(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 530 615**

(51) Int. CI.:

C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010 E 10825678 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2490709**

(54) Título: **Agonistas de GLP-2 peptídicos**

(30) Prioridad:

23.10.2009 US 254490 P
23.10.2009 EP 09173900

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.03.2015

(73) Titular/es:

FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL

(72) Inventor/es:

ALAGARSAMY, SUDARKODI;
JIANG, GUANGCHENG;
RIVIERE, PIERRE;
SCHTEINGART, CLAUDIO, DANIEL;
SUEIRAS-DIAZ, JAVIER y
WISNIEWSKI, KAZIMIERZ

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas de GLP-2 peptídicos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos con actividad agonista en el receptor de GLP-2, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y al uso de los compuestos para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes

El péptido 2 similar al glucagón (GLP-2) es una hormona gastrointestinal (GI) de 33 aminoácidos que se produce por células enteroendocrinas en el intestino delgado y grueso y se libera en la circulación tras las comidas. GLP-2 también se expresa en la corteza cerebral y los astrocitos. GLP-2 ejerce sus respuestas biológicas a través de receptores de GLP-2 específicos. GLP-2 se deriva de proglucagón procesado mediante la prohormona convertasa (PC) 1/3. Este procesamiento también da como resultado GLP-1, glicentina y oxintomodulina. Cuando se procesa en las células alfa del páncreas mediante PC 2, el procesamiento de proglucagón da como resultado glucagón.

En conjunto, GLP-2 coordina una amplia variedad de respuestas GI importantes incluyendo efecto trófico de la mucosa y un aumento en la absorción intestinal y la asimilación de nutrientes (Lovshin, J. y D.J. Drucker, Ped. Diabetes, 1(1):49-57, 2001); actividades antiinflamatorias; reparación y cicatrización de la mucosa; disminución de la permeabilidad intestinal a bacterias; y un aumento en el flujo de sangre mesentérico (Bremholm, L. *et al.* Scan, J. Gastro. 44(3):314-319, 2009). Se espera que tales propiedades proporcionen beneficios terapéuticos en una variedad de estados.

GLP-2 desempeña un papel en el intestino desde antes del nacimiento. Diversos estudios de lactantes y recién nacidos humanos y animales han examinado el papel de GLP-2 en el desarrollo intestinal. Se encuentra que GLP-2 está presente en sangre del cordón umbilical humana en el nacimiento a niveles comparables a niveles en ayuno en adultos (Bodé, S., *et al.* Neonatology 91(1) 49-53, 2007). GLP-2 se secreta en respuesta a la alimentación y se considera que el mecanismo mediante el cual se secreta GLP-2 está establecido a las 24 semanas para recién nacidos humanos (Yoshikawa, H., *et al.* Pediatrics Intl. 48(5):464-469, 2006). GLP-2 y los demás péptidos derivados de proglucagón tienen un papel en el desarrollo intestinal normal y la gestión de nutrientes (Amin, H., *et al.* Pediatrics 121(1):e180-e186, 2008). También se ha determinado que los niveles de GLP-2 están reducidos en lactantes prematuros con intolerancia a la alimentación. Por tanto, GLP-2 puede tener beneficios terapéuticos para tales lactantes prematuros (Ozer, E.A., *et al.* J. Trop. Pediatr. 55(4): 276-277, 2009). La enterocolitis necrotizante (ECN) es otro estado asociado con lactantes prematuros y GLP-2 está asociado con la protección frente a ECN en ratas y cerdos (Izumi, H., *et al.* J. Nutr. 139(7):1322-1327, 2009 y Sangild, P.T., *et al.* Gastroenterology. 130(6):1776-1792, 2006). Cerdos recién nacidos con alimentación parenteral padecen deficiencia de arginina. Lechones que recibieron infusiones de GLP-2 adicionales mostraron niveles mejorados de síntesis de arginina así como mejoras en la masa mucosa y la altura de la vellosidad en el intestino delgado (Urschel, K.L., *et al.* J. Nutr. 137:601-606, 2007).

GLP-2 puede tener beneficio terapéutico para pacientes con diversos estados intestinales, incluyendo insuficiencia y daño intestinal. Específicamente, se sugiere que enfermedades que implican mala absorción, inflamación y/o daño de la mucosa pueden mejorarse mediante el tratamiento con GLP-2. Los artículos de revisión que ofrecen una descripción general de los beneficios terapéuticos de GLP-2 incluyen Ziegler, T.R., *et al.* J Parenter. Enteral Nutr. 23 (6 sup.):S174-S183, 1999; Drucker, D.J., *et al.* J Parenter. Enteral Nutr. 23 (5 sup.):S98-100, 1999; y Estall y Drucker, Ann. Rev. Nutr. 26:391-411, 2006.

La inflamación es un síntoma de colitis y se ha encontrado que los cambios funcionales en el intestino que persisten incluso tras la resolución de la inflamación incluyen un aumento de las células L inmunorreactivas frente a GLP-2 (Lomax, A.E., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 292: G482-G491, 2007). El tratamiento de ratones con colitis con GLP-2 dio como resultado una reversión de la pérdida de peso, una reducción de la expresión de interleucina 1 y un aumento de la longitud del colon, la profundidad de las criptas y el área mucosa. Esto demuestra que GLP-2 puede ayudar a la cicatrización del intestino incluso en presencia de inflamación activa del intestino (Drucker, D.J., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 276(1): G79-G91, 1999). La enfermedad celiaca también implica inflamación del intestino. Estudios de seres humanos con enfermedad celiaca indican que GLP-2 puede ser parte del mecanismo de cicatrización de la mucosa para pacientes con enfermedad celiaca (Caddy, G.R., *et al.* Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 18(2):195-202, 2006). Ratones con colitis mostraron una reducción de la inflamación tras el tratamiento con GLP-2. Adicionalmente, el mecanismo de la actividad inflamatoria es la activación por GLP-2 de la ruta del supresor de la señalización de citocina (SOCS) 3 (Ivory, C.P.A., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 295: G1202-G1210, 2008). Dado que SOCS3 puede estar implicado en la supresión tumoral (Lund, P.K. y R.J. Rigby, Gastroenterology 131(1):317-319, 2006), la activación por GLP-2 de la ruta de SOCS3 muestra que GLP-2 puede tener efectos protectores frente a cánceres intestinales.

La función de barrera de la capa epitelial del intestino delgado es relevante para varios trastornos. Los ejemplos incluyen septicemia y peritonitis bacteriana. GLP-2 reduce la permeabilidad del revestimiento epitelial del intestino delgado así como disminuye la apoptosis en criptas y vellosidades en el intestino delgado (Lovshin y Drucker). Se ha

mostrado el efecto protector de GLP-2 sobre la función de barrera del revestimiento epitelial en pacientes con quemaduras en China (Wang, S.L. Zhonghua Shao Shang Za Zhi 24(5):396-9, 2008). En la pancreatitis aguda, hay una respuesta inflamatoria generalizada y la permeabilidad del intestino aumenta conduciendo a un aumento en el transporte de bacterias a través del epitelio del intestino. El tratamiento con GLP-2 en ratas con pancreatitis aguda disminuyó la permeabilidad intestinal (Kouris, G.J., *et al.* Am. J. Surgery 181(6):571-575, 2001). Adicionalmente, la administración de GLP-2 en ratones con pancreatitis aguda mejoró la función inmunológica del intestino (Kong, L. S., *et al.* Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 21(2):103-106, 2009). La reducción inducida por estrés de la función de barrera intestinal en ratones también mejoró mediante tratamiento con GLP-2 (Cameron, H.L. y M.H. Perdue. J Pharmacol Exp Ther. 314(1):214-220, 2005). Específicamente, se ha determinado que el tratamiento con GLP-2 mejora la función de barrera afectando a las rutas tanto paracelular como transcelular (Benjamin, M.A., *et al.* Gut 47:112-119, 2000). También se ha implicado la reducción de la función de barrera en hipersensibilidad inmediata e inflamación alérgica de fase tardía (Cameron, H.L., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 284(6):G905-G912, 2003). La función de barrera del intestino se encuentra comprometida en ratones diabéticos y obesos, lo que conduce a trastornos metabólicos en tales ratones. El aumento de la producción de GLP-2 endógeno en tales ratones conduce a una mejora de la función de barrera del intestino (Cani, P.D., *et al.* Gut 58:1091-1103, 2009).

Se ha mostrado que la mala absorción en las personas ancianas, que se cree que contribuye a la malnutrición en esa población, se revierte mediante GLP-2 (Drozdowski, L. y A.B.R. Thomson, World J. Gastroenterol. 12(47):7578-7584, 2006). GLP-2 también regula la absorción de lípidos en el intestino así como el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas apropiadas para triglicéridos a partir de enterocitos intestinales (Hsieh, J., *et al.* Gastroentorology 137(3):997-1005, 2009). Se potenció la absorción intestinal de lípidos en seres humanos durante la administración de GLP-2 tal como se demuestra por las concentraciones en plasma postprandiales aumentadas de triglicéridos y ácidos grasos libres (Meier, J.J., *et al.* Gastroenterology 130(1):44-54, 2006). Estos resultados sugieren GLP-2 como tratamiento para esteatorrea.

Dado que GLP-2 se secreta en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, cuando la ingesta de energía de un paciente es por una vía distinta de la enteral, la falta de GLP-2 puede conducir a diversos efectos secundarios en los intestinos. La disfunción en los intestinos acompaña con frecuencia al cáncer y a su tratamiento. En niños que se someten a tratamiento contra el cáncer, se mostró que si la ingesta de energía era por vía enteral, la secreción de GLP-2 permanecía normal (Andreassen, B.U., *et al.* J. Ped. Gastroenterol. Nutr. 40(1):48-53, 2005). En lactantes prematuros cuyos intestinos no están completamente desarrollados, la alimentación es con la mayor frecuencia parenteral con algo de enteral para fomentar el desarrollo de los intestinos. La secreción de GLP-2 es importante para ese desarrollo y se ha determinado que el 40% de la ingesta de nutrientes total debe ser enteral con el fin de garantizar una proliferación y un crecimiento de la mucosa normales (Burrin, D.G., *et al.* Am. J. Clin. Nutr. 71(6):1603-10, 2000).

Estudios de ratas con nutrición parenteral total (NPT) muestran que la NPT da como resultado hipoplasia de la mucosa intestinal lo que a su vez está asociado con una reducción de la respuesta inmunitaria y un aumento de la translocación de bacterias del intestino a ganglios linfáticos mesentéricos, hígado y bazo. La administración de GLP-2 protege frente a este efecto secundario (Chance, W.T. *et al.* Am. J. Gastrointest. Liver Physiol. 273: G559-G563, 1997; Chance, W.T., *et al.* Peptides, 27(4): 883-892, 2006; y Kaji, T., *et al.* Eur. J. Pharmacol. 596(1-3):138-145).

Se ha mostrado que GLP-2 está implicado en la regulación de la glucosa y puede tener utilidad en el tratamiento tanto de la diabetes como de la hipoglucemia. De Heer, *et al.* demostraron que GLP-2 estimula la secreción de glucagón en islotes de rata (Diabetologia 50(10):2135-2142, 2007). El glucagón aumenta a su vez los niveles de glucosa en sangre. Wideman, *et al.* han mostrado que alterando la expresión de PC en células alfa de ratón de PC2 a PC 1/3, se procesa proglucagón para proporcionar los productos de PC 1/3, (GLP-1, GLP-2, oxintomodulina) en vez de glucagón. Los autores sugieren por tanto la utilidad de GLP-2 en el tratamiento de la diabetes (Diabetes 56(11):2744-2752, 2007 y Mol. Ther. 17(1):191-198, 2008).

GLP-2 tiene utilidad en el tratamiento de síndrome del intestino corto (SIC) y estados relacionados incluyendo insuficiencia intestinal. Pacientes con SIC tratados con GLP-2 durante dos años mostraron mejora en diversas medidas incluyendo mejora de la función renal, reducción del peso fecal y mantenimiento de la absorción intestinal de fluidos y electrolitos a ingestas orales menores, Jeppesen, P.B., *et al.* Gastroenterology Research and Practice, 2009, artículo 616054. En ratas que se sometieron a enteroplastia transversal seriada (STEP) para el tratamiento de SIC, se aumentaron los niveles postprandiales de GLP-2 en comparación con ratas con SIC que no se habían sometido a STEP. Adicionalmente, la expresión de receptor de GLP-2 aumentó. La investigación sugiere que GLP-2 sería útil en guiar el uso del procedimiento de STEP (Kaji, T., *et al.* J. Ped. Surgery. 44(8):1552-1559, 2009). La adaptación intestinal tras una resección también se ve ayudada por GLP-2 en ratas (Perez, A., *et al.* J Parenter. Enteral Nutr. 29(2):97-101, 2005; Li, H., *et al.* Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi 9(1):67-70, 2006; Kaji, T., *et al.* J. Surg. Res. 152(2):271-280, 2009; y Garrison, A.P., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 296:G643-G650, 2009).

Los intestinos pueden dañarse tanto mediante quimioterapia como mediante tratamiento por radiación para el cáncer. La administración de teduglutida (un análogo de GLP-2) antes de la irradiación gamma mostró un efecto protector en ratones (Booth, C., *et al.* Cell Proliferation 37(6):385-400, 2004). Véase también Torres, S., *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 69(5):1563-1571, 2007. El tratamiento con GLP-2 también tiene un efecto protector sobre el

intestino durante la quimioterapia y ayuda a la recuperación del daño relacionado con quimioterapia (Boushey, R.P., *et al.* Cancer Res. 61:687-693, 2001 y Tavakkolizadeh, A., *et al.* J. Surg. Res. 91(1):77-82, 2000).

GLP-2 también mitiga el daño a intestinos de ratón debido a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (Boushey, R.P., *et al.* Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 277(5):E937-E947, 1999).

GLP-2 también está implicado en la relajación gástrica de ratones (Amato, A., *et al.* Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 296:G678-G684, 2009). Adicionalmente, GLP-2 inhibe el vaciado antral en seres humanos (Nagell, C.F., *et al.* Scan. J. Gastroenterol. 39(4):353-358, 2004). También en relación con el apetito, GLP-2 inhibe la secreción de ghrelina en seres humanos (Banasch, M., *et al.* Reg. Peptides. 137(3):173-178, 2006).

También se ha estudiado GLP-2 en el cerebro. GLP-2 está implicado en la regeneración de la astrogía en ratas (Velázquez, E., *et al.* Eur. J. Biochem. 270(4):3001-3009, 2003 y Velázquez, E., *et al.* Mol. Neurobiol. 40:183-193, 2009). Se ha mostrado que GLP-2 tiene un efecto citoprotector sobre células derivadas del sistema nervioso central de rata (Lovshin, J.A., *et al.* Endocrinology. 145(7):3495-3506, 2004). Se ha mostrado que GLP-2 tiene efectos antidepresivos en ratones (Iwai, T., *et al.* Behavioural Brain Res. 204(1):235-240, 2009). Vrang, N., *et al.* investigaron subgrupos de neuronas que contienen GLP y sus funciones (Brain Res. 1149:118-126, 2007).

Adicionalmente, se ha mostrado que GLP-2 es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis (Henriksen, *et al.* Bone, 45(5):833-42, 2009).

Investigación adicional sobre GLP-2 ha investigado GLP-2 y el autismo (Robertson, M.A., *et al.* J. Autism Dev. Disord. 38:1066-1071, 2008), los niveles de GLP-2 y AMPc en adipocitos 3T3-L1 (Montrose-Rafizadeh, C. *et al.* J. Cell. Physiol. 172(3):275-283, 1998).

El documento WO-A1-2008056155 da a conocer análogos de GLP-2 que comprenden una o más sustituciones en comparación con h[Gly2]GLP-2 y que pueden tener la propiedad de un aumento de la selectividad del intestino delgado/colon y estómago/colon.

El documento WO-A2-2006117565 da a conocer análogos de GLP-2 que comprenden una o más sustituciones en comparación con [hGly2]GLP-2 y que pueden tener una actividad biológica mejorada *in vivo* y/o estabilidad química mejorada, por ejemplo tal como se evalúa en ensayos de estabilidad *in vitro*.

El documento WO-A2-02066511 da a conocer derivados peptídicos de GLP-2 que tienen una semivida *in vivo* prolongada, para el tratamiento o la prevención de trastornos o enfermedades gastrointestinales tales como enfermedad inflamatoria del intestino y otras funciones gastrointestinales, de cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano.

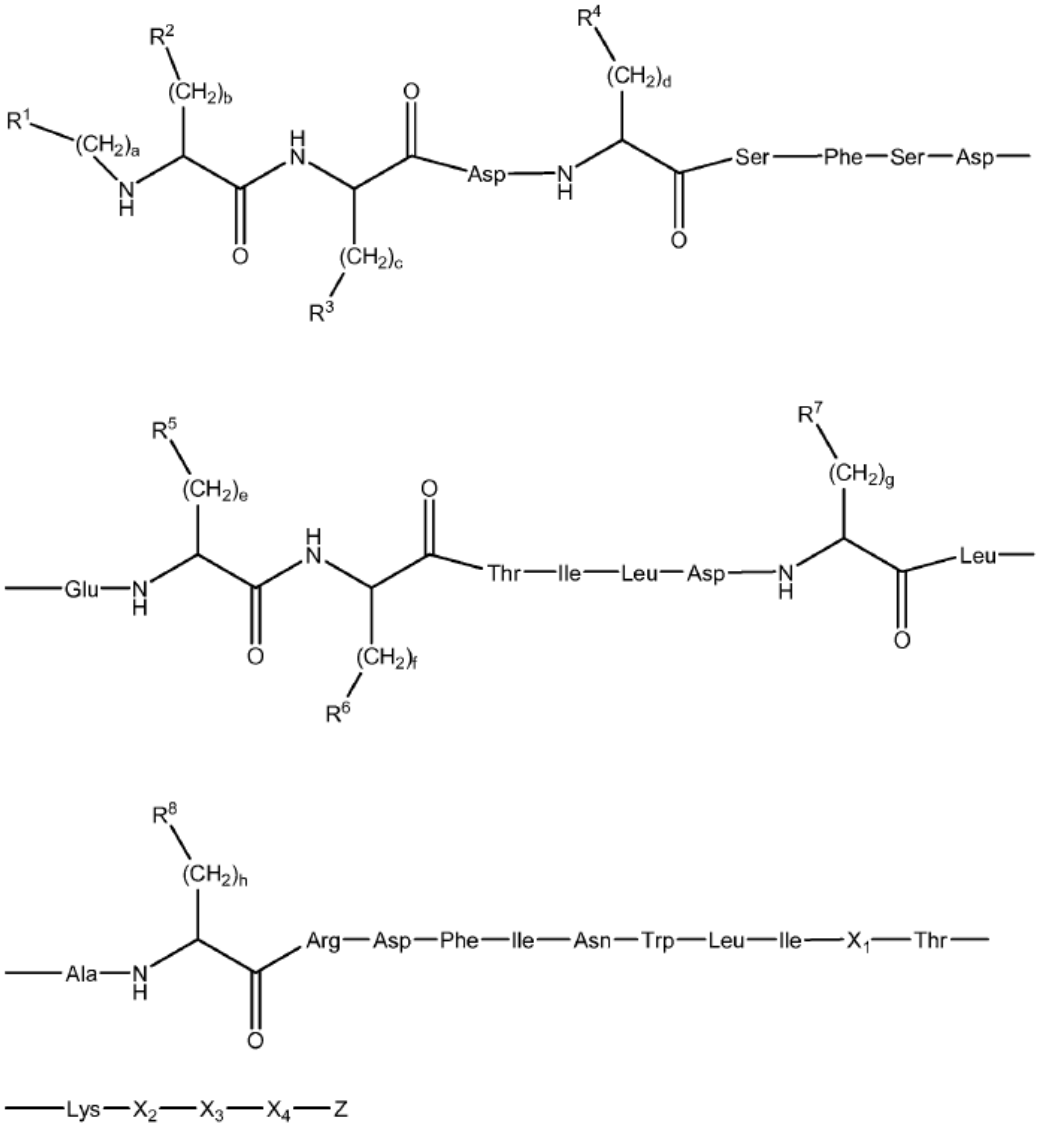
El documento WO-A1-9803547 describe la identificación de antagonistas de péptido 2 similar al glucagón, sus efectos sobre el crecimiento de tejido gastrointestinal, su formulación como producto farmacéutico y sus usos terapéuticos y relacionados en el tratamiento de tejido intestinal y métodos de identificación de antagonistas de péptido 2 similar al glucagón.

Sin embargo, GLP-2 nativo no es un candidato farmacológico adecuado ya que se degrada rápidamente por peptidasas (por ejemplo DPP IV). Por tanto tiene una semivida muy corta ($t_{1/2}$ =10 min en seres humanos) y un rápido aclaramiento (CL). Se han creado determinados análogos de GLP-2 con CL algo mejorado con respecto a hGLP-2 y han avanzado a desarrollo clínico, incluyendo [Gly2]hGLP-2 (teduglutida) y ZP-1846 y ZP-1848 (publicación PCT n.º WO/2006/117565). Aunque es una mejora con respecto a GLP-2 nativo, se cree que sus propiedades farmacocinéticas todavía no permiten una dosificación farmacológica óptima, limitando su utilidad clínica. Por tanto, se necesitan análogos de GLP-2 con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Sumario de la invención

Se proporcionan compuestos, composiciones que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos, en los que los compuestos son agonistas del receptor de GLP-2 y tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con análogos de GLP-2 actualmente disponibles.

Según una realización, los compuestos de la presente invención tienen la fórmula general I:



en la que:

R^1 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo y arilo;

a se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

R^2 es un heteroarilo;

b es 1 ó 2;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;

c y d se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en 0 y 1;

R^5 es metilo;

e es 3;

R^6 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2, en el que el aminoácido formado con la cadena lateral en R^6 está en la configuración D;

f se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, con la condición de que si R^6 es distinto de H, f no es 0;

R^7 se elige del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, diarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2;

g se elige del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

R^8 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, -CH(OH)-CH_3;

h se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

X_1 es Gln o Arg;

X_2, X_3 y X_4 están cada uno independientemente presentes o ausentes y, si están presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp y Glu; y

Z es NR^9R^{10} u OH, en el que:

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, aralquilo y $-(CH_2)_x-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-[NH-C(O)-CH_2-O-CH_2]_z-C(O)-NHR^{11}$, en el que:

R^{11} es H o $-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-C(O)-NH_2$

cada x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3,

cada y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 3, 4, 5 y 6,

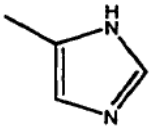
z es 0 ó 1, y

R^9 y R^{10} están opcionalmente unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede ser un heterociclo o un heteroarilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que R^7 y g no pueden dar como resultado L-Asn.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que la combinación de R^6 y f y la combinación de R^7 y g no pueden dar ambas como resultado aminoácidos elegidos del grupo que consiste en Gly, L-Ala, L-Asn, L-Gln, L-Ser, L-Phe, L-Leu, L-Ile, L-Val y L-His.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que R^1 es H, a es 0, R^2 es  y b es 1. Esto proporciona histidina en el extremo N-terminal del compuesto.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que X_2, X_3 y X_4 están todos ausentes.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que X_2, X_3 y X_4 están todos presentes.

En una realización el aminoácido formado con la cadena lateral en R^7 está en la configuración D.

En una realización, el compuesto es el compuesto 12, 13, 29, 30, 32, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 ó 70 de la tabla 1 en los que, para cada ejemplo, el aminoácido en la posición 11 está en la configuración D tal como se muestra en la tabla 1.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NH_2 u OH.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NR^9R^{10} y uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que c es 0 y R^3 es H.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que e es 3, R^5 es metilo, f es 1, R^6 es fenilo, g es 1, R^7 es isopropilo, X_2 es Ile, X_3 es Thr, X_4 es Asp y Z es NH_2 u OH.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que R^3 es hidrógeno, c es 0, R^5 es metilo, e es 3, R^6 es fenilo o 2-tienilo, f es 1, R^7 es fenilo o isopropilo, g es 1, R^8 es H o -CH(OH)-CH_3 y h es 0 ó 1.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NR^9R^{10} y R^9 es hidrógeno y R^{10} es aralquilo o alquilo.

En una realización el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-

Ile-Gln-Thr-Lys NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NHEt,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-4-Pic,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-$((CH_2)_2O)_4$-$(CH_2)_2$-CO-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-O-CH_2-CO-NH_2, y

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-isobutilo.

En una realización el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-O-CH_2-$CONH_2$,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-OCH_2-CONH-$((CH_2)_2O)_6$-$(CH_2)_2$-$CONH_2$,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Thr-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH, y

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la invención opcionalmente en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de uno del que consiste en lesión gastrointestinal, enfermedades diarreicas, insuficiencia intestinal, lesión intestinal inducida por ácido, deficiencia de arginina, hipospermia idiopática, obesidad, enfermedad celiaca, enfermedad catabólica, enteritis inducida por quimioterapia, neutropenia febril, diabetes, obesidad, mala absorción de grasas, esteatorrea, enfermedades autoinmunitarias, alergias a alimentos, úlceras gástricas, hipoglucemia, trastornos de la barrera gastrointestinal, septicemia, peritonitis bacteriana, daño intestinal inducido por quemaduras, reducción de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia intestinal, bacteriemia asociada a quimioterapia, traumatismo intestinal, isquemia intestinal, isquemia mesentérica, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino corto, malnutrición, enterocolitis necrotizante, pancreatitis necrotizante, intolerancia a la alimentación neonatal, daño gastrointestinal inducido por AINE, insuficiencia nutricional, daño en el tracto gastrointestinal por nutrición parenteral total, insuficiencia nutricional neonatal, enteritis inducida por radiación, lesión en los intestinos inducida por radiación, mucositis, pouchitis, isquemia y accidente cerebrovascular, comprendiendo el método administrar a un paciente animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, en el que un animal incluye un ser humano. La enfermedad inflamatoria del intestino incluye, pero no se limita a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

También se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos de regulación del apetito; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración de la relajación gástrica; control de los niveles de glucosa; potenciación, estimulación o aceleración de la saciedad del hambre; potenciación de la función inmunitaria intestinal; potenciación, estimulación o aceleración de la cicatrización de heridas intestinales; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso juvenil; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo intestinal neonatal; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo fetal o neonatal; prevención de cánceres

intestinales; potenciación o estimulación de la integridad de la mucosa; minimización, mitigación o prevención de la translocación bacteriana en los intestinos; potenciación, estimulación o aceleración de la recuperación de los intestinos tras cirugía; prevención de recaídas de enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, por ejemplo tras cirugía; u obtención o mantenimiento de la homeostasis energética, comprendiendo el método administrar a un paciente animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el que un animal incluye un ser humano.

También se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos de tratamiento de uno del grupo que consiste en depresión, autismo, osteoporosis y lesión cerebral traumática, comprendiendo el método administrar a un paciente animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el que un animal incluye un ser humano.

También se proporcionan compuestos de la invención para su uso en métodos de potenciación, estimulación o aceleración de la regeneración de la astroglía, o potenciación, estimulación o aceleración de la reparación o el crecimiento del sistema nervioso central; comprendiendo el método administrar a un paciente animal que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el que un animal incluye un ser humano.

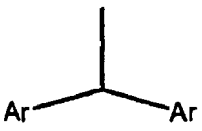
Descripción detallada

A menos que se mencione lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones facilitadas a continuación. Debe indicarse que, tal como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. La definición de términos químicos convencionales puede encontrarse en obras de referencia, incluyendo Carey y Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5ª ed. Vol. A y B, Plenum Press, Nueva York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de química orgánica de síntesis, espectrometría de masas, métodos de cromatografía preparativa y analítica, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro del conocimiento en la técnica.

“Alquilo” es un alquilo de cadena lineal C_{1-6} opcionalmente sustituido o alquilo de cadena ramificada C_{3-8} opcionalmente sustituido, incluyendo configuraciones iso, sec y terc.

“Arilo” es un sistema de anillos carbocíclico aromático, mono o bicíclico, opcionalmente sustituido, de 5-12 átomos de carbono. Los sistemas de anillos carbocíclicos, aromáticos, mono o bicíclicos a modo de ejemplo incluyen fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido.

“Biarilo” es -Ar-Ar en el que Ar es un grupo arilo.

“Diarilo” es 

en el que Ar es un grupo arilo.

“Aralquilo” es un grupo alquilo que tiene como sustituyente un grupo arilo.

“Heteroarilo” es un sistema de anillos de cinco o seis miembros, heterocíclico, aromático, opcionalmente sustituido. Un sistema de anillos heteroaromático de cinco miembros es un sistema de anillos aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, en el que 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los sistemas de anillos heteroaromáticos de cinco miembros a modo de ejemplo incluyen imidazolilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirazolilo y triazolilo opcionalmente sustituidos. Un sistema de anillos heteroaromático de seis miembros es un sistema de anillos aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, en el que 1, 2, 3 ó 4 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los sistemas de anillos heteroaromáticos de seis miembros a modo de ejemplo incluyen piridilo, pirimidilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

Opcionalmente sustituido significa que puede haber uno o más grupos sustituyentes presentes en un resto especificado. Los restos sustituyentes pueden ser por ejemplo átomos de flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br) y alquilo, hidroxilo (-OH), alcoxilo (-O-alquil), alquiltio (-S-alquil), ciano (-CN), amino ($-NH_2$), amido ($-C(O)-NH_2$), carboxilo (-C(O)-OH) y éster alquílico C_{1-6} (-C(O)-O-alquil).

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido, por ejemplo una sal formada mediante reacción con hidrácidos halogenados tales como ácido clorhídrico y ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, así como ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, J.

Pharm. Sci. 66:1-19, 1977 y Wermuth, C.G. and P.H. Stahl, eds. Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. Zürich: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Las abreviaturas usadas son:

Abreviatura	Nombre convencional
Bu	butilo – los residuos de alquilo pueden indicarse adicionalmente como n (normal, es decir sin ramificar), i (iso), s (sec) y t (terciario)
Bzl	Bencilo
CH_3CN	Acetonitrilo
DCM	Diclorometano
DIAD	N,N'-Diisopropilazodicarboxilato
DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
Et	Etilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
GLP	péptido similar al glucagón
GLP-1	péptido 1 similar al glucagón
GLP-2	péptido 2 similar al glucagón
receptor de GLP-2	receptor del péptido 2 similar al glucagón
h	hora(s)
HATU	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio
hGLP	péptido similar al glucagón humano
hGLP-1	péptido 1 similar al glucagón humano
hGLP-2	péptido 2 similar al glucagón humano His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp (SEQ ID NO: 1)
receptor de hGLP-2	receptor del péptido 2 similar al glucagón humano
HIPF	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
Hmb	2-hidroxi-4-metoxibencilo
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
i-Am	Isoamilo (3-metilbutilo)
CL	cromatografía de líquidos
EM	espectrometría de masas
mg	microgramo
NMP	N-metilpirrolidona
Pal	ligador de amida peptídico [ácido 5-(4-Fmoc-aminometil-3,5-dimetoxi-fenoxi)valérico]
PEG	polietilenglicol
4-Pic	4-metilpiridilo (γ-picolilo o 4-picolilo)
PS	Poliestireno
*t*Bu	terc-butilo
*t*BuOH	alcohol terc-butílico
$TEACIO_4$	perclorato de trietilamonio
TEAP	fosfato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TG	Tentagel
TIPS	Triisopropilsilano
TPP	Trifenilfosfina
Trt	tritilo [trifenilmetilo, $(C_6H_5)_3C$-]

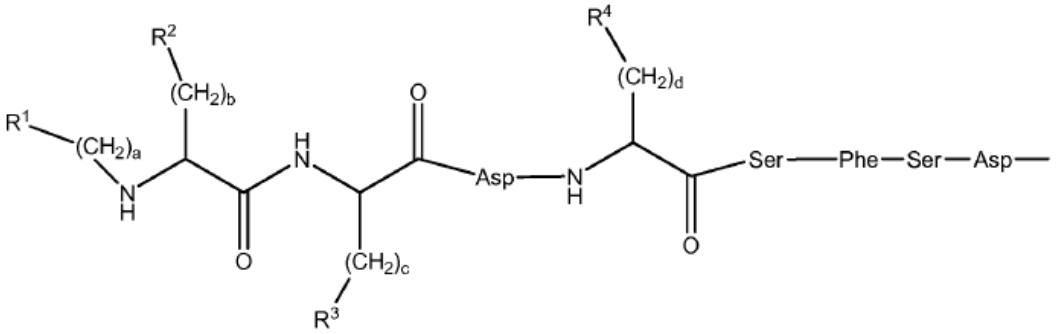
A menos que se especifique lo contrario, se usaron L-aminoácidos y se usa la terminología de aminoácidos convencional. Los ejemplos de aminoácidos distintos de los veinte aminoácidos convencionales incluyen:

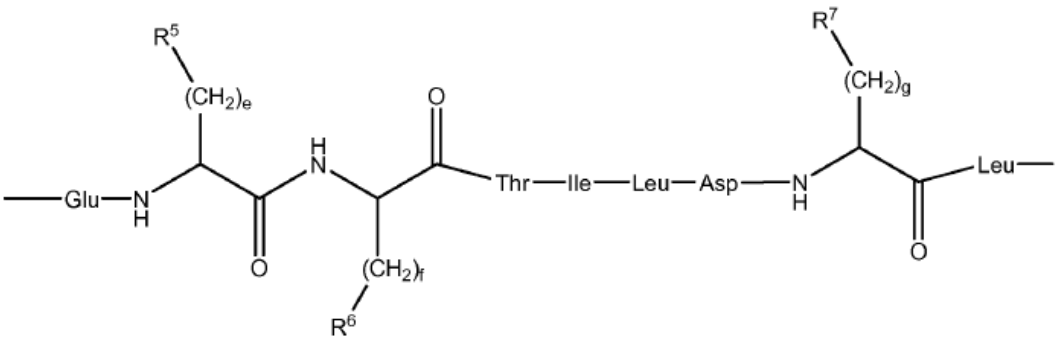
Abreviatura	Nombre convencional
1-Nal	1-naftilalanina
2-Nal	2-naftilalanina
D-Thi	D-β-(2-tienil)alanina
Cha	β-ciclohexilalanina

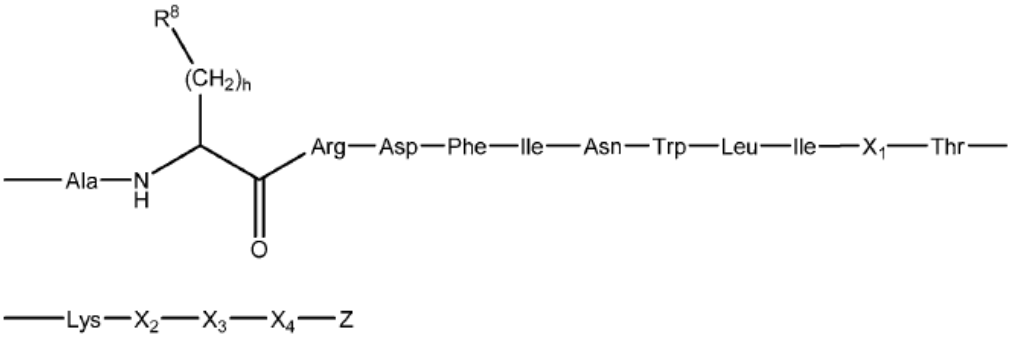
Aph	β-(4-aminofenil)alanina
D-Cpa	D-β-(4-clorofenil)alanina
Dip	β,β-difenilalanina
Bip	β-(4,4'-bifenil)alanina
hPhe	homofenilalanina
D-2-Cpa	D-β-(2-clorofenil)alanina
D-Fpa	D-β-(4-fluorofenil)alanina
D-3-Thi	D-β-(3-tienil)alanina
D-FurAla	D-β-(2-furil)alanina
D-3-Cpa	D-β-(3-clorofenil)alanina
Nle	Norleucina
Hol	homoleucina
2-PhEtHis	N-(2-feniletil)histidina
3-MeBuHis	N-(3-metilbutil)histidina
OctHis	N-(n-octil)histidina
EtHis	N-etilhistidina

Compuestos

Según una realización, compuestos de la presente invención tienen la fórmula general I:







en la que:

R^1 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo y arilo;

a se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

R^2 es un heteroarilo;

b es 1 ó 2;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;

c y d se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en 0 y 1;

R^5 es metilo;

e es 3;

R^6 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2, en el que el aminoácido formado con la cadena lateral en R^6 está en la configuración D;

f se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, con la condición de que si R^6 es distinto de H, f no es 0;

R^7 se elige del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, diarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2;

g se elige del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

R^8 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, -CH(OH)-CH_3;

h se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

X_1 es Gln o Arg;

X_2, X_3 y X_4 están cada uno independientemente presentes o ausentes y, si están presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp y Glu;

Z es NR^9R^{10} u OH, en el que:

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, aralquilo y $-(CH_2)_x-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-[NH-C(O)-CH_2-O-CH_2]_z-C(O)-NHR^{11}$, en el que:

R^{11} es H o $-[(CH_2)_2-O]_y-(CH_2)_x-C(O)-NH_2$

cada x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3,

cada y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 3, 4, 5 y 6,

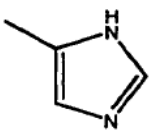
z es 0 ó 1, y

R^9 y R^{10} están opcionalmente unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede ser un heterociclo o un heteroarilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que R^7 y g no pueden dar como resultado L-Asn.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que la combinación de R^6 y f y la combinación de R^7 y g no pueden dar ambas como resultado aminoácidos elegidos del grupo que consiste en Gly, L-Ala, L-Asn, L-Gln, L-Ser, L-Phe, L-Leu, L-Ile, L-Val y L-His.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que R^1 es H, a es 0, R^2 es  y b es 1. Esto proporciona histidina como el primer aminoácido en el extremo N-terminal del compuesto.

Alternativamente, el compuesto es de fórmula I en la que X_2, X_3 y X_4 están todos ausentes.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que X_2, X_3 y X_4 están todos presentes.

En una realización el aminoácido formado con la cadena lateral en R^7 está en la configuración D.

En una realización, el compuesto es el compuesto 12, 13, 29, 30, 32, 35, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 ,62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 y 70 de la tabla 1 en los que, para cada ejemplo, el aminoácido en la posición 11 está en la configuración D.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NH_2 u OH.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NR^9R^{10} y uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que c es 0 y R^3 es H.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que e es 3, R^5 es metilo, f es 1, R^6 es fenilo, g es 1, R^7 es isopropilo, X_2 es Ile, X_3 es Thr, X_4 es Asp y Z es NH_2 u OH.

En otra realización el compuesto es de fórmula I en la que R^3 es hidrógeno, c es 0, R^5 metilo, e es 3, R^6 es fenilo o 2-tienilo, f es 1, R^7 fenilo o isopropilo, g es 1, R^8 es H o -CH(OH)-CH_3 y h es 0 ó 1.

En una realización el compuesto es de fórmula I en la que Z es NR^9R^{10} y R^9 es hidrógeno y R^{10} es aralquilo o alquilo.

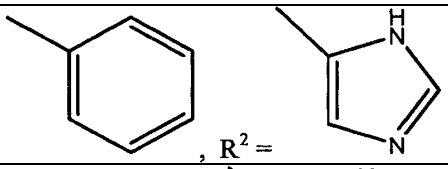
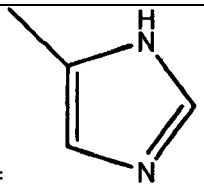
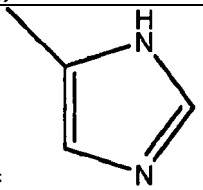
En la tabla 1 se proporcionan compuestos a modo de ejemplo de la invención y compuestos de referencia indicados por “Ref.”. Se definen estructuras de compuestos a modo de ejemplo con respecto a hGLP-2 nativo que es His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp (SEQ ID NO: 1).

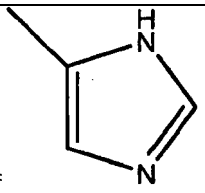
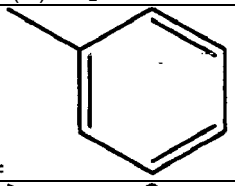
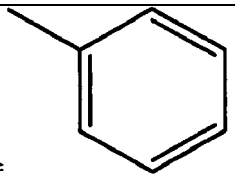
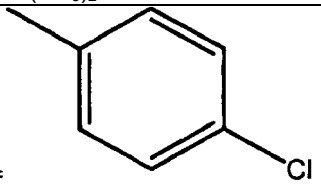
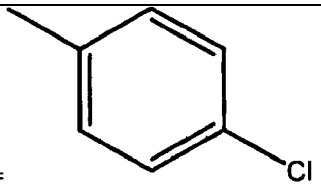
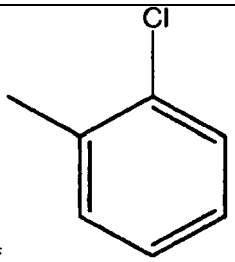
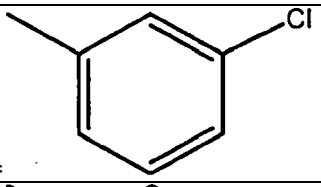
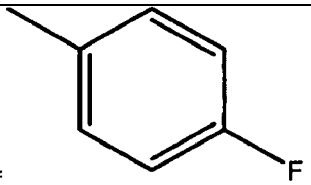
Tabla 1. Compuestos a modo de ejemplo de la invención y compuestos de referencia indicados por “Ref.”.

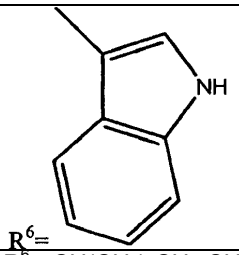
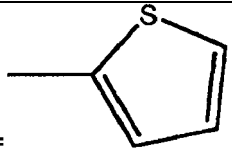
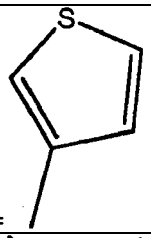
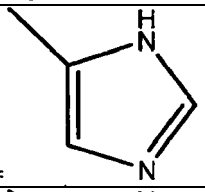
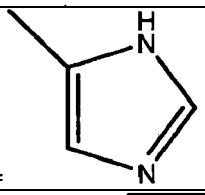
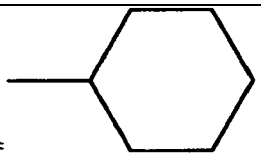
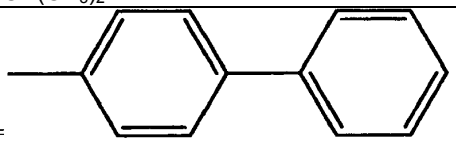
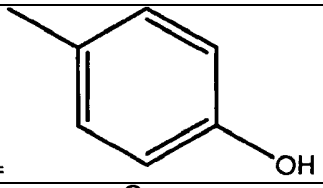
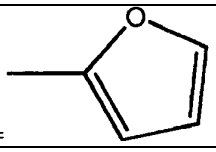
N.º de compuesto	Estructura	P.M. de base libre
1 Ref.	[Gly2,D-Ala4,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3417,8
2 Ref.	[2-PhEtHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3522,0
3 Ref.	[3-MeBuHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3487,9
4 Ref.	[OctHis1,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3530,0
5 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3473,8
6 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-Et	3431,8
7 Ref.	[Gly2,Nle10] hGLP-2 (1-30)-NH-Bzl	3493,8
8 Ref.	[Gly2,Nle10,D-Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3436,8
9 Ref.	[Gly2,Nle10,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3436,8
10 Ref.	[Gly2,Nle10,Arg28] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3501,9
11 Ref.	[Gly2,Nle10,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3402,8
12	[Gly2,Nle10,D-Asn11] hGLP-2 (1-30)-NH-i-Am	3473,9
13	[Gly2,Nle10,D-Phe11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3436,8
14 Ref.	[Gly2,Nle10,Phe11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3436,8
15 Ref.	[Gly2,Nle10,Leu11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3402,8
16	[Gly2,Nle10,D-Leu11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3402,8
17 Ref.	[Gly2,Nle10,1-Nal16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3486,9
18 Ref.	[Gly2,Nle10,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3452,8
19 Ref.	[Gly2,Nle10,His16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3426,8
20 Ref.	[Gly2,Nle10,2-Nal16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3486,9
21 Ref.	[Gly2,Nle10,Thi16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3442,9
22 Ref.	[Gly2,Nle10,Trp16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3475,9
23 Ref.	[Gly2,Nle10,Cha16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3442,9
24 Ref.	[Gly2,Nle10,Aph16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3451,9
25 Ref.	[Gly2,Nle10,Cpa16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3471,3
26 Ref.	[Gly2,Nle10,Dip16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3512,9
27 Ref.	[Gly2,Nle10,Bip16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3512,9
28 Ref.	[Gly2,Nle10,hPhe16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3450,9
29	[Gly2,Nle10,D-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3471,3
30	[Gly2,Nle10,D-Trp11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3475,9
31 Ref.	[Gly2,Nle10,Ile11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3402,8
32	[Gly2,Nle10,D-Thi11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3442,9
33 Ref.	[Gly2,Nle10,Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3471,3
34 Ref.	[Gly2,Nle10,His11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3426,8
35	[Gly2,Nle10,D-His11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3426,8
36 Ref.	[Gly2,Nle10,Cha11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3442,9
37 Ref.	[Gly2,Nle10,Hol11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3416,8
38 Ref.	[Gly2,Nle10,Bip11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3512,9

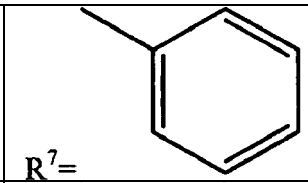
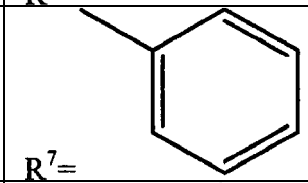
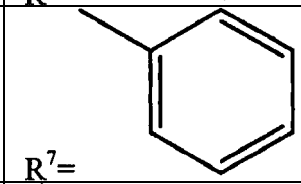
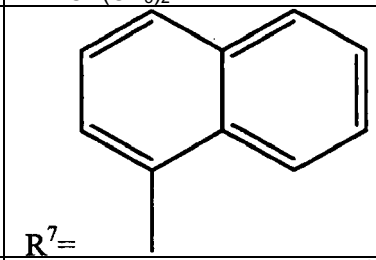
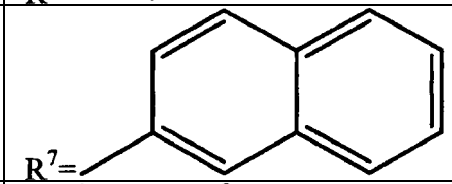
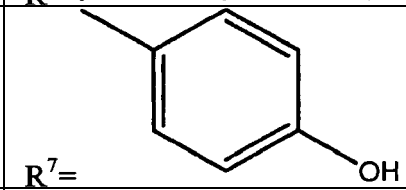
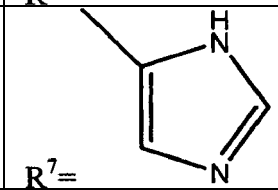
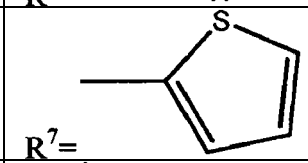
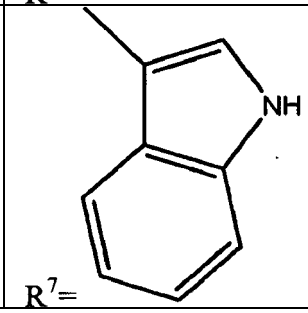
39	[Gly2,Nle10,D-Tyr11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3452,8
40	[Gly2,Nle10,D-2-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3471,3
41	[Gly2,Nle10,D-Fpa11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3454,8
42	[Gly2,Nle10,D-3-Thi11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3442,9
43	[Gly2,Nle10,D-FurAla11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3426,8
44	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3471,3
45	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3441,9
46	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3475,9
47	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3469,9
48	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3435,9
49	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3485,9
50	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Tyr16] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3491,9
51	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3765,3
52	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16,Thr19] hGLP-2 (1-30)-NH_2	3465,9
53	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NHEt	3793,3
54	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH-4-Pic	3856,3
55	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH-$((GH_2)_2O)_4$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH_2	4012,5
56	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH_2	4083,6
57	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH-isobutilo	3821,3
58	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH-bencilo	3855,3
59	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-OH	3766,2
60	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH_2	4134,6
61	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NH-C(O)-CH_2-OCH_2-C(O)-NH-$((CH_2)_2O)_6$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH_2	4453,0
62	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Leu16,Thr19] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3805,3
63	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3799,2
64	[Gly2,Nle10,D-Phe11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-OH	3800,2
65	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,2-Na116] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3883,7
66	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3833,7
67	[Gly2,Nle10,D-3-Cpa11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3799,6
68	[Gly2,Nle10,D-Thi11,Phe16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3805,2
69	[Gly2,D-Ala4,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3779,3
70	[EtHis1,D-Ala4,Nle10,D-Phe11,Leu16] hGLP-2 (1-33)-NH_2	3821,4

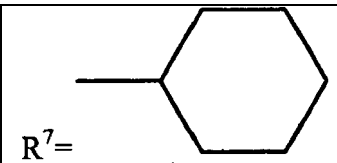
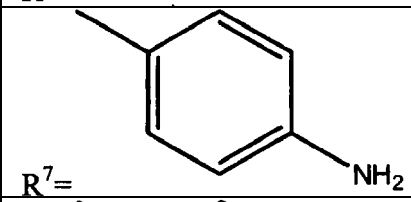
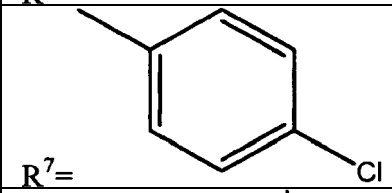
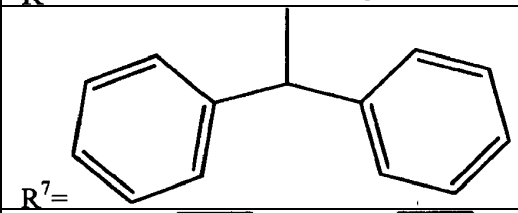
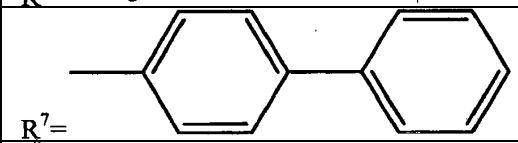
Tabla 2. Leyenda para la nomenclatura de aminoácidos.

Aminoácido	Posición	Nomenclatura de la reivindicación	
2-PhEtHis	1	 R^1= , R^2 =	a=2, b=1
3-MeBuHis	1	 R^1=-$CH(CH_3)_2$, R^2 =	a=2, b=1
OctHis	1	 R^1=-CH_3, R^2 =	a=7, b=1

EtHis	1	 R^1=-CH_3, R^2 =	a=1, b=1
Gly	2	R^3=H	c=0
D-Ala	4	R^4=H	d=1
Nle	10	R^5=-CH_3	e=3
D-Asn	11	R^6=-C(O)-NH_2	f=1
D-Phe	11	 R^6=	f=1
Phe	11	 R^6=	f=1
Leu	11	R^6=-$CH(CH_3)_2$	f=1
D-Leu	11	R^6=-$CH(CH_3)_2$	f=1
Cpa	11	 R^6=	f=1
D-Cpa	11	 R^6=	f=1
D-2-Cpa	11	 R^6=	f=1
D-3-Cpa	11	 R^6=	f=1
D-Fpa	11	 R^6=	f=1

D-Trp	11		f=1
Ile	11	R^6=-CH(CH_3)-CH_2-CH_3	f=0
D-Thi	11		f=1
D-3-Thi	11		f=1
His	11		f=1
D-His	11		f=1
Cha	11		f=1
Hol	11	R^6=-CH(CH_3)$_2$	f=2
Bip	11		f=1
D-Tyr	11		f=1
D-FurAla	11		f=1

D-Phe	16	 R^7=	g=1
Phe	16	 R^7=	g=1
hPhe	16	 R^7=	g=2
Leu	16	R^7=-$CH(CH_3)_2$	g=1
1-Nal	16	 R^7=	g=1
2-Nal	16	 R^7=	g=1
Tyr	16	 R^7=	g=1
His	16	 R^7=	g=1
Thi	16	 R^7=	g=1
Trp	16	 R^7=	g=1

Cha	16		g=1
Aph	16		g=1
Cpa	16		g=1
Dip	16		g=0
Bip	16		g=1
Thr	19	R^8=-CH(OH)-CH_3	h=0

Síntesis

Se adquirieron derivados de α-aminoácidos de proveedores comerciales (Bachem, Novabiochem y Peptides International). Se adquirieron resinas de proveedores comerciales (Applied Biosystems y Novabiochem). Todos los reactivos, productos químicos y disolventes adicionales se adquirieron de Sigma-Aldrich, Fluka y Acros Organics.

Los compuestos en el presente documento se sintetizaron mediante métodos convencionales en química de péptidos de fase sólida usando metodología de Fmoc y un sintetizador de péptidos automatizado de flujo continuo Pioneer "Peptide Synthesis System" de Applied Biosystems o un sintetizador de péptidos automatizado 433A de Applied Biosystems con protocolos de ciclos especificados por Applied Biosystems.

Se realizó HPLC preparativa en un instrumento Delta Prep LC 4000 de Waters usando un cartucho de PrepPack Delta-Pack C18, 300 Å, 15 μm, 47 x 300 mm, a una velocidad de flujo de 100 ml/min. Se realizó HPLC de fase inversa analítica en un cromatógrafo de líquidos 600 de Waters usando una columna de Vydac 218TP54, C18 (5 μm, 4,6 x 250 mm) a una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se realizó el análisis de compuesto final en un cromatógrafo de la serie 1200 de Agilent Technologies mediante HPLC de fase inversa en una columna Phenomenex MAX-RP 80 Å C18 (4 μm, 2 x 150 mm) a una velocidad de flujo de 0,3 ml/min. Se registraron espectros de masas en un espectrómetro de masas por electropulverización MAT Finningan LCQ. Los resultados del análisis de compuesto final se proporcionan para los compuestos a modo de ejemplo en la tabla 1.

A menos que se proporcione otra cosa, todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente. La siguiente bibliografía de referencia convencional proporciona directrices adicionales sobre la configuración experimental general, así como sobre la disponibilidad de material de partida y reactivos requeridos: Kates, S.A., Albericio, F., Eds., Solid Phase Synthesis: A Practical Guide, Marcel Dekker, Nueva York, Basilea, 2000; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley Sons Inc., 2ª edición, 1991; Stewart, J.M., Young, J.D., Solid Phase Synthesis, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, *et al.*, J. Biol. Chem. 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 2149-2154; y Chang y White P.D., "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: a Practical Approach", Oxford University Press, Oxford, 2000.

Se usó resina N-α-Fmoc-Pal-PEG-PS (Applied Biosystems, Foster City, California) como material de partida para péptidos de carboxilamida primaria C-terminal. Se usó aminoácido protegido con N-α-Fmoc unido a resina NovaSyn® TGT (Novabiochem, San Diego, California) como material de partida para péptidos con un extremo C-terminal carboxilo libre.

Se usaron los siguientes grupos protectores para proteger los grupos funcionales de cadena lateral de aminoácido dados: 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Arg); grupo *t*-butilo (Glu, Asp, Ser, Thr y Tyr); grupo tritilo (His, Gln y Asn); grupo *t*-butoxicarbonilo (Lys y Trp).

Todos los acoplamientos de aminoácidos protegidos con Fmoc estuvieron mediados por HATU/DIPEA en DMF. Durante la síntesis se usaron acoplamientos individuales de 35-50 minutos con un exceso de 4 veces de aminoácidos protegidos con Fmoc activados. Se realizó la eliminación del grupo protector Fmoc mediante un lavado con flujo de seis minutos de la resina peptídica con piperidina al 30% en DMF en un instrumento Pioneer o piperidina al 20%/NMP con monitorización UV en el sintetizador ABI 433A.

Los análogos peptídicos en los que a = 0 y R^1 = H se ensamblaron automáticamente en la resina hasta que se había acoplado el residuo de la posición 5. Entonces se eliminó el grupo protector Fmoc N-terminal y se introdujo manualmente el fragmento (1-4) con 2 equivalentes de un ácido N^{α}-Boc-tetrapéptido-carboxílico completamente protegido en un único acoplamiento mediado por DIC/HOBt en DMF. El tetrapéptido se preparó por separado mediante síntesis manual en resina H-Gly-2-Cl-tritilo (Novabiochem).

Los análogos peptídicos en los que a ≠ 0 o, si a = 0, entonces R^1 ≠ H y d = 0 y R^4 = H, se ensamblaron automáticamente en la resina hasta que se había acoplado el residuo de Gly de la posición 4. El residuo de Gly se introdujo con grupo protector con estructura principal de Hmb (2-hidroxi-4-metoxibencilo) como Fmoc-Hmb(Fmoc)Gly-OH. Se eliminaron los grupos protectores Fmoc N-terminales y se acopló Fmoc-Asp(OtBu)-OH (5 equivalentes) manualmente usando DIC en DCM. Se introdujeron los dos residuos restantes manualmente usando 4 equivalentes de aminoácidos protegidos con Fmoc/DIC/HOBt en DMF. Se sustituyó el grupo Fmoc N-terminal por el grupo 2-nitrobencenosulfonilo y se alquiló la sulfonamida unida a resina con un alcohol primario apropiado en las condiciones de reacción de Mitsunobu (10 equivalentes de alcohol/TPP/DIAD en DME, durante la noche). Entonces se eliminó el grupo 2-nitrobencenosulfonilo con tiofenolato de potasio al 5% en DMF.

Tras completarse la síntesis de péptidos, se lavaron los péptidos con DCM y se secaron a vacío. Se trataron los péptidos con TFA/H_2O/TIPS 44:3:2 (v/v/v, 25 ml) durante 2 h con el fin de eliminar los grupos protectores de cadena lateral con escisión concomitante del péptido de la resina. Se filtró el péptido, se precipitó con t-butil metil éter frío, se centrifugó (se retuvo el sólido), se lavó con t-butil metil éter, volvió a disolverse en acetonitrilo-H_2O (70:30), se liofilizó y se purificó mediante HPLC preparativa.

Se realizó la purificación de los péptidos con HPLC preparativa. Se purificó cada péptido bruto con o bien sistema de tampón P o sistema de tampón C, o bien P seguido por C. Se combinaron las fracciones con una pureza que superaba el 93%, determinada mediante HPLC analítica de fase inversa, y volvieron a cargarse en la columna y se eluyeron con tampón T para proporcionar sales de trifluoroacetato. Para obtener sales de acetato, volvieron a cargarse las fracciones de las series con tampón P o C en la columna y se lavó la columna con 5 volúmenes de acetato de amonio 0,1 M. Se eluyó el producto final con tampón A. Se combinaron las fracciones y se liofilizaron.

Tabla 3. Composiciones de tampón

Tampón	Componente A	Componente B
P	Fosfato de trietilamonio 0,25 M (TEAP) (pH 2,3 o pH 7,0)	El 60% de acetonitrilo, el 40% de componente A
C	Perclorato de trietilamonio 0,1 M (TEAClO_4) (pH 2,3)	El 65% de acetonitrilo, el 35% de componente A
T	El 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA)	El 60% de acetonitrilo, el 0,1% TFA
A	El 2% de ácido acético (AcOH)	El 60% de acetonitrilo, el 2% AcOH

Síntesis adicionales

Para sintetizar los péptidos de carboxilamida secundaria/terciaria C-terminal (en los que al menos uno de R^9 o R^{10} no es H), se escindieron los péptidos de ácido carboxílico C-terminal completamente protegidos de resina NovaSyn® TGT con el cóctel HIPF/DCM 1/4 (v/v) y posteriormente se acoplaron en disolución con una amina apropiada usando DIC/HOAt en el sistema de disolventes secos cloroformo/2,2,2-trifluoroetanol 3/1 (v/v). Posteriormente se eliminaron los grupos protectores con el cóctel TFA/H_2O/TIPS 44:3:2 (v/v/v) y se purificaron los análogos mediante HPLC preparativa. Los métodos se conocen bien en la técnica, por ejemplo tal como se describe en M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo, Editors; Synthesis of Peptides and Peptidomimetics, Houben-Weyl, vol. E22a a E22e, Georg Thime Verlag, 2004.

En otra realización, pueden prepararse amidas secundarias, tales como compuestos de la presente invención en los que R^9 es hidrógeno y R^{10} no es hidrógeno, en fase sólida tal como se describe en “Backbone Amide Linker (BAL) Strategy for Solid-Phase Synthesis of C-Terminal-Modified and Cyclic Peptides”, Knud J. Jensen, Jordi Alsina, Michael F. Songster, Josef Vágner, Fernando Albericio, y George Barany, Journal of the American Chemical Society 1998, 120 (22), 5441-5452 y “An Alkanesulfonamide “Safety-Catch” Linker for Solid-Phase Synthesis”, Bradley J. Backes y Jonathan A. Ellman, The Journal of Organic Chemistry 1999, 64 (7), 2322-2330.

En aún otra realización, pueden prepararse amidas terciarias o cíclicas, tales como compuestos de la presente invención en los que ni R^9 ni R^{10} son hidrógeno y R^9 y R^{10} están opcionalmente unidos para formar un anillo, en fase sólida tal como se describe en "Structure-Based Design and Synthesis of High Affinity Tripeptide Ligands of the Grb2-SH2 Domain", Pascal Furet, Brigitte Gay, Giorgio Caravatti, Carlos García-Echeverría, Joseph Rahuel, Joseph Schoepfer, y Heinz Fretz, Journal of Medicinal Chemistry 1998 41 (18), 3442-3449.

Actividad agonista de receptor de GLP-2

Se determinaron las actividades agonistas de compuestos de la invención sobre el receptor de hGLP-2 en un ensayo de gen indicador transcripcional transfectando de manera transitoria un ADN de expresión de receptor de hGLP-2 en una línea celular de riñón embrionario humano (HEK-293) junto con un ADN indicador que contenía elementos promotores sensibles a AMPc intracelular que regulaban la expresión de luciferasa de luciérnaga. Véase, por ejemplo, Himmler *et al.*, J. Recept. Res., (1993), 13, 79-74 para directrices adicionales sobre este ensayo. Se expusieron las células a diluciones en serie de compuestos diluidos medio logaritmo por dosis durante 5 horas, seguido por lisis de las células, determinación de la actividad luciferasa, y determinación de eficacias de compuestos y valores de CE_{50} mediante regresión no lineal. Se usó hGLP-2, el ligando endógeno de 33 aminoácidos, como control interno en cada experimento. Los datos presentaron variación normal en ensayos individuales realizados.

Los resultados del ensayo *in vitro* (valor de CE_{50} para potencia de receptor de hGLP-2 como la media geométrica expresada en nanomoles/l (nM)) para los compuestos de la tabla 1 estuvieron en el intervalo de desde aproximadamente 0,01 nM hasta aproximadamente 1 nM. Cada compuesto sometido a prueba tuvo una potencia similar, o fue más potente, en el receptor de hGLP-2 que el ligando endógeno en estos ensayos.

Los resultados anteriores indican que los compuestos dados a conocer en el presente documento están dentro del alcance de la invención y pueden ser útiles, por ejemplo, en el tratamiento seguro y eficaz de seres humanos.

Farmacocinética

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos (PK) de agonistas ilustrativos del receptor de GLP-2 en ratas Sprague-Dawley macho adultas tras la inyección en bolo intravenosa de compuestos a dosis de 0,1 - 1,0 mg/kg. Se administraron dosis a tres o cuatro animales con doble cánula por compuesto a través de la vena yugular, se extrajeron muestras de sangre a diversos intervalos a través de la arteria carótida y se prepararon muestras de plasma a partir de la sangre completa usando K_2EDTA como anticoagulante. El bioanálisis posterior de las muestras incluyó extracción de compuesto y determinación de la concentración en plasma usando métodos de CL/EM/EM convencionales. Se calculó la concentración de analito a partir de curvas de calibración y el área de pico normalizada de patrón interno.

Para el cálculo de los parámetros PK se analizaron las curvas de concentración de compuesto-tiempo con el paquete de software de análisis de datos no compartimental PK Solutions 2.0™ (Summit Research Services, Montrose CO). Se calculó el aclaramiento sistémico por kg de peso corporal (CL) como la dosis por kg de peso corporal dividido entre el AUC extrapolada al infinito basándose en cálculo trapezoide (AUC_∞). Los valores notificados son la media aritmética y la desviación estándar a partir del número de animales usados para cada compuesto tal como se indica en la tabla 3.

Cada compuesto sometido a prueba tuvo un aclaramiento similar o mostró un aclaramiento notablemente inferior a hGLP-2 y teduglutida. En la tabla 3 se muestran datos de compuestos sometidos a prueba.

Tabla 4. Datos PK

		CL (ml/kg/min)		
N.º de comp.	Dosis (mg de FB/kg)	Promedio	Desviación estándar	n
1	0,20	7,1	0,7	4
5	0,20	1,2	0,1	3
6	0,20	6,3	1,0	3
10	0,18	1,5	0,2	3
11	0,20	0,84	0,06	3
13	0,20	1,2	0,0	3
15	0,20	2,8	0,1	3
16	0,20	3,3	0,4	3
17	0,20	0,43	0,03	3
18	0,20	1,2	0,1	3
20	0,18	0,28	0,05	3
22	0,20	0,50	0,02	3
23	0,20	0,41	0,05	3
24	0,20	1,9	0,1	3
26	0,20	0,33	0,03	3
28	0,20	0,44	0,04	3

29	0,20	0,51	0,02	3
30	0,20	1,2	0,1	3
31	0,18	5,6	0,2	3
32	0,20	1,1	0,1	3
39	0,20	4,9	0,2	3
40	0,20	0,73	0,09	3
42	0,20	1,3	0,1	3
44	0,20	0,32	0,02	3
45	0,20	0,33	0,03	3
46	0,20	0,26	0,02	3
47	0,20	0,30	0,03	3
48	0,20	0,37	0,04	3
49	0,20	0,48	0,07	3
50	0,20	0,52	0,07	3
51	0,20	0,27	0,04	3
51	0,10	0,20	0,02	3
52	0,20	0,49	0,04	3
53	0,20	0,19	0,02	3
54	0,20	0,27	0,01	3
55	0,20	0,23	0,03	3
56	0,20	0,28	0,01	3
57	0,20	0,17	0,01	3
58	0,20	0,10	0,01	3
59	0,20	0,22	0,07	7
60	0,20	0,29	0,02	3
61	0,20	0,16	0,04	3
62	0,20	0,28	0,03	3
63	0,20	0,24	0,02	3
64	0,20	0,15	0,03	3
66	0,20	0,12	0,01	3
68	0,20	0,15	0,03	3
hGLP-2	1,0	24,6	2,3	4
teduglutida	1,0	8,0	0,3	4
teduglutida	0,20	9,9	2,1	15
ZP-1846	0,20	2,8	0,4	3
ZP-1848	0,20	2,4	0,4	3

Composiciones farmacéuticas

Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en el presente documento, como producto farmacéutico.

Según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), tal como se define en el presente documento, como principio activo en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede estar adaptada para la administración oral, intravenosa, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, intraocular, endoaural, sublingual, intramuscular y subcutánea y para la administración a través del tracto respiratorio por ejemplo en forma de un aerosol o un polvo fino suspendido en el aire. Por tanto, la composición puede estar, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, micropartículas, granos, jarabes, suspensiones, disoluciones, parches transdérmicos o supositorios.

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

La composición farmacéutica puede comprender opcionalmente, por ejemplo, al menos un aditivo adicional seleccionado de un agente disgregante, aglutinante, lubricante, agente saborizante, conservante, colorante y cualquier mezcla de los mismos. Se encuentran ejemplos de tales y otros aditivos en “Handbook of Pharmaceutical Excipients”; Ed. A.H. Kibbe, 3ª ed., American Pharmaceutical Association, USA y Pharmaceutical Press UK, 2000.

La composición farmacéutica puede estar adaptada para la administración parenteral, por ejemplo mediante inyección. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles, isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizadores, agentes espesantes,

estabilizadores y conservantes. Los portadores líquidos, para disoluciones inyectables, incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles. Pueden encontrarse ejemplos de formulaciones parenterales en Avis K., Lieberman H., and Lachman L., Editors, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications volumen 1, Marcel Dekker, Nueva York, 1992. Pueden encontrarse ejemplos de formulaciones en suspensión en Burgess, D.J. Ed., Injectable Dispersed Systems – Formulation, Processing, and Performance, Informa Healthcare, Nueva York, 2007.

En otro aspecto la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades incluyendo lesión gastrointestinal, enfermedades diarreicas, insuficiencia intestinal, lesión intestinal inducida por ácido, deficiencia de arginina, hipospermia idiopática, obesidad, enfermedad celiaca, enfermedad catabólica, enteritis inducida por quimioterapia, neutropenia febril, diabetes, obesidad, mala absorción de grasas, esteatorrea, enfermedades autoinmunitarias, alergias a alimentos, úlceras gástricas, hipoglucemia, trastornos de la barrera gastrointestinal, septicemia, peritonitis bacteriana, daño intestinal inducido por quemaduras, reducción de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia intestinal, bacteriemia asociada a quimioterapia, traumatismo intestinal, isquemia intestinal, isquemia mesentérica, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino corto, malnutrición, enterocolitis necrotizante, pancreatitis necrotizante, intolerancia a la alimentación neonatal, daño gastrointestinal inducido por AINE, insuficiencia nutricional, daño en el tracto gastrointestinal por nutrición parenteral total, insuficiencia nutricional neonatal, enteritis inducida por radiación, lesión en los intestinos inducida por radiación, mucositis, pouchitis, isquemia, accidente cerebrovascular, depresión, autismo, osteoporosis y lesión cerebral traumática, en el que dicho método comprende administrar a un paciente animal, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se expuso anteriormente. La enfermedad inflamatoria del intestino incluye, pero no se limita a, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

En otro aspecto la invención proporciona compuestos de la invención para su uso en métodos para la regulación del apetito; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración de la relajación gástrica; control de los niveles de glucosa; potenciación, estimulación o aceleración de la saciedad del hambre; potenciación de la función inmunitaria intestinal; potenciación, estimulación o aceleración de la cicatrización de heridas intestinales; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso juvenil; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo intestinal neonatal; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo fetal o neonatal; prevención de cánceres intestinales; potenciación o estimulación de la integridad de la mucosa; minimización, mitigación o prevención de la translocación bacteriana en los intestinos; potenciación, estimulación o aceleración de la recuperación de los intestinos tras cirugía; prevención de recaídas de enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, por ejemplo tras cirugía; obtención, mantenimiento de la homeostasis energética; potenciación, estimulación o aceleración de la regeneración de la astroglía; o potenciación, estimulación o aceleración de la reparación o el crecimiento del sistema nervioso central, en el que dicho método comprende administrar a un paciente animal, incluyendo un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se expuso anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento “tratamiento” significa el alivio de síntomas, el retraso de la aparición de la enfermedad y/o la cura de la enfermedad cuando se administra un compuesto de la invención en una dosis adecuada.

La dosificación típica de los compuestos según la presente invención varía dentro de un amplio intervalo y dependerá de diversos factores tales como las necesidades individuales de cada paciente y la vía de administración. La dosificación puede administrarse una vez al día o con mayor frecuencia que una vez al día, por ejemplo de manera intermitente. La dosificación administrada está, por ejemplo, generalmente dentro del intervalo de 0,01-5000 μg, por ejemplo desde 100 hasta 2000 μg al día, por ejemplo mediante inyección subcutánea. Un médico con experiencia habitual en la técnica podrá optimizar la dosificación para la situación en cuestión.

Lista de secuencias

<110> FERRING B.V.

<120> AGONISTAS DE GLP-2 PEPTÍDICOS

<130> Documento PCT 25709-17274

<140> Documento PCT/US2010/053570
<141> 21-10-2010

<150> Documento 61/254.490
<151> 23-10-2009

<150> Documento EP 09173900.3
<151> 23-10-2009

<160> 74

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 33
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 1

```
His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1               5                  10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
            20                  25                  30

Asp
```

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 2

```
Ser Phe Ser Asp Glu
1               5
```

<210> 3
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 3

```
Thr Ile Leu Asp
1
```

<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Gln o Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(14)
<223> Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp, Glu o ausente

<220>

<223> véase la memoria descriptiva tal como se presentó para una descripción detallada de sustituciones y realizaciones preferidas

<400> 4
Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Xaa Thr Lys Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 5
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 5
His Gly Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 6
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 2-PhEtHis

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 6
Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 7
<211> 30

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 3-MeBuHis

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 7
Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 8
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> OctHis

<220>
<221> MOD RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 8
Xaa Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> NH-i-Am en el extremo C-terminal

<400> 9
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 10
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> NH-Et en el extremo C-terminal

<400> 10
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 11
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> NH-Bzl en el extremo C-terminal

<400> 11
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 12
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 12

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 13
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 13

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Phe
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 14
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> NH-i-Am en el extremo C-terminal

<400> 14
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Arg Thr Lys
20 25 30

<210> 15
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 15
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 16
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Asn

<220>
<223> NH-i-Am en el extremo C-terminal

<400> 16
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 17
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 17

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 18
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 18

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Phe Thr Ile Leu Asp Asn
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 19
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 19
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Leu Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 20
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Leu

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 20
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 21
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 1-Nal

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 21

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 22
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 22
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 23
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 23
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp His
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 2-Nal

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 24

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 25

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 26
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 26

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Trp
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 27
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Cha

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 27
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 28
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aph

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 28
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 29
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 29
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 30
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Dip

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 30
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 31
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Bip

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 31

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> hPhe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 32

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Asn Thr Ile Leu Asp Xaa
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 33
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 33
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Trp

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 34
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 35
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 35

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Ile Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 36
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 37
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 37
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

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

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 38
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa His Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 39
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-His

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 39
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 40
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Cha

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 40
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 41
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Hol

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 41
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 42
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Bip

<220>

<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 42

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Tyr

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 43

```
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
            20                  25                  30
```

<210> 44
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-2-Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 44

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 45
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Fpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 45
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 46
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-3-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 46
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 47
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-FurAla

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 47
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 48
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-3-Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 48
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 49
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 49
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 50
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 50
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 51
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 51
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 52
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 52
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 53
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 53
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 54
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Tyr
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 55
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 55

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 56
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Thr Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys
20 25 30

<210> 57
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NHEt en el extremo C-terminal

<400> 57

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 58
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-4-Pic en el extremo C-terminal

<400> 58
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 59
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-$((CH_2)_2O)_4$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH_2 en el extremo C-terminal

<400> 59

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 60
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHC(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH_2 en el extremo C-terminal

<400> 60
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15
Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 61
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-isobutilo en el extremo C-terminal

<400> 61

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 62
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-bencilo en el extremo C-terminal

<400> 62
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 63
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> OH en el extremo C-terminal

<400> 63

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 64
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH_2 en el extremo C-terminal

<400> 64
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 65
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NH-C(O)-CH_2-O-CH_2-C(O)-NH-$((CH_2)_2O)_6$-$(CH_2)_2$-C(O)-NH_2 en el extremo C-terminal

<400> 65

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 66
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 66
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Thr Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 67
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 67
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 68
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> OH en el extremo C-terminal

<400> 68
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 69
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-3-Cpa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 2-Nal

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 69

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 70
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-3-Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 70
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 71
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-3-Cpa

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 71

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 72
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Thi

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 72
His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Phe
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 73
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>

<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 73

```
His Gly Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
            20                  25                  30

Asp
```

<210> 74
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> EtHis

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Nle

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> D-Phe

<220>
<223> amidado en el extremo C-terminal

<400> 74

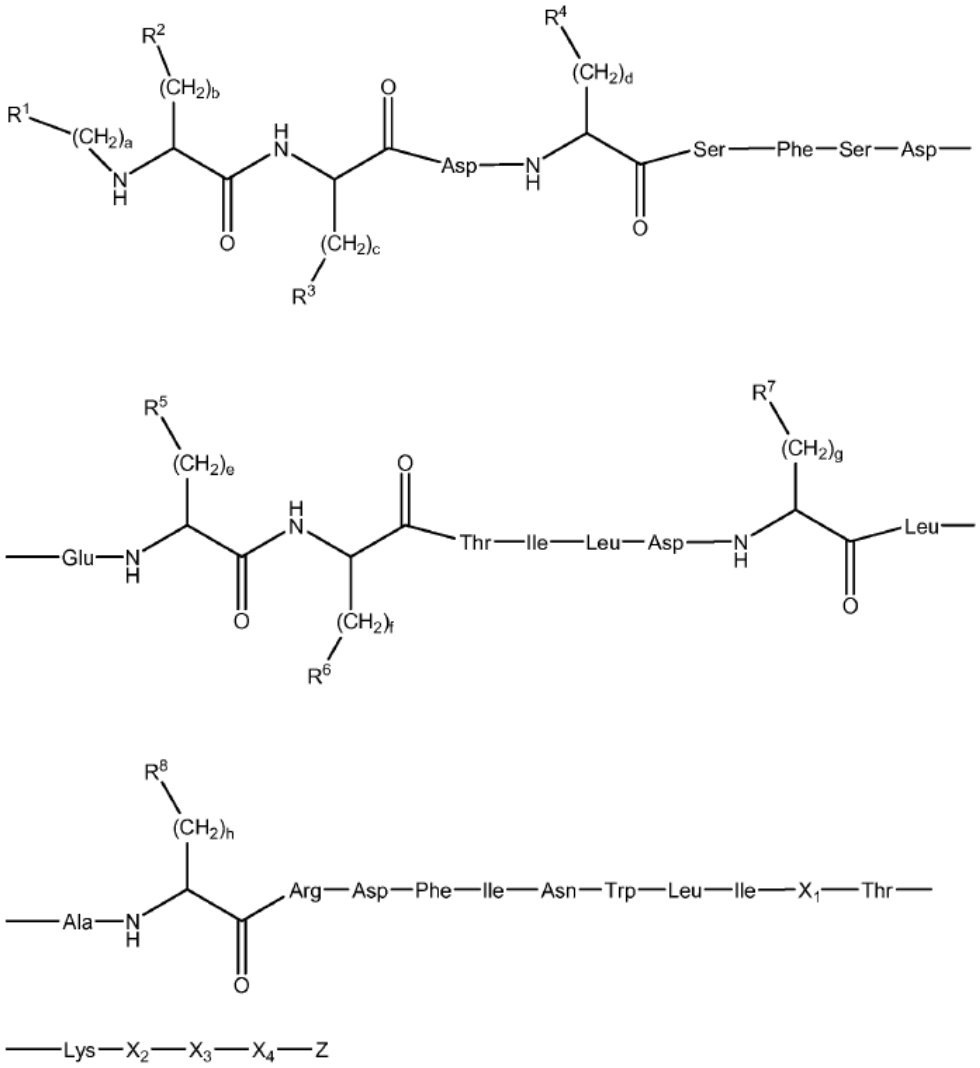
```
Xaa Ala Asp Xaa Ser Phe Ser Asp Glu Xaa Xaa Thr Ile Leu Asp Leu
1               5                   10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
            20                  25                  30

Asp
```

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



en la que:

R^1 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, aralquilo y arilo;

a se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7;

R^2 es un heteroarilo;

b es 1 ó 2;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo;

c y d se eligen cada uno independientemente del grupo que consiste en 0 y 1;

R^5 es metilo;

e es 3;

R^6 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2, en el que el aminoácido formado con la cadena lateral en R^6 está en la configuración D;

f se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3, con la condición de que si R^6 es distinto de H, f no es 0;

R^7 se elige del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, biarilo, diarilo, heteroarilo y -C(O)-NH_2;

g se elige del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

R^8 se elige del grupo que consiste en H, alquilo, -CH(OH)-CH_3;

h se elige del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3;

X_1 es Gln o Arg;

X_2, X_3 y X_4 están cada uno independientemente presentes o ausentes y, si están presentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Asp y Glu;

Z es NR^9R^{10} u OH, en el que:

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, aralquilo y $(CH_2)_x$-$[(CH_2)_2$-$O]_y$-$(CH_2)_x$-[NH-C(O)-CH_2-O-$CH_2]_z$-C(O)-NHR^{11}, en el que:

R^{11} es H o -$[(CH_2)_2$-$O]_y$-$(CH_2)_x$-C(O)-NH_2

cada x se selecciona independientemente del grupo que consiste en 0, 1, 2 y 3,

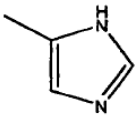
cada y se selecciona independientemente del grupo que consiste en 3, 4, 5 y 6,

z es 0 ó 1, y

R^9 y R^{10} están opcionalmente unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros que puede ser un heterociclo o un heteroarilo;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 y g no pueden dar como resultado L-Asn.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, a es 0, R^2 es  y b es 1.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X_2, X_3 y X_4 están todos ausentes, o están todos presentes.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es NH_2 u OH.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Z es NR^9R^{10} y uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que c es 0 y R^3 es H.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que e es 3, R^5 es metilo, f es 1, R^6 es fenilo, g es 1, R^7 es isopropilo, X_2 es Ile, X_3 es Thr, X_4 es Asp y Z es NH_2 u OH.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 es hidrógeno, c es 0, R^5 metilo, e es 3, R^6 es fenilo o 2-tienilo, f es 1, R^7 fenilo o isopropilo, g es 1, R^8 es H o -CH(OH)-CH_3 y h es 0 ó 1.

10. Compuesto según la reivindicación 1 ó 9, seleccionado del grupo que consiste en:

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NHEt,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-4-Pic,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-$((CH_2)_2O)_4$-$(CH_2)_2$-CO-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-O-CH_2-CO-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-isobutilo,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Tip-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-O-CH_2-$CONH_2$,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH-CH_2-$((CH_2)_2O)_3$-$(CH_2)_3$-NHCO-CH_2-OCH_2-CONH-$((CH_2)_2O)_6$-$(CH_2)_2$-$CONH_2$,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Leu-Leu-Ala-Thr-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-He-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2,

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Phe-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH y

His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Nle-D-Thi-Thr-Ile-Leu-Asp-Phe-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-NH_2.

11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que X_2 es Ile, X_3 es Thr y X_4 es Asp.

12. Compuesto según la reivindicación 9, en el que X_2, X_3 y X_4 están todos presentes.

13. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Z es OH o NH_2.

14. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Z es NR^9R^{10} y R^9 es hidrógeno y R^{10} es aralquilo o alquilo.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como principio activo, opcionalmente en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para el tratamiento de uno del grupo que consiste en lesión gastrointestinal, enfermedades diarreicas, insuficiencia intestinal, lesión intestinal inducida por ácido, deficiencia de arginina, hipospermia idiopática, obesidad, enfermedad celiaca, enfermedad catabólica, enteritis inducida por quimioterapia, neutropenia febril, diabetes, obesidad, mala absorción de grasas, esteatorrea, enfermedades autoinmunitarias, alergias a alimentos, úlceras gástricas, hipoglucemia, trastornos de la barrera gastrointestinal, septicemia, peritonitis bacteriana, daño intestinal inducido por quemaduras, reducción de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria del intestino, insuficiencia intestinal, bacteriemia asociada a quimioterapia, traumatismo intestinal, isquemia intestinal, isquemia mesentérica, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino corto, malnutrición, enterocolitis necrotizante, pancreatitis necrotizante, intolerancia a la alimentación neonatal, daño gastrointestinal inducido por AINE, insuficiencia nutricional, daño en el tracto gastrointestinal por nutrición parenteral total, insuficiencia nutricional neonatal, enteritis inducida por radiación, lesión en los intestinos inducida por radiación, mucositis, pouchitis, isquemia y accidente cerebrovascular.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para la regulación del apetito; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración de la relajación gástrica; control de los niveles de glucosa; potenciación, estimulación o aceleración de la saciedad del hambre; potenciación de la función inmunitaria intestinal; potenciación, estimulación o aceleración de la cicatrización de heridas intestinales; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso juvenil; potenciación, estimulación o aceleración de la pérdida de peso; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo intestinal neonatal; potenciación, estimulación o aceleración del desarrollo fetal o neonatal; prevención de cánceres intestinales; potenciación o estimulación de la integridad de la mucosa; minimización, mitigación o prevención de la translocación bacteriana en los intestinos; potenciación, estimulación o aceleración de la recuperación de los intestinos tras cirugía; prevención de recaídas de enfermedad inflamatoria del intestino; u obtención o mantenimiento de la homeostasis energética.

18. Compuesto para su uso según la reivindicación 16 ó 17, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino comprende enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para el tratamiento de uno del grupo que consiste en depresión, autismo, osteoporosis y lesión cerebral traumática.

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en un método para la potenciación, estimulación o aceleración de la regeneración de la astroglía o potenciación, estimulación o aceleración de la reparación o el crecimiento del sistema nervioso central.