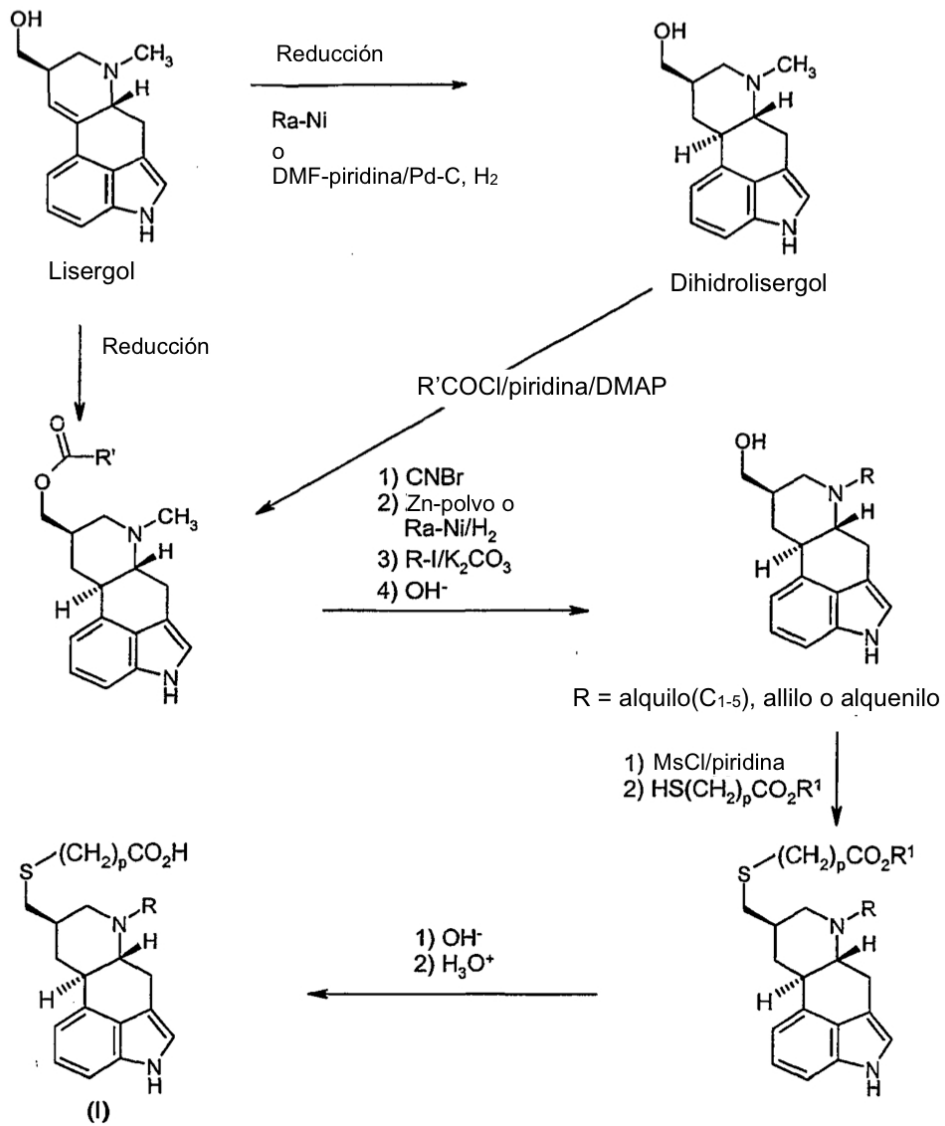
Esquema 14:



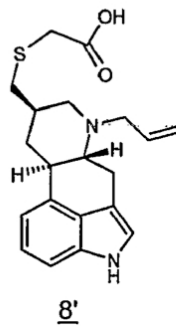
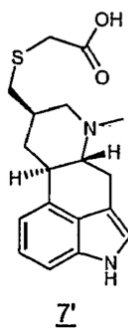
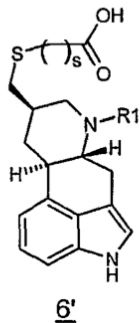
Esquema 15:



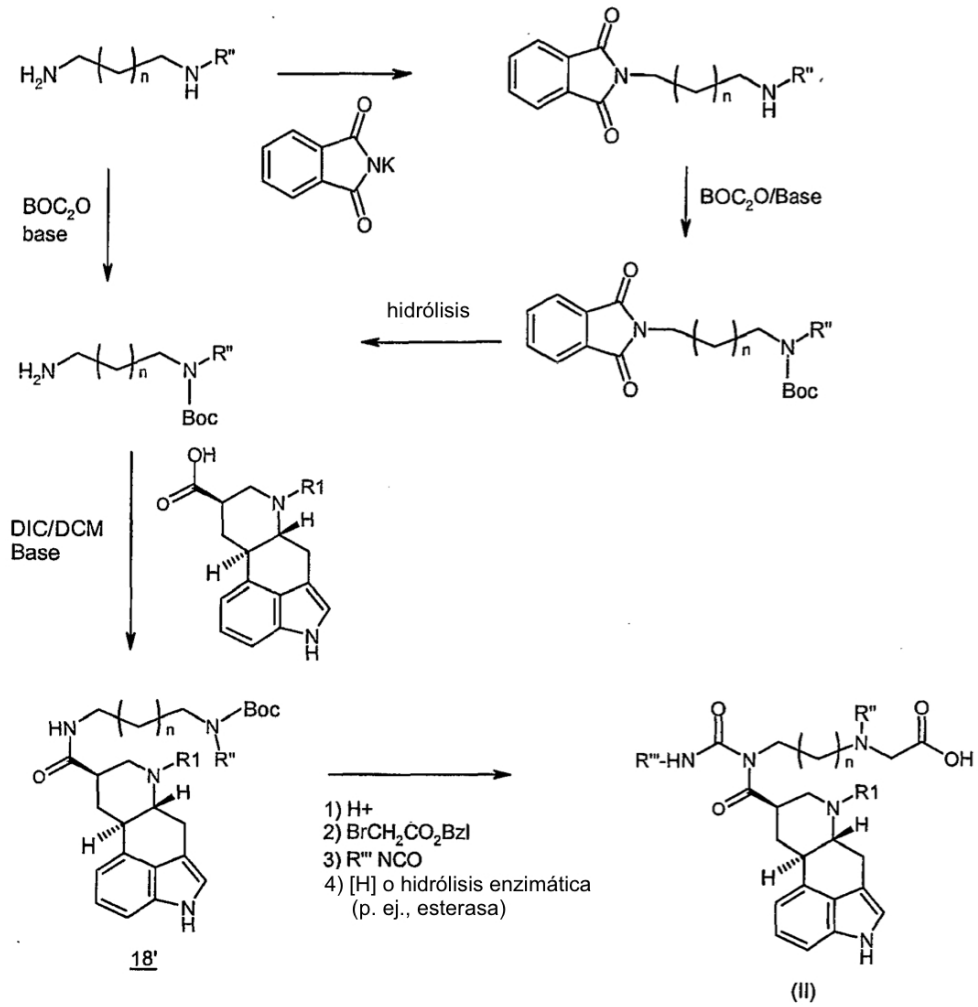
Esquema I



Los compuestos 6', 7' y 8' se pueden sintetizar con el esquema de síntesis anterior:

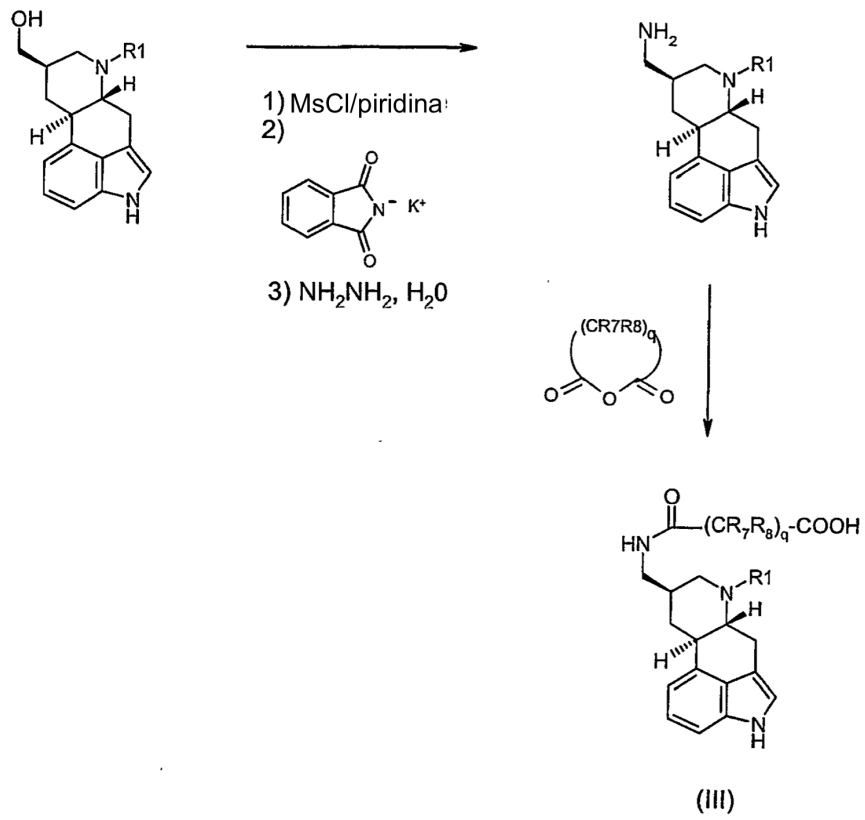


Esquema II

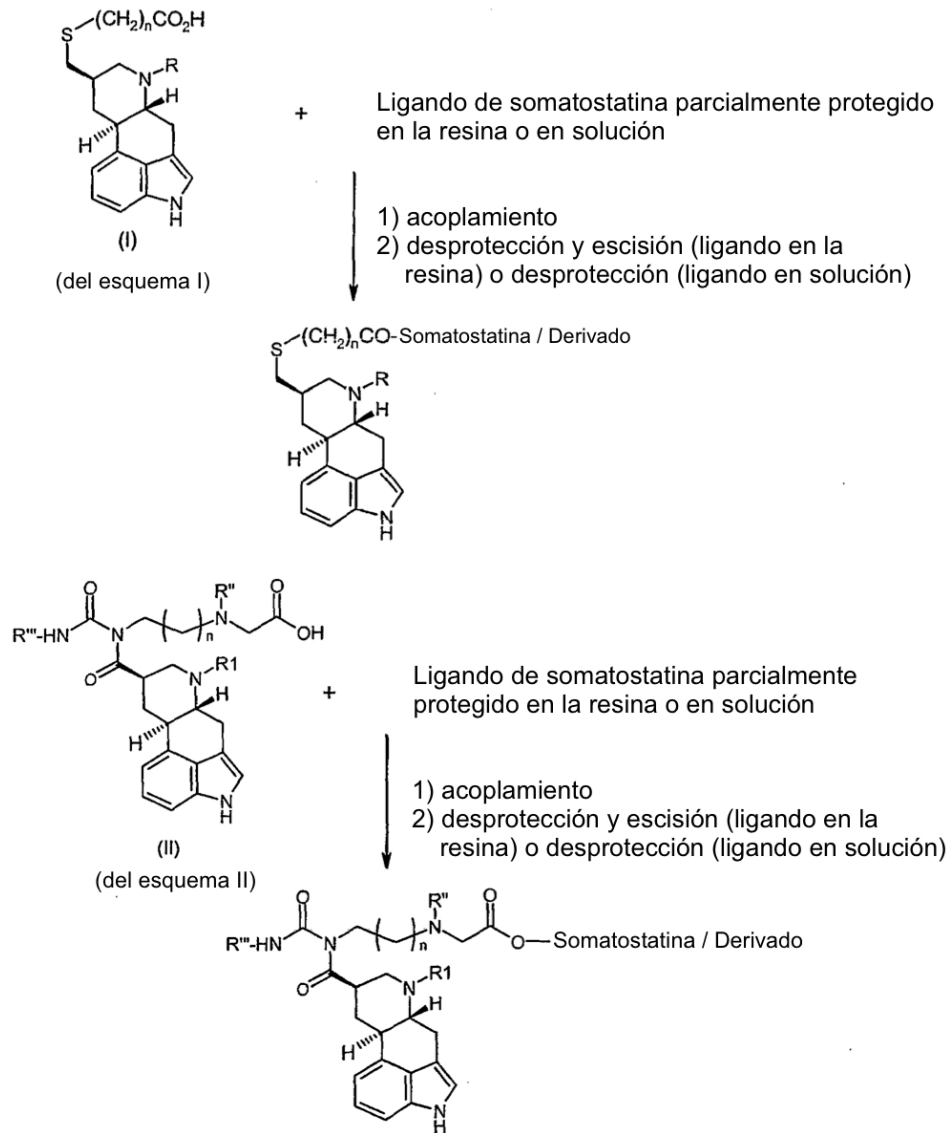


En donde R'' y R''' son, independientemente, H o alquilo C₁₋₄

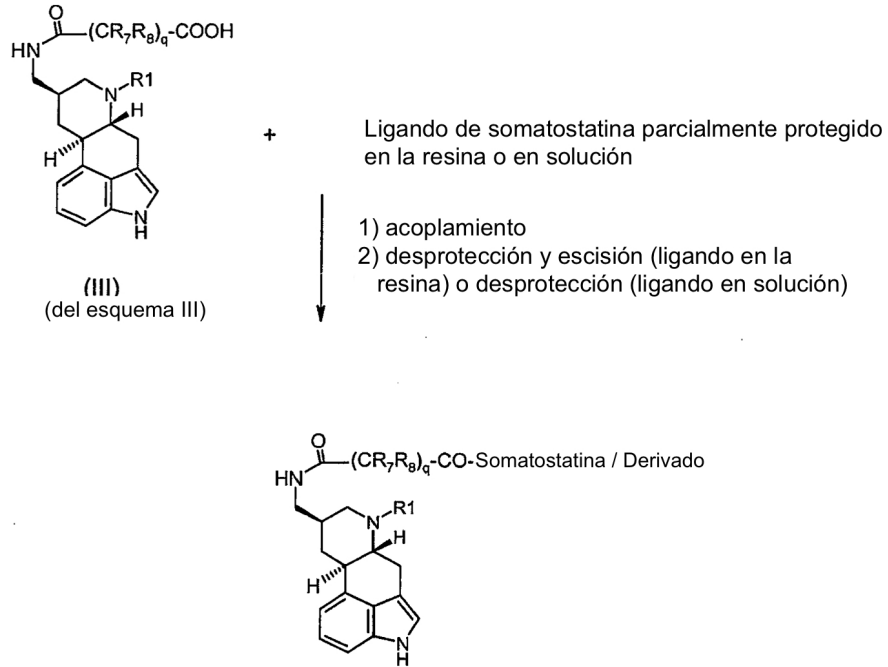
Esquema III



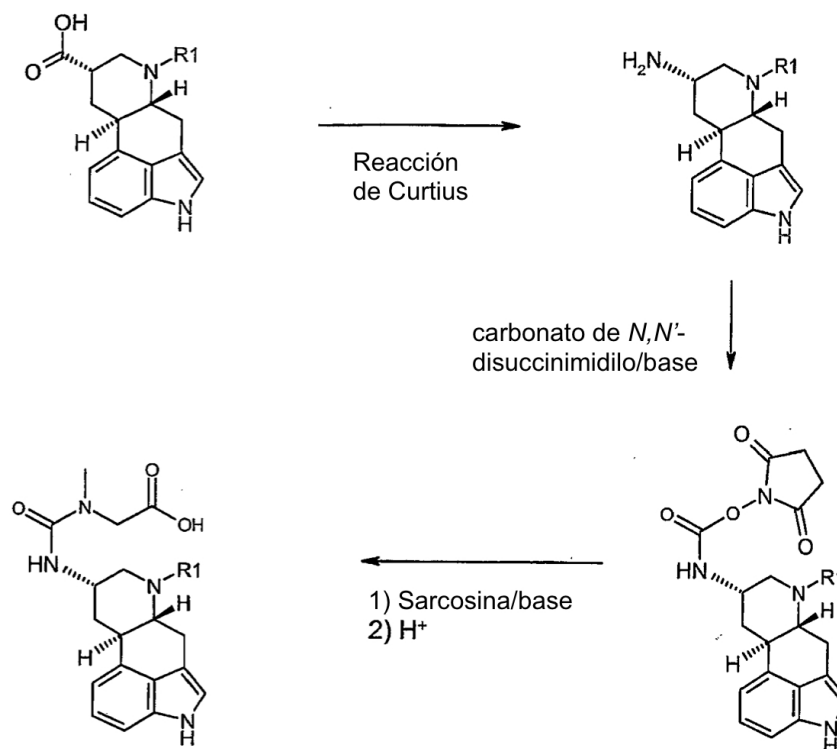
Esquema IV



Esquema V



Esquema VI



Síntesis de las quimeras de somatostatina-dopamina

Las quimeras de somatostatina-dopamina se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas de reacción y ejemplos que vienen a continuación. La sustancia de partida y los intermedios para tales compuestos están disponibles comercialmente o se preparan con procedimientos estándares, p. ej., véase *Pharmazie* 39, 537 (1984); recopilar *Czech. Chem. Commun.* 33, 577 (1966); *Helv. Chim. Acta* 32,1947, (1949), U.S.P. 5.097.031; USP 3.901.894; patente europea EP 0003667; y USP 4.526.892. Los procedimientos para la síntesis de los péptidos los conoce bien el experto en la técnica (p. ej., véase Stewart et al., *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical, 2.^a Ed. 1984; G. A. Grant; *Synthetic peptide*; WH., Freenand Co., Nueva York, 1992; M. Bodanszky, A. Bodanszky, «The Practice of Peptide Synthesis», Spring Verlag. N. Y. 1984).

- 5
10 Otras quimeras de somatostatina-dopamina que suprimen la secreción de la hormona de crecimiento y de la prolactina y que son útiles para el tratamiento de la acromegalia se describen en Saveanu et al. (1. *Clin. Endocrin. and Metab.* 87: 5545-5552, 2002).

Ejemplo 1: Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

15 El péptido Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂ se sintetizó automáticamente en un sintetizador de péptidos ACT 396 (Advanced ChemTech, Louisville, KY) mediante la química del fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc). Se utilizó una resina de 4-metilbencilhidrilamina (MBHA) amídica de Rink (Novabiochem, San Diego, CA) con sustitución de 0,66 mmol/g (sub: 0,66 mmol/g, 76 mg, escala de 50 µmol). Los aminoácidos con Fmoc utilizados son Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Thr(But)-OH, Fmoc-DPhe-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH y Fmoc-DLys(Dde)-OH de NOVABIOCHEM (San Diego, CA) y Fmoc-3ITyr-OH de CHEM-
20 IMPEX INTERNATIONAL, Inc. (Wood Dale, IL). La síntesis se llevó a cabo a una escala de 50 µmol. Para cada ciclo de reacción, el sintetizador de péptidos ACT 396 se programó para que realizara: (1) lavado con N-metilpirrolidona (NMP) dos veces; (2) retirada del grupo protector Fmoc con piperidina al 20% en NMP durante 1 X 5 min y 1 X 25 min; (3) lavado con NMP dos veces; y (4) doble acoplamiento con un exceso de 4 veces del aminoácido protegido con Fmoc (0,20 mmol), HOBT (0,2 mmol) y *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (0,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) durante 1 hora para el acoplamiento. La resina se acopló sucesivamente de acuerdo con la secuencia.

Después de haber ensamblado la cadena peptídica, se retiró el grupo Fmoc y la resina se lavó completamente con NMP y diclorometano (DCM). La resina se transfirió a un vaso de reacción en un agitador y se trató con hidrozina al 2% en DMF durante 2 x 30 minutos para retirar el grupo protector Dde de la cadena lateral de DLys. Después de lavar sucesivamente con DMF, MeOH y DCM, la resina se agitó durante una noche con Dop2-OH (54 mg, 3,0 eq), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBrop, 82 mg, 3,4 eq), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT, 0,4 mg, 3,0 eq), pentalfluorofenol (18,4 mg, 4 eq), DMAP (0,25 ml de 0,1 M en DMF, 1,0 eq) y diisopropiletilamina (DIEA) (53 µl, 4 eq).

Después de lavar sucesivamente con DMF, MeOH y DCM, la resina se trató con una mezcla de TFA (4,75 ml), H₂O (0,4 ml) y trisopropilsilano (TIS, 0,425 ml) durante 2 horas. La resina se retiró por filtración. El filtrado se vertió en 70 ml de éter. El precipitado formado se recogió por filtración y se lavó exhaustivamente con éter. Este producto bruto se disolvió en 5 ml de una solución acuosa de ácido acético (agua/ácido acético = 1:1). A continuación, la solución se diluyó con 50 ml de H₂O y 20 ml de acetonitrilo, al cual se añadió, gota a gota, yodo en metanol hasta que la solución adquirió un color amarillo duradero. La solución se agitó lentamente durante 1 hora y la reacción se detuvo con la adición de una solución acuosa de Na₂S₂O₃. El producto bruto se purificó en HPLC preparativa de fase inversa con una columna C18 DYNAMAX-100A⁰ (4 x 43 cm, Varian, Walnut Creek, CA). La columna se eluyó con un gradiente lineal de 90% A y 10% B a 60% A y 40% B en una hora, en donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Se juntaron las fracciones que contenían un componente importante por absorción ultravioleta (UV) y se liofilizaron. La pureza fue del 95,7% basándose en un análisis por HPLC analítica. El análisis por espectrometría de masas de ionización y electropulverización (ESI MS) dio una masa molecular de 1982,6 Da (en concordancia con la masa molecular calculada de 1983,3 Da).

Ejemplo 2: Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂

El compuesto Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂ se sintetizó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂ (según se describe más arriba en el ejemplo 1) con los cambios que vienen a continuación. Tras el ensamblaje de la cadena peptídica, la resina se transfirió a un vaso de agitación en un agitador y se trató con piperidina al 25% en DMF durante 30 minutos para retirar el grupo Fmoc protector del extremo amino. Tras los sucesivos lavados con DMF, MeOH y DCM, la resina se agitó durante una noche con Dop2-OH (3,0 eq), PyBrop (3,4 eq), HOAT (3,0 eq), DMAP (1,0 eq) y DIEA (4 eq). Tras la escisión y la purificación, el producto deseado se encontró que tenía una pureza del 95% basándose en el análisis por HPLC analítica. El análisis de ESI-MS produjo una masa molecular de 2145,9 (en concordancia con la masa molecular calculada de 2145,6).

Ejemplo 3: Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂

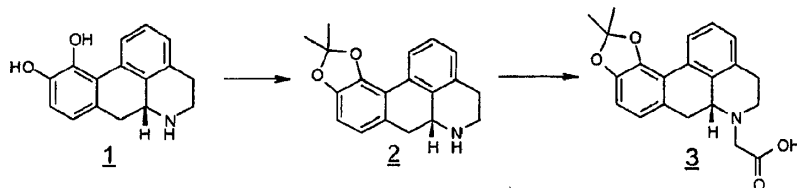
El compuesto del título se sintetizó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Dop2-DPhe-Doc-DPhe-c[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂ (descrito más arriba en el ejemplo 2) salvo

que el Fmoc-Lys(Fmoc)-OH se utilizó para el acoplamiento del último resto de Lys en el extremo amino. Se encontró que el producto era homogéneo y que la pureza por HPLC era del 93,9%. El análisis de ESI-MS produjo una masa molecular de 2020,9 (en concordancia con la masa molecular calculada de 2020,1).

Ejemplo 4 de referencia: Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

- 5 El compuesto del título se sintetizó sustancialmente de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Dop2-DPhe-Doc-DPhe-c[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂ (descrito más arriba en el ejemplo 1). La pureza del producto final era del 93,9% basándose en el análisis por HPLC analítica. El análisis de ESI-MS produjo la masa molecular de 1514,50 (en concordancia con la masa molecular calculada de 1514,63).

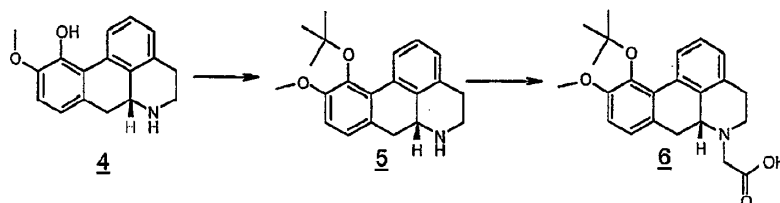
Ejemplo 5 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (3)



10 Durante una noche y a temperatura ambiente se agita una mezcla del compuesto R(-)norapomorfina 1 (de Sigma, 200 mg, 0,79 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (451 mg, 2,37 mmol) en acetona (20 ml). El solvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno (30 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 veces) y salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce acetonida- R(-)norapomorfina, lo que produce el compuesto 2.

15 A una mezcla del compuesto 2 (167 mg, 0,57 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (219 mg, 1,7 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade, gota a gota, ácido bromoacético (2,36 mg, 1,7 mmol) a 0 °C. A continuación, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. La solución se lava con salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 3.

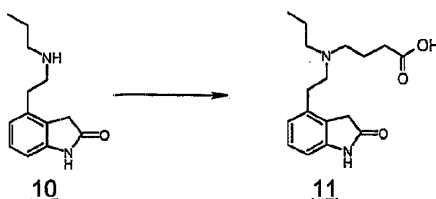
Ejemplo 6 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (6)



25 La mezcla de R(-)norapomorfina 4 (200 mg, 0,748 mmol), 2-metilpropeno (83,9 mg, 1,50 mmol) y una cantidad catalítica de H₂SO₄ concentrado en CH₂Cl₂ (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lava con NaHCO₃ saturado en solución acuosa (2 veces) y salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto 5.

30 A una mezcla del compuesto 5 (150 mg, 0,486 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (188 mg, 1,46 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade, gota a gota, ácido bromoacético (203 mg, 1,46 mmol) a 0 °C. A continuación, se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. La solución se lava con salmuera (2 veces) y se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 6.

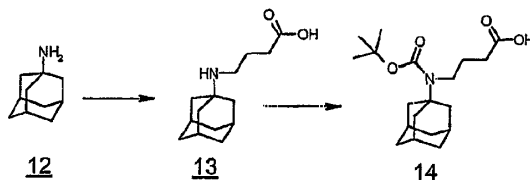
Ejemplo 7 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (11)



35 A una mezcla de indolona 10 (patente internacional WO 9415918, 218 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (258 mg, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (214 mg, 1,0 mmol). La solución

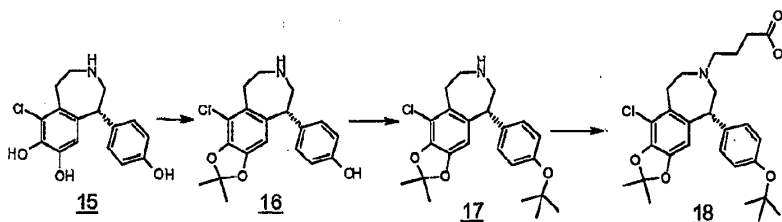
resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 11.

Ejemplo 8 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (14)



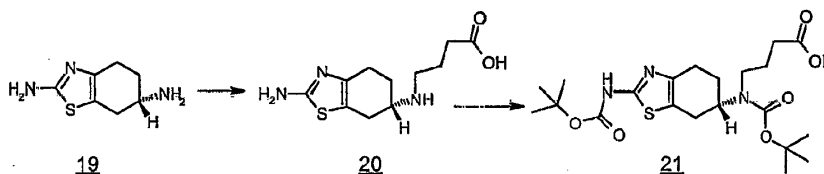
- 5 A una mezcla de hidrocloreto de 1-adamantanamina 12 (Aldrich, 187 mg, 1,00 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (214 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lava con salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto 13.
- 10 A una solución del compuesto 13 (190 mg, 0,8 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se le añade NaOH a 1 N (1,0 ml) a 0 °C. A la solución resultante se le añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (192 mg, 0,88 mmol) durante 30 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El dioxano se retira a presión reducida. A la solución acuosa resultante se le añade acetato de etilo. El pH de la solución se ajusta a aproximadamente pH 3 con la adición de una solución de HCl a 0,2 N a 0 °C. La capa orgánica se separa, se lava con agua (dos veces), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 14.

Ejemplo 9 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (18)



- 20 La mezcla de fenoldopam 15 (de Sigma, 306 mg, 1,00 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (476 mg, 2,50 mmol) en acetona (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. El solvente se retira con presión reducida. El residuo se disuelve en cloruro de metileno (30 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 veces) y salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce acetonida-fenoldopam 16.
- 25 A una mezcla de acetonida-fenoldopam 16 (277 mg, 0,80 mmol), 2-metilpropeno (67,0 mg, 1,20 mmol) y una cantidad catalítica de H_2SO_4 concentrado en CH_2Cl_2 (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 veces) y salmuera (2 veces) y se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto 17.
- 30 A una mezcla de 17 (201 mg, 0,50 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (129 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (107 mg, 0,5 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lava con salmuera (2 veces), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 18.

Ejemplo 10 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (21)

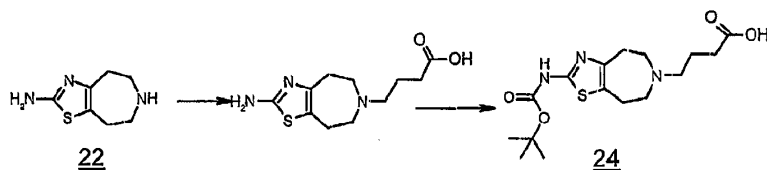


- 35 A una solución de 19 (169 mg, 1,0 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (10 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (214 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agita durante 24 horas. Durante este tiempo, el pH de la solución se

mantiene a 7-8 con la adición de una solución de NaOH a 0,5 N. Los solventes se retiran con presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en sílice, lo que produce el compuesto 20.

5 A una solución de 20 (179 mg, 0,7 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se le añade NaOH a 1 N (2,1 ml) a 0 °C. A la solución resultante se le añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (336 mg, 1,54 mmol) durante el transcurso de 30 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El dioxano se retira a presión reducida. A la solución acuosa resultante se le añade acetato de etilo. El pH de la solución se ajusta a aproximadamente pH 3 con la adición de una solución de HCl a 0,2 N a 0 °C. Se separa la capa orgánica, se lava con agua (dos veces), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 21.

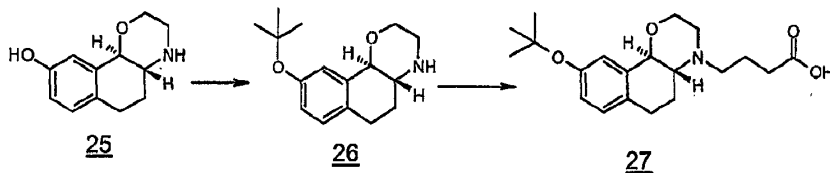
10 Ejemplo 11 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (24)



15 A una solución de 22 (169 mg, 1,0 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (10 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (214 mg, 1,0 mmol). La solución resultante se agita durante 24 horas. Durante este tiempo, el pH de la solución se mantiene a 7-8 con la adición de una solución de NaOH a 0,5 N. Los solventes se retiran con presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto 23.

20 A una solución de 23 (179 mg, 0,7 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se le añade NaOH a 1 N (1,4 ml) a 0 °C. A la solución resultante se le añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (168 mg, 0,77 mmol) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El pH de la solución se ajusta a aproximadamente pH 4-5 con la adición de una solución de HCl a 0,2 N a 0 °C. La solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 24.

Ejemplo 12 de referencia: Síntesis del compuesto intermedio (27)



25 Una mezcla de 25 (205 mg, 1,00 mmol), 2-metilpropeno (84 mg, 1,50 mmol) y H₂SO₄ concentrado en CH₂Cl₂ (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se lava con NaHCO₃ saturado en solución acuosa (2 veces) y salmuera (2 veces) y se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto 26.

30 A una mezcla de hidrocloreuro de 1-adamantanamina 26 (209 mg, 0,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (310 mg, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añade ácido 4-yodobutírico (171 mg, 0,8 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de sílice, lo que produce el compuesto intermedio 27.

Síntesis de otros compuestos

Los compuestos recogidos a continuación se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

35 Para introducir el resto o restos de Dop1, Dop2, Dop3 o Dop4 en los péptidos, se utilizaron Dop1-OH, Dop2-OH, Dop3-OH o Dop4-OH (patente internacional WO 02/100888 A1) durante las síntesis, respectivamente.

Para la síntesis de los péptidos que contienen Dop5, se utilizó Fmoc-Dopa(acetonida)-OH (Novabiochem, San Diego, CA).

Para el resto Dop6 en los péptidos, se utiliza el compuesto 11 durante la síntesis.

Para el resto Dop7 en los péptidos, se utiliza el compuesto 21 durante la síntesis.

40 Para el resto Dop8 en los péptidos, se utiliza el compuesto 14 durante la síntesis.

Para el resto Dop9 en los péptidos, se utiliza el compuesto 24 durante la síntesis.

Para el resto Dop10 en los péptidos, se utiliza el compuesto 3 durante la síntesis.

Para el resto Dop11 en los péptidos, se utiliza el compuesto 6 durante la síntesis.

Para el resto Dop12 en los péptidos, se utiliza el compuesto 27 durante la síntesis.

Para el resto Dop13 en los péptidos, se utiliza el compuesto 18 durante la síntesis.

- 5 La tabla 1 recoge los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina que probablemente tienen actividad de somatostatina y de dopamina *in vitro* o *in vivo*. Sólo los compuestos presentes en las reivindicaciones forman parte de la invención; los otros son compuestos de referencia.

Tabla 1

- Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Ac-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Ac-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-Lys(Ac)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Ac)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 15 Dop4-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop4-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop7-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop10-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop11-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 25 Dop12-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 30 Dop8-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop10-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop11-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop12-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop13-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂

- Dop7-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop10-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 5 Dop11-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop12-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 10 Dop7-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop10-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop11-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 15 Dop12-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop6-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop7-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 20 Dop8-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop9-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop10-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop11-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop12-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 25 Dop13-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop5-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop6-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop7-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop8-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 30 Dop9-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop10-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop11-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop12-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop13-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 35 Dop5-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop6-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop7-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂

- Dop8-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop9-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop10-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop11-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 5 Dop12-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop13-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop5-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop6-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop7-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 10 Dop8-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop9-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop10-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop11-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop12-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 15 Dop13-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop1-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop1-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 20 Dop3-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop4-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop4-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 25 Dop6-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop 10-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 30 Dop 11-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop12-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop 13-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop4-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 35 Dop5-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

- Dop8-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop 10-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop11-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 5 Dop12-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop1-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop3-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 10 Dop4-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pa1-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pa1-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop3-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop4-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 15 Dop5-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop6-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop7-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop8-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop9-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 20 Dop10-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop 11-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop12-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop13-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 25 Dop2-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop3-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop4-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 30 Dop3-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop4-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop5-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop6-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop7-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 35 Dop8-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop9-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop10-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂

- Dop11-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop12-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop13-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
5 Dop6-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop7-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop8-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop9-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop10-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
10 Dop11-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop12-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop13-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop5-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
15 Dop7-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop8-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop9-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
20 Dop12-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop13-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop7-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
25 Dop8-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop9-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
30 Dop13-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
35 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
5 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
10 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
15 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
20 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop1-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop1-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
25 Dop1-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop1-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
30 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
35 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
5 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
10 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
15 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
20 Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
25 Dop3-DLys(Dop3)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
30 Dop3-Lys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
35 Dop3-Lys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol

- Dop3-Lys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop3-Lys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 5 Dop3-Lys(Dop3)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Dop4-Lys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 15 Dop4-DLys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop4-Lys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
- 25 Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop4-Lys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 30 Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂

- Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
5 Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
10 Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
15 Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
20 Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
25 Dop6-DLys(Dop6)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
30 Dop6-Lys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
35 Dop6-Lys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol

- Dop6-Lys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop6-Lys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 5 Dop6-Lys(Dop6)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop6-Lys(Dop6)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-DLys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Dop7-DLys(Dop7)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
- 15 Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-DLys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-DLys(Dop8)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-Lys(Dop8)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 25 Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 30 Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-DLys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-DLys(Dop9)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop9-Lys(Dop9)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂

- Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 5 Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-DLys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-DLys(Dop10)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Dop10-Lys(Dop10)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
- 15 Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop11-DLys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-DLys(Dop11)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
- 25 Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
Dop10-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
- 30 Dop 12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-DLys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-DLys(Dop12)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-Lys(Dop12)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop10-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop 12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
Dop12-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂

- Dop12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop10-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop12-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 5 Dop13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-DLys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-DLys(Dop13)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 10 Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
 Dop 13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol
 15 Dop13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 20 Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 25 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop 1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 30 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 35 Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
5 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
10 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
15 Dop3-Lys(Dop3)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
20 Dop3-DLys(Dop3)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop3-DLys(Dop3)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
25 Dop4-Lys(Dop4)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
30 Dop4-Lys(Dop4)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
35 Dop4-DLys(Dop4)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop4-DLys(Dop4)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop4-DLys(Dop4)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
5 Dop5-DLys(Dop5)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
10 Dop5-DLys(Dop5)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
15 Dop6-Lys(Dop6)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop7-Lys(Dop7)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
20 Dop7-Lys(Dop7)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop7-Lys(Dop7)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop7-Lys(Dop7)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop8-Lys(Dop8)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop8-Lys(Dop8)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
25 Dop8-Lys(Dop8)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop8-Lys(Dop8)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
30 Dop9-Lys(Dop9)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
35 Dop11-Lys(Dop11)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

- Dop11-Lys(Dop11)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop12-Lys(Dop12)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop12-Lys(Dop12)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop12-Lys(Dop12)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 5 Dop12-Lys(Dop12)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂
 Dop13-Lys(Dop13)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂
 10 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 15 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 20 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop3-Lys(Dop3)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 25 Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop4-Lys(Dop4)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 30 Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop5-DLys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 35 Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
 Dop6-DLys(Dop6)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
 Dop6-DLys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

- Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-DLys(Dop6)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
5 Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
10 Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop11-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop12-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
15 Dop12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂
Dop13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
20 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
25 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
30 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
35 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 5 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 15 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂ Ejemplo 1
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 25 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 30 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂

ES 2 450 645 T3

- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 5 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 10 Dop4-Lys(Dop4)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop3-Lys(Dop3)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop4-Lys(Dop4)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 15 Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
- 20 Dop5-DLys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
- 25 Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 30 Dop5-Lys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-Lys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
- 35 Dop5-DLys(Dop5)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop5-DLys(Dop5)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂
Dop6-Lys(Dop6)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop7-Lys(Dop7)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop8-Lys(Dop8)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop9-Lys(Dop9)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop10-Lys(Dop10)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

5 Dop11-Lys(Dop11)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop12-Lys(Dop12)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop13-Lys(Dop13)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop6-Lys(Dop6)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop7-Lys(Dop7)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

10 Dop8-Lys(Dop8)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop9-Lys(Dop9)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop10-Lys(Dop10)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop11-Lys(Dop11)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Dop12-Lys(Dop12)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

15 Dop13-Lys(Dop13)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico. En la molécula pueden estar presentes otros centros asimétricos en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos, tales como isómeros ópticos independientes, puros o parcialmente purificados, mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se suelen dar a conocer por lo general en forma de sus sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como las sales procedentes 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 y metanosulfónico. 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 entre sodio, potasio, litio, calcio y magnesio, así como entre bases orgánicas.

Las sales farmacéuticamente aceptables se forman tomando aproximadamente 1 equivalente de un compuesto de la invención y poniéndolo en contacto con aproximadamente 1 equivalente o más del ácido apropiado correspondiente a la sal que se desea. La fabricación y el aislamiento de la sal resultante es bien conocido por los expertos en la técnica.

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 composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención asociado a un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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, otras sustancias distintas de dichos diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes farmacéuticamente aceptables, y los elixires contienen diluyentes inertes usados con frecuencia en la técnica, tal como agua. Además de dichos diluyentes inertes, las composiciones también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

- Los preparados según esta invención para la administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Ejemplos de solventes 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 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.
- 5 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.
- Las composiciones para la administración nasal o sublingual se preparan además con excipientes estándares bien conocidos en la técnica.
- 15 En general, se puede variar una dosis eficaz de un ingrediente activo en las composiciones de esta invención; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica 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, los niveles de dosificación de entre 0,0001 y 100 mg/kg de peso corporal al día se administran a seres humanos y a otros animales, por ejemplo, mamíferos.
- 20 Los intervalos de dosis preferidos son de 0,01 a 10,0 mg/kg de la masa corporal. Tales dosis se pueden administrar, por ejemplo, cada día como una dosis única o se pueden dividir entre varias dosis.

Ensayo de selectividad y especificidad del receptor de somatostatina

- La especificidad y la selectividad de los análogos de la somatostatina utilizados para sintetizar las quimeras de somatostatina-dopamina se determinó mediante un ensayo de fijación de radioligando a las células CHO-K1 transfectadas de forma estable con cada uno de los subtipos de SSTR, como se indica a continuación. Los análogos de la somatostatina se describen en la publicación de solicitud de patente de los EE.UU. n.º US 02210006790. En el vector de expresión de mamíferos pCMV (Life Technologies, Milano, Italia) se subclonaron las secuencias codificantes completas de los fragmentos genómicos de los genes del SSTR 1 (p. ej., n.º de acceso de Genbank M81829), SSTR 2 (p. ej., n.º de acceso de Genbank M81830), SSTR 3 (p. ej., n.º de acceso de Genbank L07062) y SSTR 4 (p. ej., n.º de acceso de Genbank AL049651) y un clon de ADNc de SSTR 5 (p. ej., n.º de acceso de Genbank D16827). El experto en la técnica conocerá otras secuencias de los SSTR. Las líneas celulares clonales que expresan de forma estable los SSTR 1 a 5 se obtuvieron mediante transfección en células CHO-K1 (ATCC, Manassas, Va, EE.UU.) mediante el procedimiento de coprecipitación con fosfato de calcio (Davis L. et al., 1994 en: «Basic methods in Molecular Biology», 2.ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT, EE.UU.: 611-646). El plásmido pRSV-neo (ATCC) se incluyó como un marcador seleccionable. Se seleccionaron las líneas celulares clonales en el medio RPMI 1640 que contenía 0,5 mg/ml de G418 (Life Technologies, Milán, Italia), se clonaron en anillo y se expandieron en el cultivo.
- 25
- 30
- 35

- Se obtuvieron membranas para los ensayos *in vitro* de fijación al receptor por homogeneización de las células CHO-K1 que expresan los subtipos de SSTR en 50 mM de Tris-HCl enfriado en hielo y por dos centrifugaciones a 39.000 g (10 min), con una resuspensión intermedia en tampón nuevo. Los sedimentos finales se resuspendieron en 10 mM de Tris-HCl para el ensayo.
- 40

- Para los ensayos de SSTR 1, 3, 4 y 5, las alícuotas de las preparaciones de la membrana se incubaron 90 minutos a 25 °C con 0,05 nM de [¹²⁵I-Tyr11]SS-14 en 50 mM de HEPES (pH 7,4) que contiene 10 mg/ml de seroalbúmina bovina (SAB), 5 mM de MgCl₂, 200 kU/ml de Trasylol, 0,02 mg/ml de bacitracina y 0,02 mg/ml de fluoruro de fenilmetilsulfonilo. El volumen de ensayo final fue de 0,3 ml.
- 45

- Para el ensayo del SSTR 2 se empleó [¹²⁵I]MK-678 a 0,05 nM a modo de radioligando y el tiempo de incubación fue de 90 minutos a 25 °C. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de filtros de microfibras de vidrio GF/C (Whatman Co.) (empapados previamente en polietilenoimina al 0,3%) en un colector de filtración BRANDEL. Cada tubo y cada filtro se lavó tres veces con alícuotas de 5 ml del tampón enfriado en hielo. La fijación específica se definió como el radioligando total fijado menos el fijado en presencia de 1000 nM de SS-14 en el caso de SSTR 1, 3, 4 y 5, o 1000 nM de MK-678 en el caso de SSTR2.
- 50

Ensayo de selectividad y especificidad del receptor de dopamina

- La especificidad y la selectividad del receptor 2 de dopamina por los análogos de la dopamina utilizados para sintetizar las quimeras de somatostatina-dopamina se determinó mediante un ensayo de fijación de radioligando tal y como se indica a continuación.
- 55

- Se prepararon membranas brutas mediante la homogeneización del cuerpo estriado congelado de rata (Zivic Laboratories, Pittsburgh, PA) en 20 ml de Tris-HCl a 50 mM enfriado en hielo con un disruptor de células POLYTRON de BRINKMAN (ajuste 6, 15 s). Se añadió el tampón para obtener un volumen final de 40 ml y se centrifugó el homogeneizado en un rotor SS-34 de Sorval a 39.000 g durante 10 minutos a 0-4 °C. El sobrenadante resultante se decantó y descartó. El sedimento se volvió a homogeneizar en tampón enfriado en hielo, se incubó previamente a 37 °C durante 10 min, se diluyó y se centrifugó como antes. El sedimento final se resuspendió en el tampón y se mantuvo en hielo para el ensayo de fijación al receptor.
- 5
- Para el ensayo, las alícuotas de las preparaciones de la membrana lavada y los compuestos problema se incubaron durante 15 minutos (37 °C) con 0,25 nM de [³H]espiperona (16,5 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA) en 50 mM de Tris HCl, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl₂, y 1 mM de MgCl₂. El volumen de ensayo final fue de 1,0 ml. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B con el uso de un colector de filtración de Brandel. A continuación, cada tubo y cada filtro se lavó tres veces con alícuotas de 5 ml del tampón enfriado en hielo. La fijación específica se definió como el radioligando total fijado menos el fijado en presencia de 1000 nM de (+) butaclamol.
- 10
- 15 Inhibición de la producción intracelular de AMPc
- La actividad agonista de un compuesto problema de la somatostatina se determina mediante el ensayo que se describe a continuación.
- Las células CHO-K1 que expresan subtipos de receptores de la somatostatina humana (SRIF-14) se siembran en placas de cultivo de tejido de 24 pocillos en medio RPMI 1640 con suero de ternera fetal (FCS) al 10%.
- 20 Las células a 10⁵ células/pocillo se lavan 2 veces con 0,5 ml de medio RPMI 1640. La solución de sales equilibrada de Hank se complementó con 0,5 mM de 3-isobutil-1-metilxantina («IBMX»), y las células se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. La producción de AMP cíclico se estimula por la adición de forskolina («FSK») a 10 μM (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) durante 30 minutos a 37°C.
- 25 El efecto agonista de un compuesto se mide mediante la adición del compuesto problema (de 10⁻¹⁰ M a 10⁻⁶ M) durante 5 minutos antes de añadir la FSK (10 μM). La reacción se detiene con la adición de 500 μl de alcohol absoluto enfriado en hielo, y el sobrenadante se transfiere a un tubo de vidrio de 12 x 75 mm para la determinación del AMPc. El AMPc se mide con el kit de radioinmunoensayo (Perkin-Elmer, Boston, MA).

REIVINDICACIONES

1. Análogo quimérico que comprende (1) al menos una parte que se fija a uno o varios receptores de somatostatina y (2) al menos una parte que se fija a uno o varios receptores de dopamina, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

- 5 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 10 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 15 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 20 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- 25 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
- 30 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
 Dop1-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
- 35 Dop1-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,

- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
5 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
10 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-D2Nal-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
15 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
20 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-2Nal-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Phe-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-ol,
25 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Trp-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
30 Dop1-Lys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
35 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,

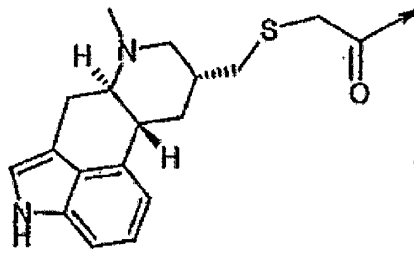
ES 2 450 645 T3

- Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 5 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 10 Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 15 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 20 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-3Pal-DTrp-Lys-DCys]-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-Aepa-Caeg-ciclo[DCys-Phe-DTrp-Lys-DCys]-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
 25 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 30 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe-Cys]-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 35 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Phe-(N-Me)DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop1)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

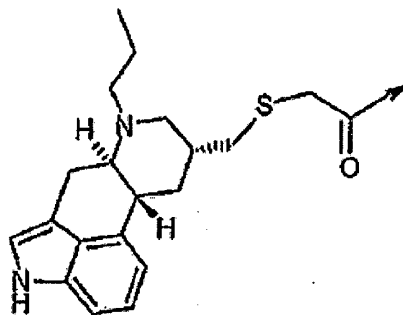
- Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 5 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 10 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 15 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 20 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 25 Dop1-Lys(Dop1)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-Lys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop1-DLys(Dop1)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 30 Dop1-DLys(Dop1)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 35 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

- Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 5 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 10 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 15 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 20 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Aepa-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 25 Dop2-DLys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-Lys-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe];
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,
 en donde:

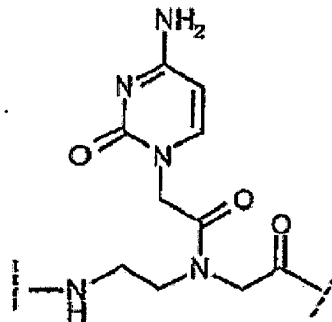
«Dop 1» es



«Dop 2» es

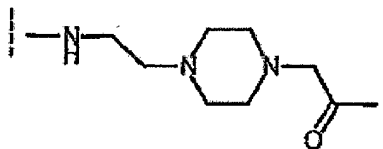


5 «Caeg» es *N*-(2-aminoetil)-*N*-(2-citosinil-1-oxo-etil)-glicina representada por la estructura



«Abu» es ácido α -aminobutírico;

«Aepa» es 4-(2-aminoetil)-1-carboximetil-piperazina, representada por la estructura

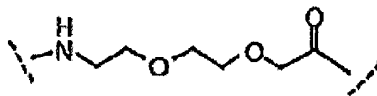


10 «2NaI» es β -(2-naftil)alanina;

«Bzl» es bencilo;

«3Pal» es β -(3-piridinil)alanina;

«Doc» es ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, representado por la estructura



y «Dab» es ácido 2,4-diaminobutírico.

2. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

10 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

15 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Cantidad eficaz de un análogo quimérico según se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para que con su uso se desencadene un efecto agonista sobre el receptor de dopamina en un sujeto que lo necesita.

8. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 5 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 9. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 10. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 11. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:
- 25 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe], o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Análogo quimérico según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable; para que con su uso se desencadene un efecto agonista sobre el receptor de somatostatina en un sujeto que lo necesita,
- 30 14. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:
 Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 35 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, o

5 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂;

10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 18. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 19. Cantidad eficaz de un análogo quimérico según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable; para que con su uso se desencadene un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina y un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina en un sujeto que los necesita.

20. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

25 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

30 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 21. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 20, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 22. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

5 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 19, en donde dicho análogo comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 25. Composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable; en un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha cantidad eficaz es la cantidad eficaz para desencadenar un efecto agonista sobre el receptor de la dopamina o un efecto agonista sobre el receptor de la somatostatina o ambos en un sujeto que los necesita.

15 26. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

20 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂, o

Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂; o

25 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

30 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

28. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂;

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 29. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 30. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula de:

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31. Cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;

o

- 5 Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 10 Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 para ser usado en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de la lista que consiste en:
 un tumor neuroendocrino;
 una enfermedad vascular;
 una enfermedad del tejido conjuntivo;
- 20 una enfermedad inmunitaria;
 un trastorno del tubo digestivo, del páncreas, del riñón o del hígado;
 una enfermedad metabólica;
 una caquexia;
 un cáncer o un tumor de pulmón, de mama, de próstata, de hígado, tiroideo, sanguíneo;
- 25 un trastorno musculoesquelético;
 un trastorno de angustia;
 una sobredosis de opioides; e hipertensión portal; en un paciente,
 y en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno en un paciente.
- 30 32. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho análogo es para ser usado en el tratamiento del tumor neuroendocrino y dicho tumor es un tumor neuroendocrino de la hipófisis.
33. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce ACTH.
- 35 34. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 33, en donde la afección de dicho tumor que produce ACTH es la enfermedad de Cushing.
35. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce la hormona del crecimiento.
36. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 35, en donde la afección de dicho tumor que produce la hormona de crecimiento es acromegalia.

37. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es un tumor que produce prolactina.
38. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 37, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es un prolactinoma.
- 5 39. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es hiperprolactinemia.
40. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es tumor que secreta la tirotrópina (TSH).
- 10 41. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es un adenoma de hipófisis no secretor.
42. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis es gonadotropinoma.
43. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el tumor neuroendocrino es tumor carcinoide.
- 15 44. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 43, en donde dicho tumor carcinoide ocasiona síndrome carcinoide.
45. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho tumor neuroendocrino es glucagonoma.
- 20 46. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho tumor neuroendocrino es carcinoma pulmonar microcítico.
47. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho tumor neuroendocrino es carcinoma medular tiroideo.
48. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho tumor neuroendocrino es VIPoma.
- 25 49. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho tumor neuroendocrino es insulinoma.
50. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el trastorno de dicha enfermedad vascular es angiogénesis inadecuada.
- 30 51. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el trastorno de dicha enfermedad vascular es reestenosis.
52. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el trastorno de dicha enfermedad vascular es retinopatía.
53. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 52, en donde dicha retinopatía es retinopatía diabética.
- 35 54. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 52, en donde dicha retinopatía es retinopatía proliferativa.
55. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 52, en donde dicha retinopatía es degeneración macular.
- 40 56. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 55, en donde dicha degeneración macular es degeneración macular relacionada con la edad.
57. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad del tejido conjuntivo es esclerodermia.
58. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad inmunitaria es artritis reumatoide.
- 45 59. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad inmunitaria es inflamación.

60. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad inmunitaria es fibrosis.
61. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad inmunitaria es oftalmopatía de Graves.
- 5 62. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad inmunitaria es rechazo de aloinjerto.
63. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicho trastorno del tubo digestivo comprende secreción de ácidos gástricos, úlceras pépticas, enteropatías inflamatorias, hemorragia digestiva o diarrea.
- 10 64. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 63, en donde dicha enteropatía inflamatoria es síndrome del colon irritable o enfermedad de Crohn.
65. Análogo quimérico de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha enfermedad metabólica comprende hiperlipidemia, resistencia a la insulina, síndrome X, obesidad, diabetes o enfermedad relacionada con la diabetes.
- 15 66. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 65, en donde dicha enfermedad relacionada con la diabetes comprende nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o gastroparesia.
67. Análogo quimérico para ser usado de acuerdo con la reivindicación 31, en donde dicha caquexia es caquexia cardíaca, caquexia neoplásica o caquexia geriátrica.
68. Cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;
- 20 o
- Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 25 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
- 30 Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o
- una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- para ser usado en el tratamiento de la acromegalia, en un sujeto que lo necesita.
69. Cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo quimérico, en donde dicho análogo quimérico comprende un compuesto según se define en la reivindicación 1; o su sal farmacéuticamente aceptable;
- 35 o
- Dop2-DPhe-Doc-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- 40 Dop2-DLys(Dop2)-ciclo[Cys-Tyr-DTrp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂,
- Dop2-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr(Dop2)-DTrp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂,

Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-DTyr-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-DLys(Dop2)-DPhe-ciclo[Cys-3ITyr-DTrp-Lys-Thr-Cys]-Thr-NH₂,
Dop2-Lys(Dop2)-DTyr-Tyr-ciclo[DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe]; o

- 5 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
para ser usado en el tratamiento de la hiperprolactinemia en un sujeto que lo necesita.