(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 663 956**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/31 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
C07D 457/00 (2006.01)
C07D 519/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2013** **PCT/US2013/067661**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014** **WO14070971**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013** **E 13851845 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018** **EP 2914280**

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

(30) Prioridad:

01.11.2012 US 201261721372 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

(73) Titular/es:

IPSEN PHARMA S.A.S. (100.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR

(72) Inventor/es:

DONG, ZHENG, XIN;
SHEN, YEELANA y
KIM, SUN, HYUK

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 663 956 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos quiméricos de somatostatina-dopamina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos análogos quiméricos de somatostatina-dopamina que tienen actividad mejorada y usos de los mismos en, entre otros, la inhibición, prevención y/o tratamiento de tumores neuroendocrinos, neoplasia, acromegalia, enfermedad/síndrome de Cushing y/u otras enfermedades.

Antecedentes de la invención

Las somatostatinas presentes de manera natural (SST), que también se conocen como factores inhibidores de la liberación de somatotropina (SRIF), tienen diversos efectos biológicos en muchas células y órganos de todo el cuerpo. Son producidos por células normales endocrinas, gastrointestinales, inmunes y neuronales, así como por ciertos tumores (Patel, Y.C., Frontiers in Neuroendocrinology, 20(3): 157-198 (1999); Froidevaux, et al., Biopolymers, 66(3): 161-83 (2002)). Los efectos de las somatostatinas son ampliamente inhibitorios de la secreción de hormonas, así como de la proliferación y supervivencia de células. Inhiben tanto secreción endocrina (p. ej., hormona de crecimiento, insulina, glucagón, gastrina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo y secretina) como secreción exocrina (p. ej., ácido gástrico, líquido intestinal y enzimas pancreáticas) (Patel, Y.C., (1999) *op. cit.*). Las somatostatinas también inhiben la proliferación tanto de células normales como tumorales (Bousquet, et al., Chemotherapy, 47(2): 30-39 (2001)).

Estos efectos biológicos de las somatostatinas, todas de naturaleza inhibitoria, se provocan a través de una serie de receptores acoplados a proteínas G, de los cuales se han caracterizado cinco subtipos diferentes (SSTR1-5) (Reubi, et al., Cancer Res, 47: 551-558 (1987); Reisine, et al., Endocrine Review, 16: 427-442 (1995); Patel, Y.C., (1999) *op. cit.*). SSTR1-5 tienen afinidades similares para los ligandos de somatostatina endógenos, pero tienen una distribución diferente en varios tejidos.

Los análogos de somatostatina se desarrollaron inicialmente para el control de síndromes hormonales asociados con tumores neuroendocrinos (NET). En los últimos años, la acumulación de datos ha respaldado su papel como agentes antiproliferativos, capaces de estabilizar el crecimiento tumoral en pacientes con neoplasias neuroendocrinas metastásicas, que incluye tumores endocrinos carcinoides y pancreáticos (Strosberg, et al., World J Gastroenterol, 26(24): 2963-2970 (2010)).

Ejemplos de análogos de somatostatina se describen, p. ej., en las publicaciones PCT Nos. WO 02/10215; WO 2007/144492; WO 2010/037930; WO 99/22735; y WO 03/014158.

La dopamina es un neurotransmisor de catecolamina que se implicó en la patogénesis de tanto la enfermedad de Parkinson como de la esquizofrenia (Graybiel, et al., Adv. Neurol., 53: 17-29 (1990); Goldstein, et al., FASEB Journal, 6: 2413 - 2421 (1992); Olanow, et al., Annu. Rev. Neurosci., 22, 123-144 (1999)). Se mostró que la dopamina y las moléculas relacionadas inhiben el crecimiento de varios tipos de tumores malignos en ratones, y esta actividad se atribuyó de forma diversa a la inhibición de la proliferación de células tumorales, la estimulación de la inmunidad tumoral o a los efectos sobre el metabolismo de la melanina en melanomas malignos. (Wick, M. M., J. Invest. Dermatol., 71: 163-164 (1978); Wick, M. M., J. Natl. Cancer Inst., 63: 1465-1467 (1979); Wick, M. M., Cancer Treat Rep., 63: 991-997 (1979); Basu, et al., Endocrine, 12: 237-241 (2000); Basu, et al., J. Neuroimmunol., 102: 113-124 (2000)).

Se mostró que el subtipo de receptor de dopamina DRD2 y el subtipo de receptor de somatostatina SSTR2, así como otros subtipos de receptores de somatostatina y miembros de las familias de receptores de dopamina y opiáceos, interactúan físicamente a través de heterooligomerización para crear un nuevo receptor con actividad funcional mejorada (Rocheville, et al., Science, 288(5463): 154-157 (2000); Baragli, et al., Hetero-oligomerization of dopamine (D2R) and SST receptors (SSTR2) in CHO-K1 cells and cortical cultured neurons, Proc. 85th Endo. Soc. Meeting, Philadelphia, PA, USA (2003) (Abstract P2-669); Pfeiffer, et al., J. Biol. Chem., 277: 19762-19772 (2002)).

Una combinación de observaciones de investigación básica con respecto a la interacción de somatostatina y receptores de dopamina e informes clínicos de eficacia mejorada del tratamiento de análogo de somatostatina y dopamina combinado en la supresión de la hipersecreción de hormona de crecimiento condujo al concepto de crear moléculas quiméricas que combinan características estructurales de ambas clases de compuestos. Se describen ejemplos de moléculas quiméricas de somatostatina-dopamina en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU No. US 2004/0209798 y en las publicaciones PCT Nos. WO 2004/091490, WO 2002/100888 y WO 2009/139855.

Las moléculas quiméricas de somatostatina-dopamina ilustrativas se enseñan en la técnica para retener la capacidad de interactuar con receptores de ambas familias y muestran potencia y eficacia muy mejoradas, en comparación con los agonistas de SST o DA individuales. Los estudios *in vitro* con células de adenoma hipofisario de pacientes con acromegalia han demostrado que las moléculas quiméricas tienen actividad excepcional con respecto a la supresión de la hormona del crecimiento y la secreción de prolactina por células de adenoma hipofisario de pacientes con acromegalia (Saveanu, et al., J Clin Endocrinol Metab, 87(12): 5545-5552 (2002);

Jaquet, et al., European Journal of Endocrinology, 153: 135-141 (2005)). Del mismo modo, se ha observado una potente supresión de secreción de ACTH de los tumores corticótropos causantes de Cushing y la supresión de la proliferación de adenoma hipofisario no funcionante (Florio, et al., Endocrine-Related Cancer, 15: 583-596 (2008)). Los compuestos quiméricos somatostatina-dopamina son también bastante potentes y eficaces al suprimir tanto la hormona del crecimiento como el IGF1 *in vivo* cuando se ensayan en primates no humanos, sin efecto sobre la secreción de insulina o el control glucémico (Culler, et al., The somatostatin-dopamine chimeric molecule, BIM-23A760, does not induce the insulin/glycemic effects observed with individual somatostatin or dopamine agonists in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis), 12th Meeting of the European Neuroendocrine Association, Athens, Greece (2006)).

Los estudios clínicos iniciales que examinaron la administración subcutánea aguda de compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina seleccionados revelaron tanto una vida media circulante prolongada como una duración prolongada del efecto biológico (Culler, M., Horm Metab Res, 43(12): 854-857 (2011)). Sin embargo, con la administración crónica, se encontraron ciertos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina que producen un metabolito con actividad dopaminérgica que se acumula gradualmente e interfiere con la actividad del compuesto original (Culler, M., (2011) *op. cit*.).

Claramente, quedan necesidades para análogos quiméricos de somatostatina-dopamina adicionales que tienen actividad mejorada para uso en, entre otros, la inhibición, prevención y/o tratamiento de tumores y/o enfermedades neuroendocrinas.

Compendio de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de análogos quiméricos de somatostatina-dopamina mejorados, es decir, compuestos quiméricos que retienen tanto la actividad de somatostatina como la de dopamina. Los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina preferidos de la invención muestran un nivel de actividad en comparación con ciertos compuestos de somatostatina-dopamina previamente citados que los convierte en incorporaciones prometedoras a la familia en desarrollo de análogos de somatostatina-dopamina.

Los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina mejorados de la invención se consideran útiles, p. ej., *in vitro*, para uso como herramientas de investigación, ensayos de diagnóstico, etc., o *in vivo*, para uso como agentes de diagnóstico o terapéuticos. Los análogos quiméricos preferidos de la invención muestran una actividad mejorada en comparación con la somatostatina y la dopamina nativas, ya sea solos o en combinación y particularmente muestran una actividad mejorada en comparación con los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina citados anteriormente.

La presente invención proporciona una nueva serie de compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina que tienen al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina y una parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I (SEQ ID NO:58) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

$$A^1\text{-ciclo(DLys-Arg-Phe-}A^5\text{-DTrp-Lys-Thr-}A^9) \qquad \text{(I)}$$

en donde:

A^1 es DTyr, Tyr, DLys, Lys, o está ausente;

A^5 es Phe, 2Pal, 3Pal, o 4Pal; y

A^9 es Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe, o Tyr;

en donde al menos una de dichas partes que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una nueva serie de compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina que tienen al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina y una parte de análogo de somatostatina según la Fórmula II (SEQ ID NO:59) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

$$A^1\text{-B-ciclo(DLys-Arg-Phe-}A^5\text{-DTrp-Lys-Thr-}A^9) \qquad \text{(II)}$$

en donde:

A^1 es DTyr, Tyr, DLys, Lys, o está ausente;

B es un enlace pseudopeptídico;

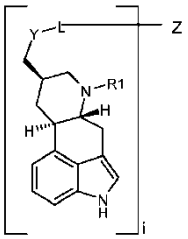
A^5 es Phe, 2Pal, 3Pal, o 4Pal; y

A^9 es Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe, o Tyr;

en donde al menos una de dichas partes que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula II.

Según una realización preferida de la presente invención, dicho enlace pseudopeptídico según la Fórmula II es psi (CH_2NR), como se define en la presente memoria, en donde R es H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}), acilo(C_{2-10}) sustituido o una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina, p. ej., Dop1, Dop1(SO) o Dop1(SO_2), como se define en la presente memoria, o cualquiera de estas partes cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2.

En una realización particular de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina son según la Fórmula III, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(III)

en donde:

Z es dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I o Fórmula II:

Y es -O-, -C(O)-, -S-, -O-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N(R^5)-C(O)-, -N(R^5)$S(O)_2$-, o -N(R^6)-;

L es -$(CH_2)_n$-C(O)- o -$(CH_2)_n$-;

i es 1 ó 2;

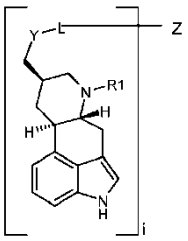
n es 1-10;

R^1 es alquilo(C_{1-3}); y

R^5 y R^6 son cada uno, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-10}), alquilo($_{C1-10}$) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}) o acilo(C_{2-10}) sustituido;

en donde cada parte representada entre los paréntesis está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de Z.

En otra realización particular de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina están según la Fórmula IIIa, y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(IIIa)

en donde:

Z es dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I o Fórmula II;

Y es -O-, -C(O)-, -S-, -O-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N(R^5)-C(O)-, -N(R^5)$S(O)_2$-, -N(R^6)-, o está ausente;

L es -$(CH_2)_n$-C(O)- o -$(CH_2)_n$-;

i es 1 ó 2;

n es 1-10;

R^1 es alquilo(C_{1-3}); y

R^5 y R^6 son cada uno, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C2-10) o acilo(C_{2-10}) sustituido;

en donde cada parte representada entre los paréntesis está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de Z.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina de la invención.

La presente invención proporciona además usos *in vitro* e *in vivo* de los compuestos reivindicados y de las composiciones farmacéuticas.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un gráfico que muestra la actividad supresora de la hormona de crecimiento del Compuesto 4 (*véase* la Tabla I a continuación para su nombre químico y su representación estructural correspondiente) sobre células tumorales hipofisarias de pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma. Se añadieron diversas concentraciones de Compuesto 4 al medio y las células se incubaron durante 18 horas antes de la medición de niveles de hormona de crecimiento en el medio utilizando el kit de investigación de inmunoensayo de hormona de crecimiento AlphaLISA (PerkinElmer).

La Figura 2 es un gráfico que muestra la actividad supresora de la hormona de crecimiento de los Compuestos 5, 6 y 7 (*véase* la Tabla I a continuación para su nombre químico y su representación estructural correspondiente) sobre células tumorales hipofisarias de pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma. Se añadieron diversas concentraciones de los Compuestos 5, 6 y 7 al medio y las células se incubaron durante 18 horas antes de la medición de niveles de hormona de crecimiento en el medio utilizando el kit de investigación de inmunoensayo de la hormona de crecimiento AlphaLISA (PerkinElmer).

La Figura 3 es un gráfico que muestra la actividad supresora de la hormona de crecimiento de los Compuestos 4, 6, 7, 8 y 9 (*véase* la Tabla I a continuación para su nombre químico y su representación estructural correspondiente) sobre células tumorales hipofisarias de pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma. Se añadieron diversas concentraciones de los Compuestos 4, 6, 7, 8 y 9 al medio y las células se incubaron durante 18 horas antes de la medición de niveles de hormona de crecimiento en el medio utilizando el kit de investigación de inmunoensayo de la hormona de crecimiento AlphaLISA (PerkinElmer).

La Figura 4 es un gráfico que muestra la actividad supresora de la hormona de crecimiento de los Compuestos 4, 7, 8 y 9 (*véase* la Tabla I a continuación para su nombre químico y su representación estructural correspondiente) sobre células tumorales hipofisarias de pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma. Se añadieron diversas concentraciones de los Compuestos 4, 7, 8 y 9 al medio y las células se incubaron durante 18 horas antes de la medición de niveles de hormona de crecimiento en el medio utilizando el kit de investigación de inmunoensayo de la hormona de crecimiento AlphaLISA (PerkinElmer).

La Figura 5 es un gráfico que muestra la actividad supresora de la hormona de crecimiento mejorada de los Compuestos 4 y 5 (*véase* la Tabla I a continuación para su nombre químico y su representación estructural correspondiente) en comparación con los análogos de somatostatina originales (es decir, la parte de somatostatina de los Compuestos 4 y 5) en células tumorales hipofisaria de pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma. Se añadieron diversas concentraciones de los Compuestos 4 y 5 al medio y las células se incubaron durante 18 horas antes de la medición de los niveles de hormona de crecimiento en el medio utilizando el kit de investigación de inmunoensayo de la hormona de crecimiento AlphaLISA (PerkinElmer).

Descripción detallada de la invención

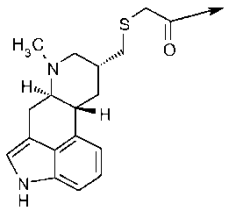
Definiciones

La nomenclatura utilizada para definir los péptidos es la utilizada típicamente en la técnica en donde el grupo amino en el extremo N aparece a la izquierda y el grupo carboxilo en el extremo C aparece a la derecha. Cuando un

aminoácido tiene formas isoméricas, es la forma L del aminoácido la que se representa a menos que se indique explícitamente lo contrario, p. ej., "DLys" para D-lisina.

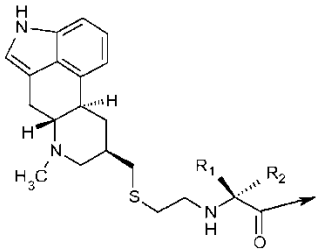
Las líneas entre los restos de aminoácidos, a menos que se defina lo contrario, representan enlaces peptídicos entre los restos de aminoácidos. La letra griega ψ, designada en la presente memoria como "psi", se utiliza en la presente memoria para indicar que un enlace peptídico (es decir, un enlace amida) se ha reemplazado por un enlace pseudopeptídico (p. ej., enlace amida reducido). Como se utiliza en la presente memoria, el formato del término psi es X-psi(CH_2NR)-X', en donde X es un radical amino acilo o un radical acilo, p. ej., Dop1, Dop1(SO) o Dop1(SO_2), como se define en la presente memoria, cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2, y en donde X' es un radical aminoacilo cuyo grupo α-amino se ha modificado a NR, en donde R es, p. ej., H, alquilo(C_{1-10}), acilo(C_{2-10}), o una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina, p. ej., Dop1, Dop1(SO) o Dop1(SO_2), como se define en la presente memoria, o cualquiera de estas partes cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2. Por ejemplo, si X es Dop1 cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2, y si R es acetilo, entonces X-psi(CH_2NR)-X' se proporciona como "Dop1-psi(CH_2NAc)-X'". Para otro ejemplo, si X y R son ambos Dop1 cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2, entonces X-psi(CH_2NR)-X' se proporciona como "bis[Dop1-psi(CH_2N)]-X'", en donde el enlace pseudopeptídico se designa como Dop1-psi(CH_2N) en el que Dop1 corresponde a R en la fórmula X-psi(CH_2NR)-X'. La naturaleza del enlace pseudopeptídico en el caso de bis[Dop1-psi(CH_2N)]-X' se debería hacer más clara refiriéndose a la representación gráfica del término "bis[Dop1-psi(CH_2N)]-X'" como se proporciona a continuación.

El término "Dop1", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene el nombre químico (D-6-metil-8β-ergolinilmetil)tioacetilo y que tiene la siguiente estructura:



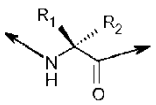
.

El término "Dop1-psi(CH_2NH)-X'" como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:



,

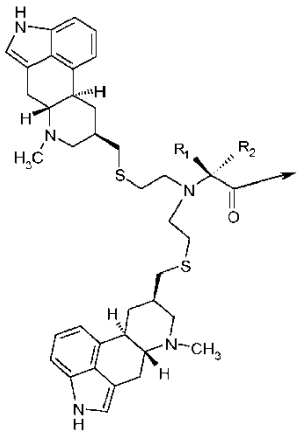
en donde el término "X'" es un radical amino acilo de la fórmula



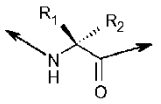
,

en donde cada R^1 y R_2 es, independientemente para cada caso, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido (p. ej., $R^1 = CH_3$ y $R_2 = H$, para alanina).

El término "bis[Dop1-psi(CH_2N)]-X'", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:

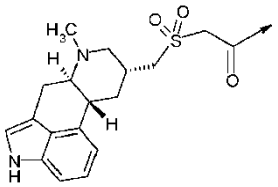


en donde el término "X'" es un radical amino acilo de la fórmula

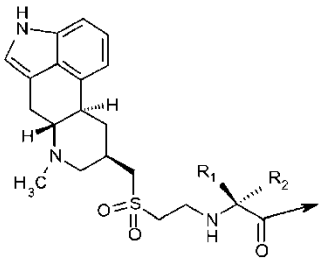


en donde cada R_1 y R_2 es, independientemente para cada caso, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido.

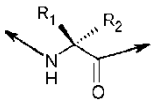
El término "Dop1(SO_2)", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:



El término "Dop1-psi(CH_2NH)-X'", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:

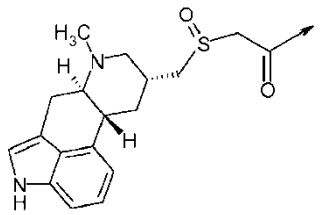


en donde el término "X'" es un radical amino acilo de la fórmula



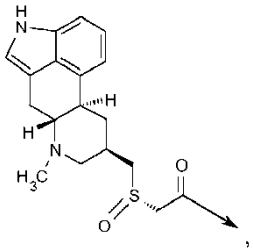
en donde cada R_1 y R_2 es, independientemente para cada caso, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido.

El término "Dop1(SO)", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:



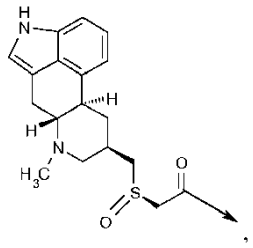
,

en donde, a menos que se especifique la estereoquímica en el átomo de azufre, un compuesto representado por este término es o Dop1[(R)SO], es decir,



,

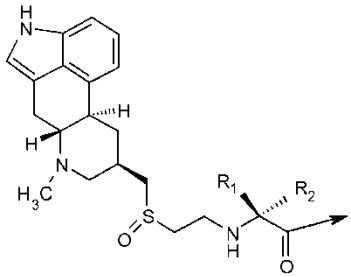
o Dop1[(S)SO], es decir,



,

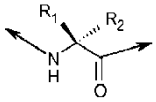
o una mezcla diastereomérica que comprende Dop1[(R)SO] y Dop1[(S)SO].

El término "Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-X'", como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que tiene la siguiente estructura:



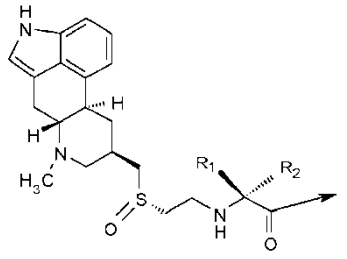
,

en donde el término "X'" es un radical amino acilo de la fórmula



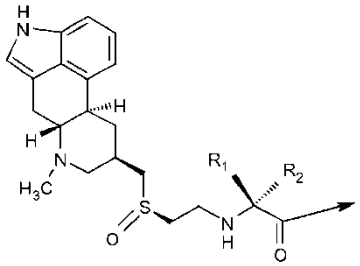
,

en donde, cada R1 y R2 es, independientemente para cada caso, hidrógeno o la cadena lateral de un aminoácido, y en donde, a menos que se especifique la estereoquímica en el átomo de azufre, un compuesto representado por este término es o Dop1[(R)SO]-psi(CH_2NH)-X', es decir,



, o

Dop1[(S)SO]-psi(CH_2NH)-X', es decir,



,

o una mezcla diastereomérica que comprende Dop1[(R)SO]-psi(CH_2NH)-X' y Dop1[(S)SO]-psi(CH_2NH)-X'.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales en la molécula dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá dos isómeros ópticos y se pretende que todos estos isómeros ópticos, como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados, mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas de los mismos, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Por un "agonista de receptor de somatostatina" se entiende un compuesto que tiene una alta afinidad de unión (p. ej., K_i de menos de 100 nM, o preferiblemente menos de 10 nM, o más preferiblemente menos de 1 nM) para un receptor de somatostatina (p. ej., como se define por el ensayo de unión al receptor descrito a continuación), tal como cualquiera de los diferentes subtipos: p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 y SSTR5, y provoca un efecto similar a la somatostatina; por ejemplo, en un ensayo para la inhibición de la producción intracelular de cAMP.

Por un "agonista selectivo de somatostatina" se entiende un agonista de receptor de somatostatina que tiene una mayor afinidad de unión (p. ej., K_i menor) y/o potencia (p. ej., EC_{50} baja) para un subtipo de receptor de somatostatina que para cualquier otro subtipo de receptor de somatostatina, tal como, por ejemplo, un agonista selectivo de somatostatina SSTR2.

Por un "agonista de receptor de dopamina" se entiende un compuesto que tiene una alta afinidad de unión (p. ej., K_i de menos de 100 nM, o preferiblemente menos de 10 nM, o más preferiblemente menos de 1 nM) para un receptor de dopamina (p. ej., como se define por el ensayo de unión al receptor descrito a continuación), tal como cualquiera de los diferentes subtipos: p. ej., receptores D1, D2, D3, D4 y D5, y provoca un efecto similar a la dopamina; por ejemplo, en un ensayo para la inhibición de producción intracelular de cAMP.

Por "efecto agonista del receptor de somatostatina" se entiende un ligando después de que la unión al receptor de somatostatina activa la/las vía(s) de señalización mediada(s) por el receptor de somatostatina.

Por "efecto agonista del receptor de dopamina" se entiende un ligando después de que la unión al receptor de somatostatina activa la/las vía(s) de señalización mediada(s) por el receptor de dopamina.

Por "alquilo", p. ej., alquilo(C_{1-10}), se entiende un grupo hidrocarburo que contiene uno o más átomos de carbono, donde múltiples átomos de carbono, si están presentes, se unen por enlaces simples. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

Por "alquilo sustituido", p. ej., alquilo(C_{1-10}) sustituido, se entiende un alquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro , bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, alquilo(C_{1-2})- sustituido con 1 a 5 halógenos, $-CF_3$, -OCH3, $-OCF_3$, y $-(CH_2)_{0-4}$-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. La presencia de $-(CH_2)_{0-4}$-COOH da lugar a la producción de un ácido alquílico. Los ejemplos de ácidos alquílicos que contienen, o consisten en, $-(CH_2)_{0-4}$-COOH incluyen ácido 2-norbornene acético, ácido tert-butírico y ácido 3-ciclopentilpropiónico.

Por "heteroalquilo", p. ej., heteroalquilo(C_{1-10}), se entiende un alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono en el grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más de los siguientes grupos: amino, amido, -O-, o carbonilo. En diferentes realizaciones, están presentes 1 o 2 heteroátomos.

Por "heteroalquilo sustituido", p. ej., heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, se entiende un heteroalquilo en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, alquilo(C_{1-2})-sustituido con 1 a 5 halógenos, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-(CH_2)_{0-4}$-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. En diferentes realizaciones están presentes 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes.

Por "alquenilo", p. ej., alquenilo(C_{2-10}), se entiende un grupo hidrocarburo constituido por dos o más carbonos donde están presentes uno o más dobles enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquenilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

Por "alquenilo sustituido", p. ej., alquenilo(C_{2-10}) sustituido, se entiende un alquenilo en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, alquilo(C_{1-2})- sustituido con 1 a 5 halógenos, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-(CH_2)_{0-4}$-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por "alquinilo", p. ej., alquinilo(C_{2-10}), se entiende un grupo hidrocarburo constituido por dos o más carbonos en donde están presentes uno o más triples enlaces carbono-carbono. El grupo hidrocarburo alquinilo puede ser de cadena lineal o contener una o más ramificaciones o grupos cíclicos.

Por "alquinilo sustituido", p. ej., alquinilo(C_{2-10}) sustituido, se entiende un alquinilo en donde uno o más átomos de hidrógeno del grupo hidrocarburo se reemplazan con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, alquilo(C_{1-2})- sustituido con 1 a 5 halógenos, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ y $-(CH_2)_{0-4}$-COOH. En diferentes realizaciones, están presentes 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por "arilo" se entiende un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas de anillo conjugados o fusionados. Un arilo incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo. Preferiblemente, el arilo es un anillo de 5 o 6 miembros. Los átomos preferidos para un arilo heterocíclico son uno o más azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indol y quinolina, 2-imidazol y 9-antraceno. Los sustituyentes arilo se seleccionan del grupo que consiste en alquiloC_{1-4}-, alcoxiC_{1-4}-, halógeno (es decir, flúor, cloro, bromo y yodo), -OH, -CN, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$, alquilo(C_{1-2})- sustituido con 1 a 5 halógenos, -CF3, -OCF3 y - (CH2) 0-4-COOH. En diferentes realizaciones, el arilo contiene 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes.

Por "acilo", p. ej., acilo(C_{2-10}), se entiende X'-R"-C(O)-, donde R" es alquilo, alquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, alquilarilo o alquiloarilo sustituido y X' es H o está está ausente.

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

Una composición o método descrito en la presente memoria como "comprendiendo" uno o más elementos o etapas nombrados no está limitada, lo que significa que los elementos o etapas nombrados son esenciales, pero se pueden añadir otros elementos o etapas dentro del alcance de la composición o método. Para evitar la prolijidad, también se entiende que cualquier composición o método descrito como "comprendiendo" (o que "comprende") uno o más elementos o etapas nombrados también describe la correspondiente composición o método más limitado "consistiendo esencialmente en" (o que "consiste esencialmente en") los mismos elementos o etapas nombrados, que significa que la composición o método incluye los elementos o etapas esenciales nombrados y también puede incluir elementos adicionales o etapas que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la composición o el método. También se entiende que cualquier composición o método descrito en la presente memoria como "comprendiendo" o "consistiendo esencialmente en" uno o más elementos o etapas nombrados también describe la correspondiente composición o método, más limitado y cerrado "consistiendo en" (o que "consiste en") los elementos o etapas nombrados con la exclusión de cualquier otro elemento o etapa no nombrado. En cualquier composición o método descrito en la presente memoria, los equivalentes conocidos o descritos de cualquier elemento o etapa esencial nombrada se pueden sustituir por ese elemento o etapa. También se entiende que un elemento o etapa "seleccionado del grupo que consiste en" se refiere a uno o más de los elementos o etapas en la lista que sigue, que incluye combinaciones de dos o más de los elementos o etapas enumerados.

En el contexto del uso terapéutico de los compuestos quiméricos somatostatina-dopamina descritos en la presente memoria, los términos "tratamiento", "tratar" o "que tratan" se referirán a cualquier uso de los compuestos planeado o destinado a corregir o reducir la/las afección(es) de la enfermedad de pacientes, p. ej., para detener o inhibir el crecimiento o proliferación de tumores neuroendocrinos y/o el alivio de un síntoma de enfermedad neuroendocrina y otras afecciones. Por lo tanto, el tratamiento de un individuo se puede llevar a cabo después de cualquier diagnóstico que indique la posible presencia de tumor neuroendocrino o de enfermedad neuroendocrina.

El significado de otros términos se entenderá por el contexto como lo entiende el experto en la técnica, que incluye los campos de química orgánica, farmacología y fisiología.

Abreviaturas

En las Fórmulas I y II, y en los nombres químicos que se enumeran en la Tabla I, se utilizan las siguientes abreviaturas para aminoácidos: "Lys" para lisina; "Arg" para arginina; "Phe" para fenilalanina; "Trp" para triptófano; "Thr" para treonina; "2Pal" para β-(2-piridinil)alanina; "3Pal" para β-(3-piridinil)alanina; "4Pal" para β-(4-piridinil)alanina; "Tyr" para tirosina; "2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, o 2,3,4,5,6FPhe" para fenilalanina fluorada en cada una de las posiciones designadas del anillo fenilo; y "Orn" para ornitina.

Ciertas abreviaturas utilizadas en la presente memoria se definen como sigue:

Por "Boc" se entiende terc-butiloxicarbonilo.

Por "BSA" se entiende albúmina de suero bovino.

Por "Bzl" se entiende bencilo.

Por "DCM" se entiende diclorometano.

Por "DIC" se entiende N, N-diisopropilcarbodiimida.

Por "DIEA" se entiende diisopropiletilamina.

Por "Dmab" se entiende 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]-amino}bencilo.

Por "DMAP" se entiende 4-(dimetilamino)piridina.

Por "DMF" se entiende dimetilformamida.

Por "DNP" se entiende 2,4-dinitrofenilo.

Por "DTT" se entiende ditiotreitol.

Por "ESI-MS" se entiende la espectrometría de masas con ionización por electrospray.

Por "FBS" se entiende el suero bovino fetal.

Por "Fmoc" se entiende fluorenilmetiloxicarbonilo.

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

Por "HOBt" se entiende 1-hidroxi-benzotriazol.

Por "LAH" se entiende hidruro de litio y aluminio.

Por "NMP" se entiende N-metilpirrolidona.

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

Por "PBS" se entiende una solución salina tamponada con fosfato.

Por "PyAOP" se entiende hexafuorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio).

Por "PyBOP" se entiende hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio.

Por "tBu" se entiende terc-butilo.

Por "TIS" se entiende triisopropilsilano.

Por "Trt" se entiende tritilo.

Por "TFA" se entiende ácido trifluoroacético.

Realizaciones de la invención

En los compuestos de Fórmulas I, II, III y IIIa, A^1 es DTyr, Tyr, DLys, Lys o está ausente. En algunas realizaciones, A^1 es Tyr, Lys, o está ausente. En algunas realizaciones, A^1 es Tyr o Lys. En algunas realizaciones, A^1 es Tyr o está ausente. En algunas realizaciones, A^1 es Lys o está ausente. En ciertas realizaciones particulares, A^1 está ausente. En otras realizaciones particulares, A^1 es Tyr.

En los compuestos de Fórmulas I, II, III y IIIa, A^5 es Phe, 2Pal, 3Pal o 4Pal. En algunas realizaciones, A^5 es Phe o 4Pal. En ciertas realizaciones particulares, A^5 es 4Pal.

En los compuestos de Fórmulas I, II, III y IIIa, A^9 es Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe o Tyr. En algunas realizaciones, A^9 es Phe, 4FPhe o Tyr. En ciertas realizaciones particulares, A^9 es Tyr.

En los compuestos de Fórmulas II, III y IIIa, B es un enlace pseudopeptídico. En algunas realizaciones, B es -psi(CH_2NH)- o -psi(CH_2NR)-, en donde R es alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{2-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo (C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}), acilo(C_{2-10}) sustituido o una parte que se une a uno o más subtipos de receptores de dopamina. En algunas realizaciones, R es alquilo(C_{1-3}), acilo(C_{2-4}) o Dop1 cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2. En algunas realizaciones, B es psi(CH_2NH), psi(CH_2NAc) o Dop1-psi(CH_2N). En algunas realizaciones, B es -psi(CH_2NH)- o -psi(CH_2NAc)-. En ciertas realizaciones particulares, B es -psi(CH_2NH)-. En ciertas realizaciones particulares, B es -psi(CH_2NR)-, en donde R es Dop1 cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2.

En los compuestos de Fórmulas III y IIIa, R^1 es alquilo(C_{1-3}). En ciertas realizaciones particulares, R^1 es -CH_3.

En los compuestos de Fórmulas III y IIIa, Y es -O-, -C(O)-, -S-, -O-(CH_2)$_n$-C(O)-, -S- (CH_2)$_n$-C(O)-, -S(O)-, -S($O)_2$-, -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N(R^5)-C(O)-, -N(R^5)S($O)_2$-, -N(R^6)-, o está ausente. En algunas realizaciones, Y es -S-, -S(O)-, -S($O)_2$-, -N(R^5)-C(O)- o -N(R^6)-. En algunas realizaciones, Y es -S-, -S(O)- o -S($O)_2$-. En algunas otras realizaciones, Y es -N(R^5)-C(O)- o -N(R^6)-. En ciertas realizaciones, Y es -S- o -S(O)-. En ciertas realizaciones particulares, Y es -S-.

En los compuestos de Fórmulas III y IIIa, R^5 y R^6 son cada uno, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}) , o acilo(C_{2-10}) sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-4}), alquilo(C_{1-4}) sustituido, heteroalquilo(C_{2-4}), heteroalquilo(C_{2-4}) sustituido, alquenilo(C_{2-4}) , alquenilo(C_{2-4}) sustituido, alquinilo(C_{2-4}), alquinilo(C_{2-4}) sustituido, arilo o arilalquilo. En algunas realizaciones, R^5 es, independientemente para cada caso, H o -CH_3. En algunas realizaciones, R^6 es, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-4}), alquilo(C_{1-4}) sustituido, heteroalquilo(C_{2-4}), heteroalquilo(C_{2-4}) sustituido, alquenilo(C_{2-4}), alquenilo(C_{2-4}) sustituido, alquinilo(C_{2-4}), alquinilo(C_{2-4}) sustituido, arilo, arilalquilo o acilo(C_{2-4}). En algunas realizaciones, R^6 es, independientemente para cada caso, H, -CH_3 o Ac.

En los compuestos de Fórmulas III y IIIa, L es -(CH_2)$_n$-C(O)- o -(CH_2)$_n$-, donde n es 1-10. En algunas realizaciones, n es 1-5. En algunas realizaciones, n es 1-2. En ciertas realizaciones, L es -(CH_2)-C(O)-, -(CH_2)- o -(CH_2)$_2$-. En ciertas realizaciones particulares, L es -(CH_2)-.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es -CH_3;

Y es -S-, -S(O)-, -S($O)_2$- o -N(R^5)-S($O)_2$-;

L es -CH_2-C(O)- o -(CH_2)$_2$-;

A^1 es Tyr, Lys o está ausente;

B es psi(CH_2NH);

A^5 es Phe o 4Pal; y

A^9 es Phe, 4FPhe o Tyr.

Según una realización particularmente preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es -CH_3;

Y es -S-, -S(O)-, -S($O)_2$- o -N(R^5)-S($O)_2$-;

L es -CH_2-C(O)- o -(CH_2)$_2$-;

A^1 es Tyr o Lys;

B es psi(CH_2NH);

A^5 es 4Pal; y

A^9 es Phe.

Según otra realización particularmente preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o $-N(R^5)-S(O)_2-$;

L es $-CH_2-C(O)-$ o $-(CH_2)_2-$;

A^1 es Tyr o está ausente;

B es psi(CH_2NH);

A^5 es Phe; y

A^9 es 4FPhe.

Según otra realización particularmente preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o $-N(R^5)-S(O)_2-$;

L es $-CH_2-C(O)-$ o $-(CH_2)_2-$;

A^1 es Lys o está ausente;

B es psi(CH_2NH);

A^5 es 4Pal; y

A^9 es Tyr.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)S(O)_2-$ o $-N(R^6)-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr, Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)S(O)_2-$ o $-N(R^6)-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o Lys.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)S(O)_2-$, o $-N(R^6)-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)S(O)_2-$, o $-N(R^6)-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-N(R^5)S(O)_2-$, o $-N(R^6)-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 está ausente.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(-CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr, Lys, o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(-CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o Lys.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R^1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, o $-S(O)_2-$;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 está ausente.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S- o -S(O)-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(-CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr, Lys, o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S- o -S(O)-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o Lys.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S- or -S(O)-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S- o -S(O)-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S- o -S(O)-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 está ausente.

Según una realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr, Lys, o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o Lys.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Tyr o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(CH_2)_2-$; y

A^1 es Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)-C(O)-$, o $-(-CH_2)_2-$; y

A^1 está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y III se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-;

L es $-(CH_2)_2-$; y

A^1 está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_n-$.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_2-$, $-(-CH_2)_3-$, o $-(CH_2)_4-$; y

A^1 es Tyr, Lys, o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $-(-CH_2)_4-$; y

A^1 es Tyr o Lys.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $-(-CH_2)_4-$; y

A^1 es Tyr o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $-(CH_2)_4-$; y

A^1 es Lys o está ausente.

Según otra realización preferida de la presente invención, dichos compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina según las Fórmulas I, II y IIIa se caracterizan porque:

R1 es $-CH_3$;

Y está ausente; y

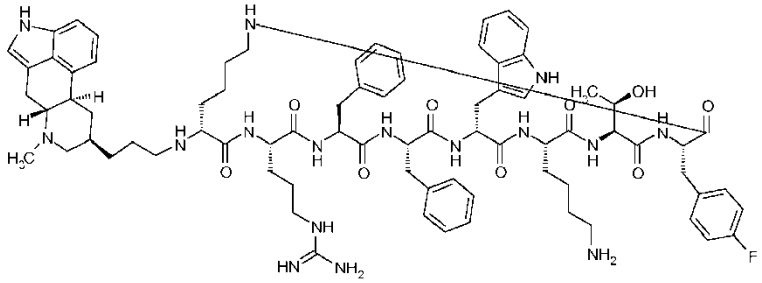
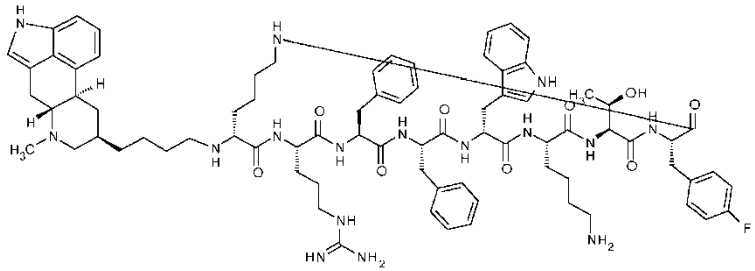
L es $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, o $-(CH_2)_4-$; y

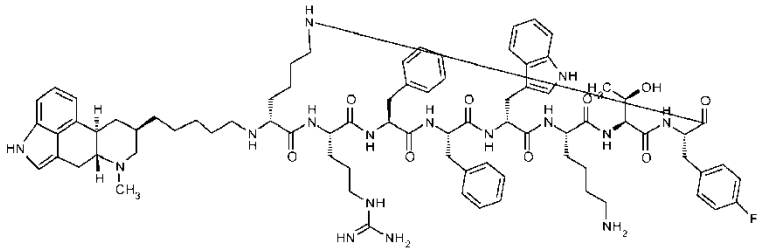
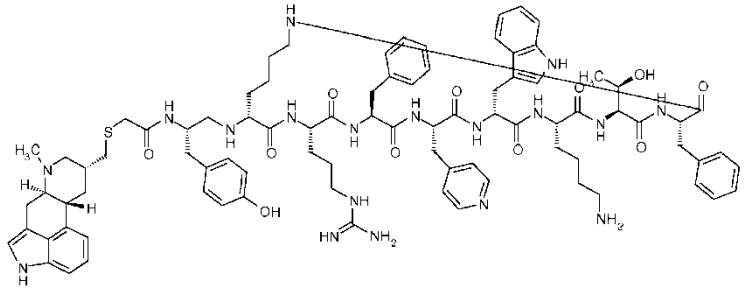
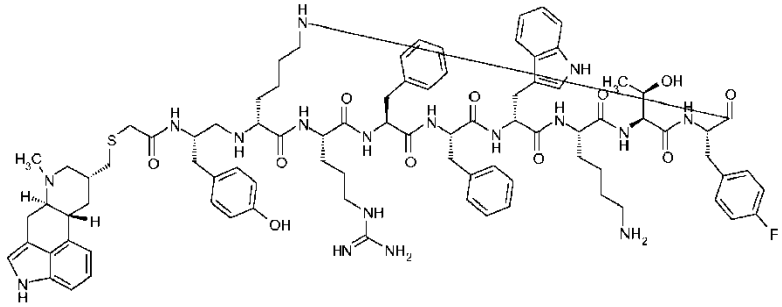
A^1 está ausente.

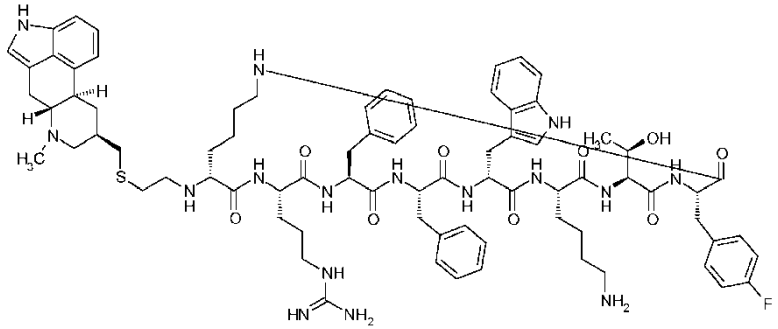
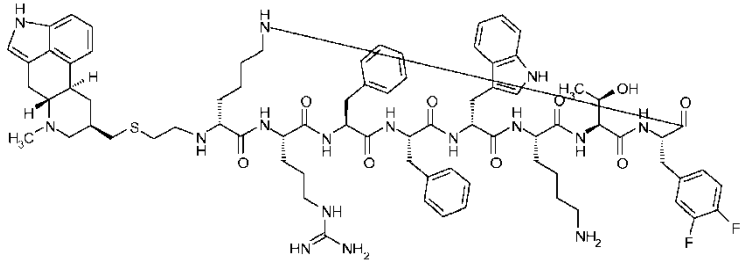
Las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente de la presente invención pretenden ser ilustrativas del alcance de la presente invención, y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención a aquellas que se mencionan específicamente anteriormente. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que existen numerosas combinaciones diferentes que caen dentro del alcance de las Fórmulas I, II, III y IIIa como se definen en la presente memoria. Por ejemplo, según una cualquiera de las realizaciones preferidas mencionadas anteriormente de la presente invención, A^5 puede ser preferiblemente Phe o 4Pal, y A^9 puede ser preferiblemente Phe, 4FPhe, o Tyr.

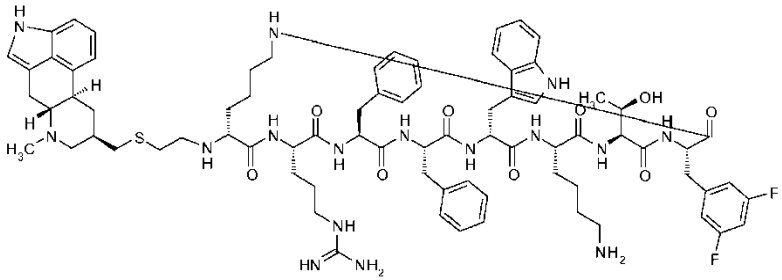
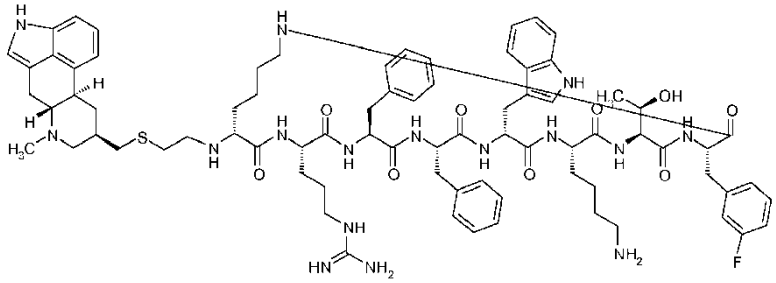
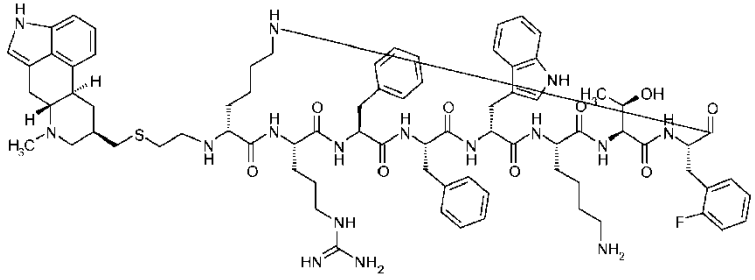
Los compuestos seleccionados según la presente invención se proporcionan en la Tabla I.

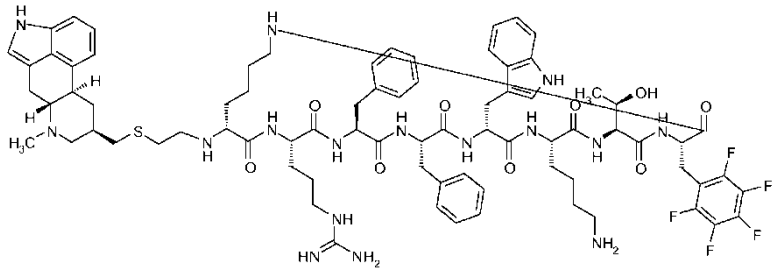
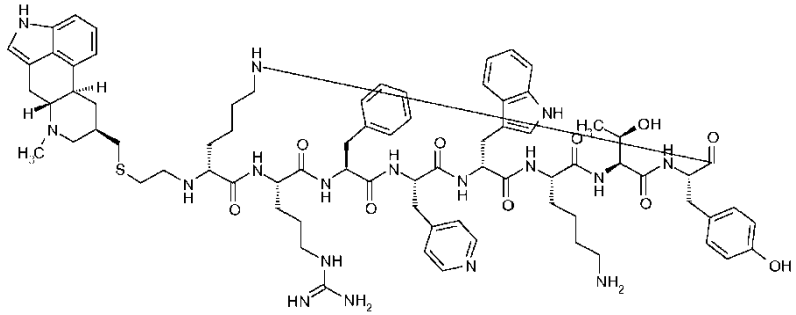
Tabla I

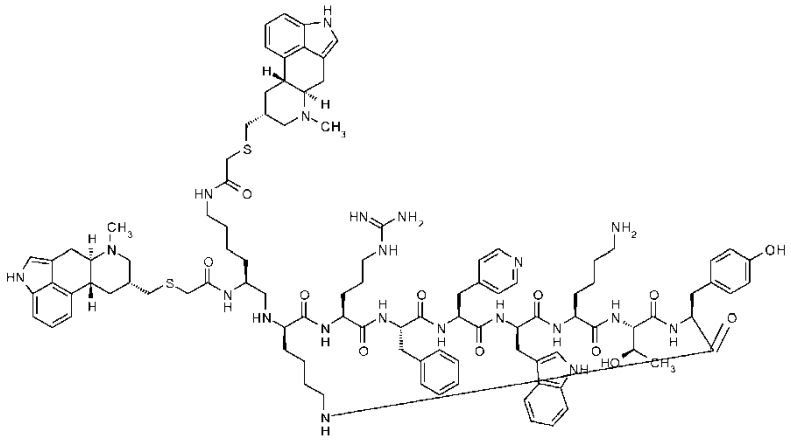
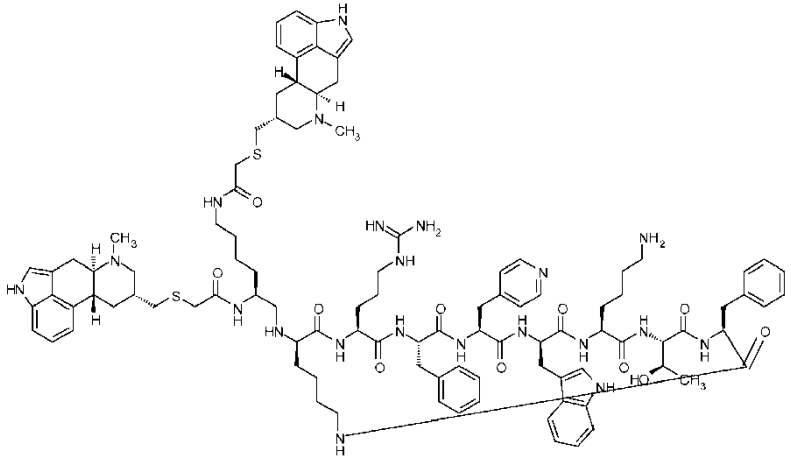
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
1	(D-6-metil-8β-ergolinil)-propionil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1);
	
2	(D-6-metil-8β-ergolinil)-butanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2);
	
3	(D-6-metil-8β-ergolinil)-pentanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3);

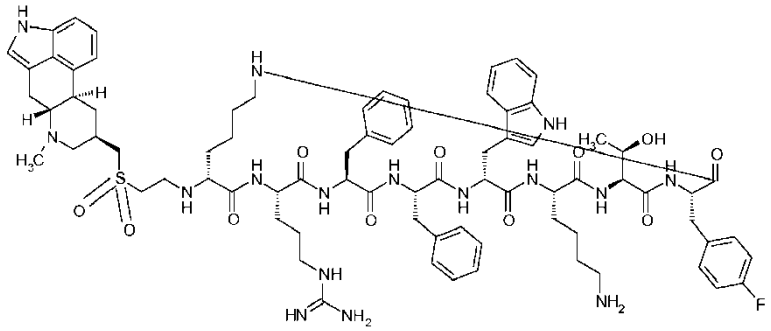
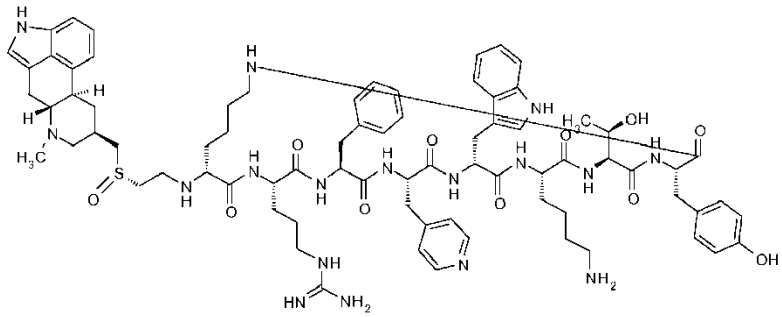
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
4	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);
	
5	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);
	

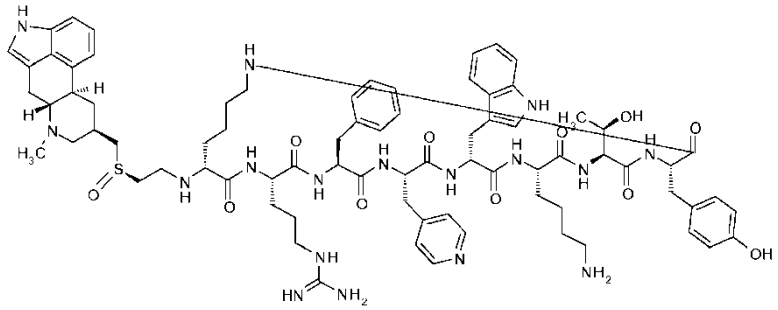
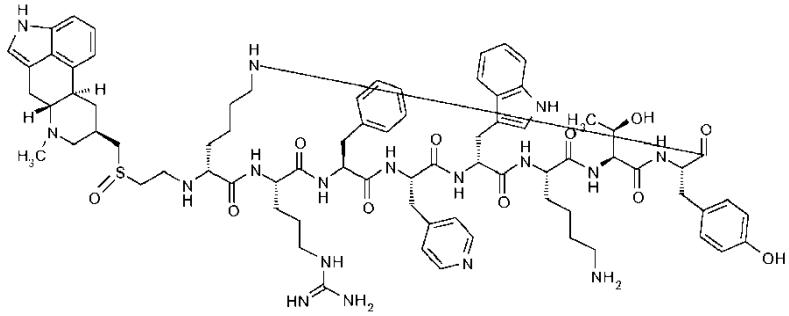
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
6	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);
	
6A	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO:7);
	
6B	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO:8);

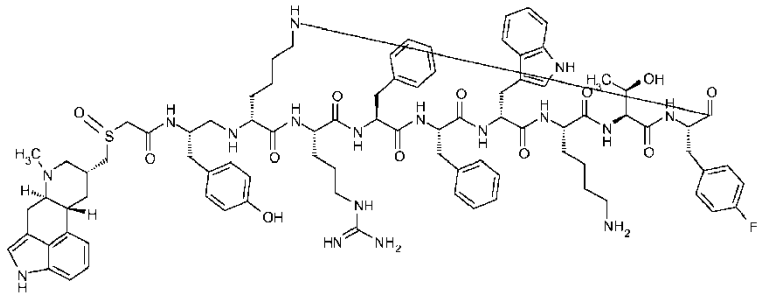
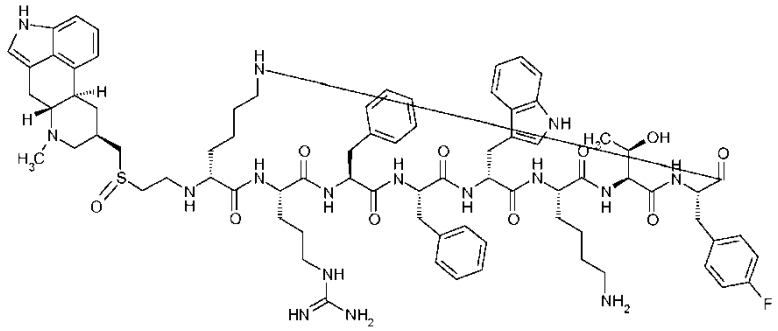
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
6C	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO:9);
	
6D	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO:10);
	
6E	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO:11);

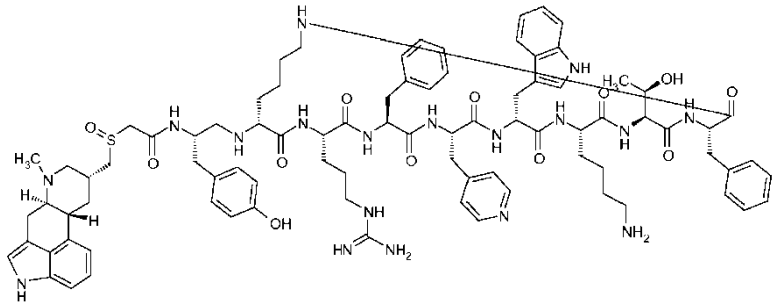
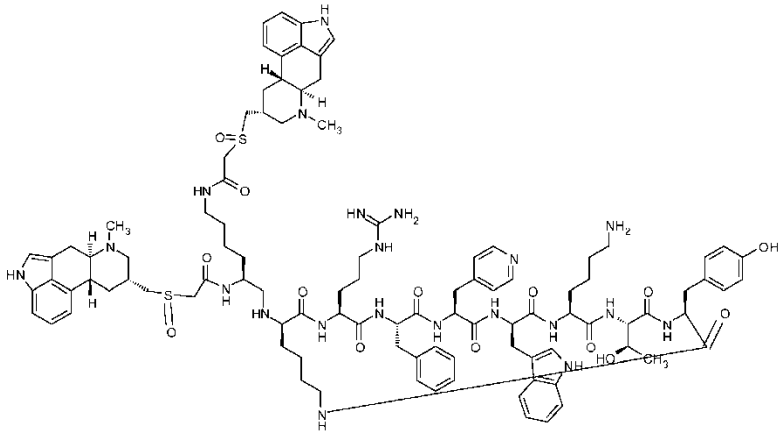
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
7	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);
	
8	Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

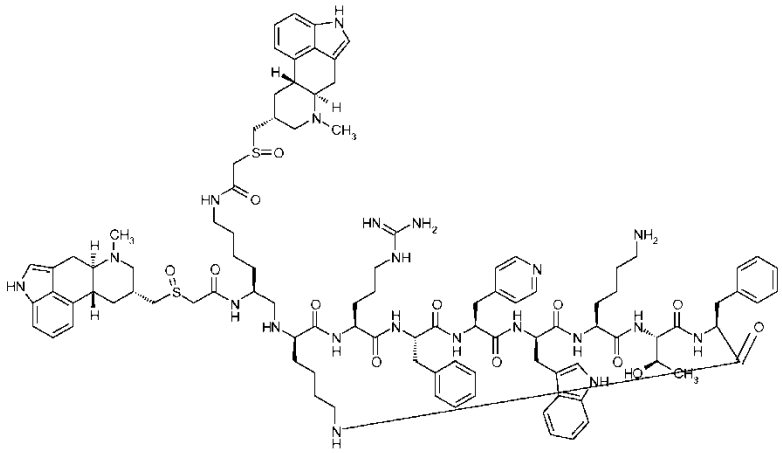
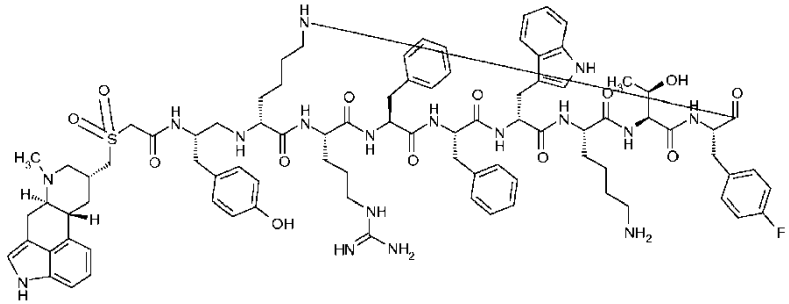
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
9	Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);
	
10	Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

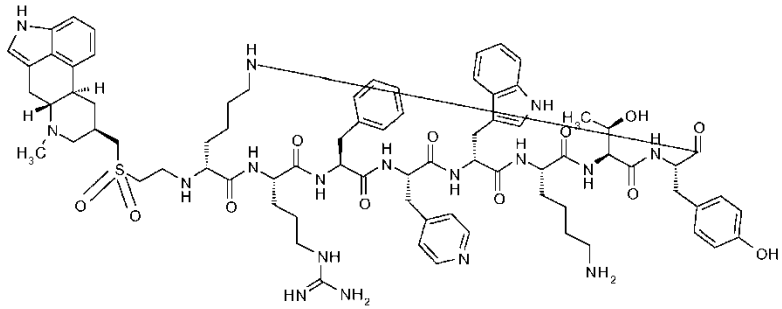
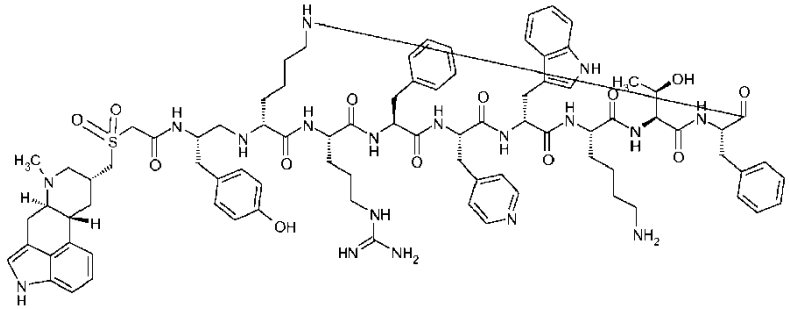
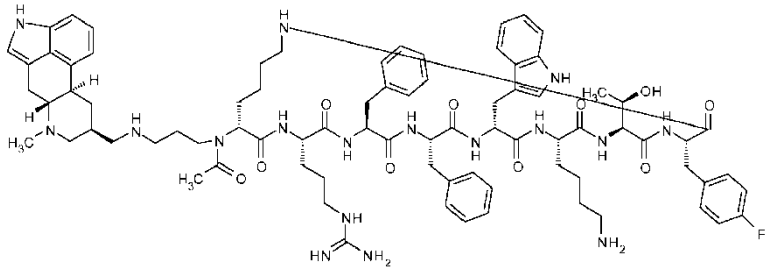
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
11	Dop1[(*R*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pa1-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);
	
12	Dop1[(*S*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

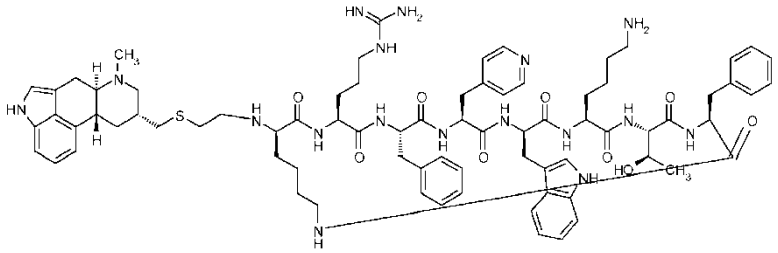
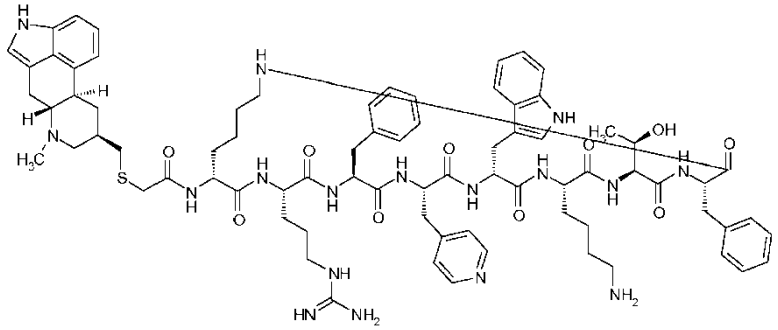
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
12A	Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);
	
13	Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

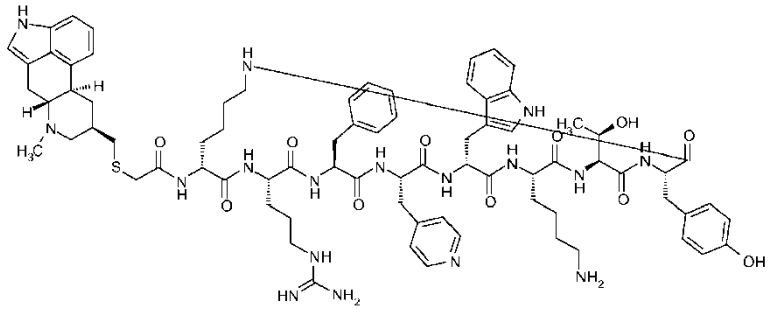
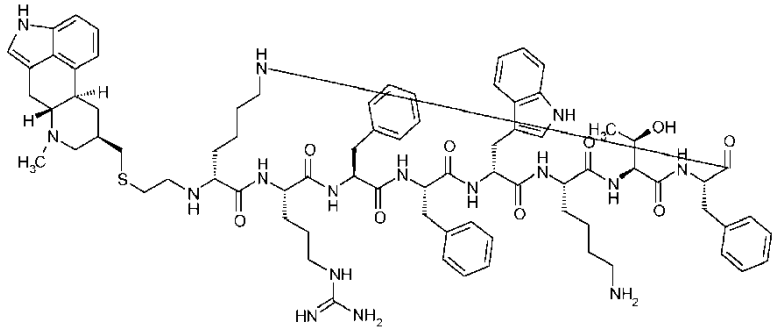
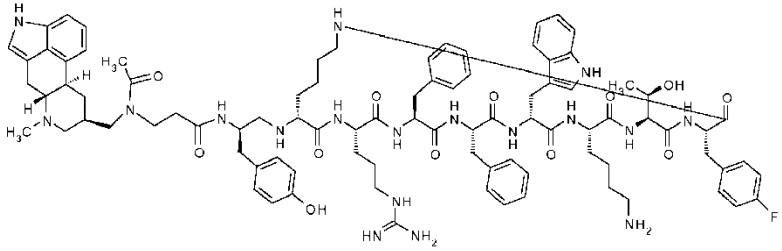
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
14	Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20);
	
15	Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

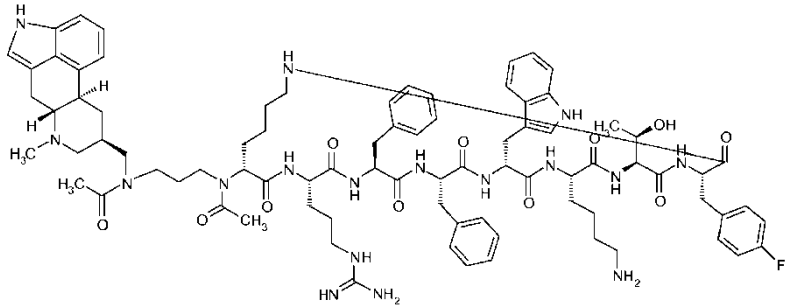
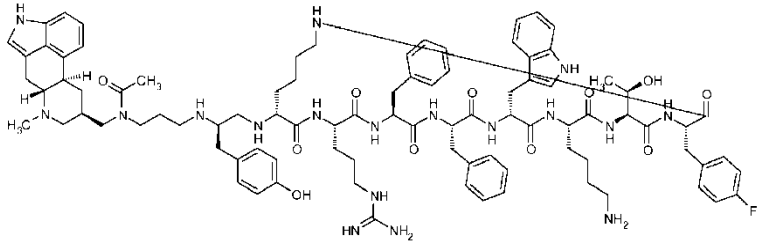
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
16	Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);
	
17	Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23);

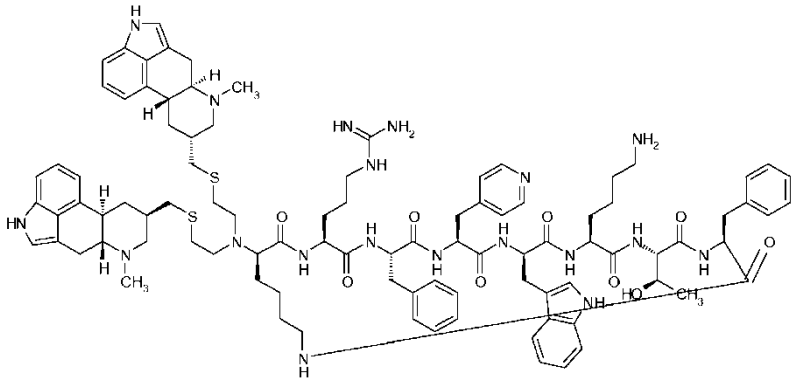
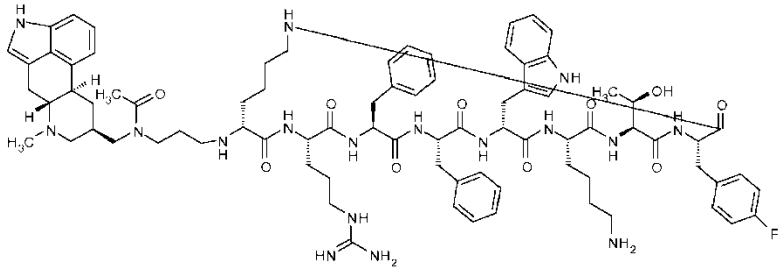
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
19	Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24);
	
20	Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

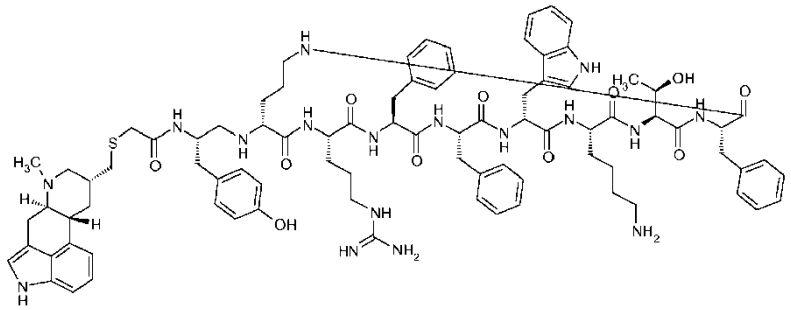
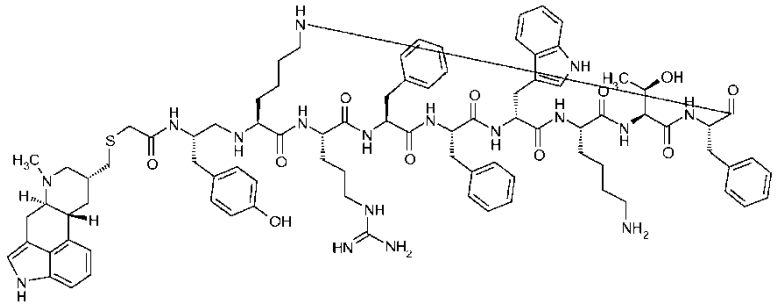
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
21	Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);
	
22	3-[*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NAc)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:27);
	

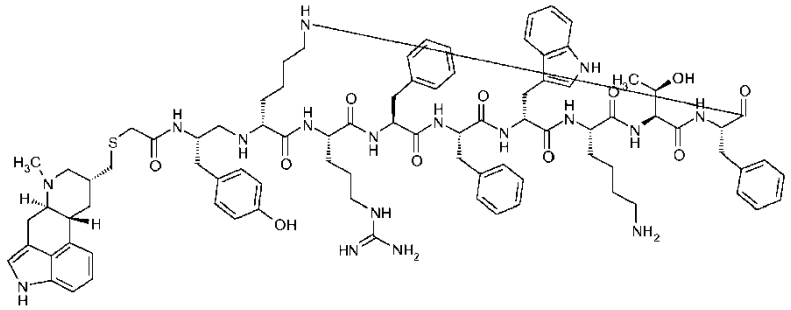
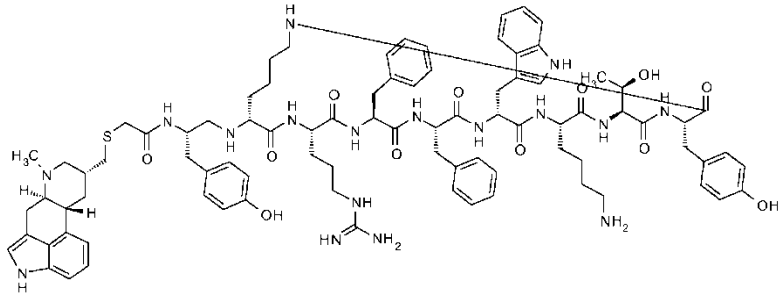
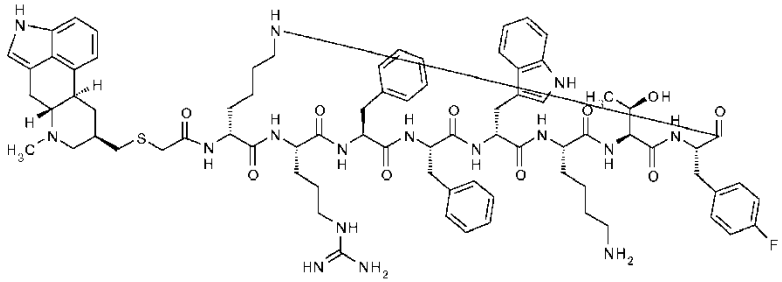
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
23	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);
	
24	Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);
	
25	Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

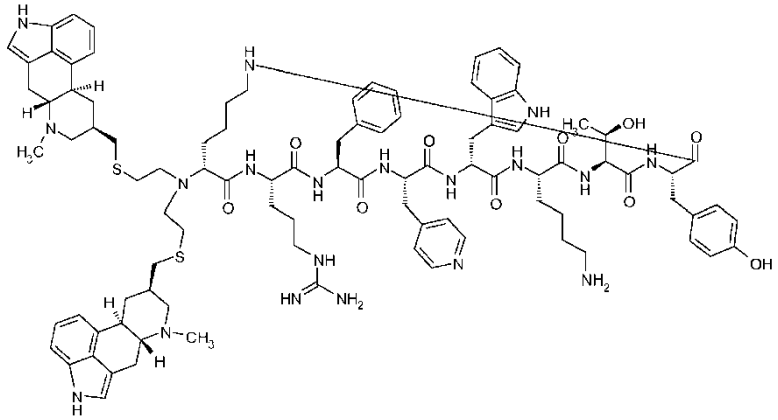
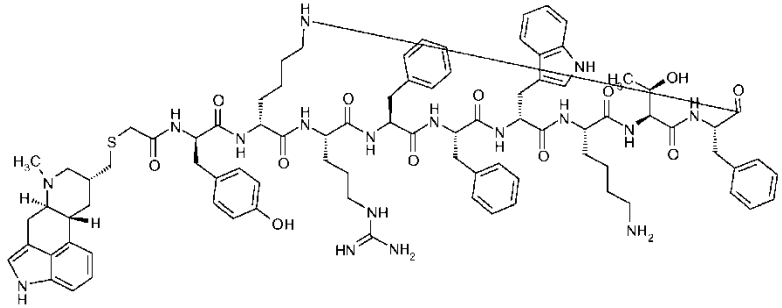
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
26	Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:31);
	
27	3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:32);
	

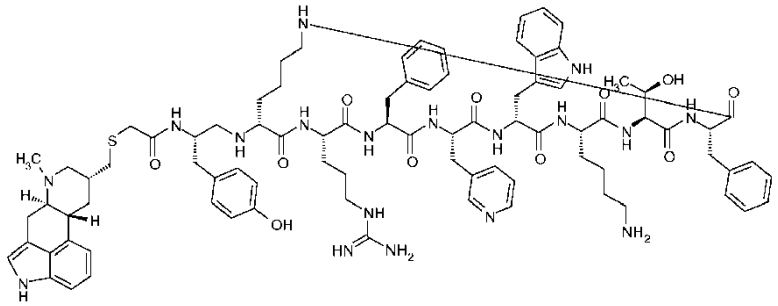
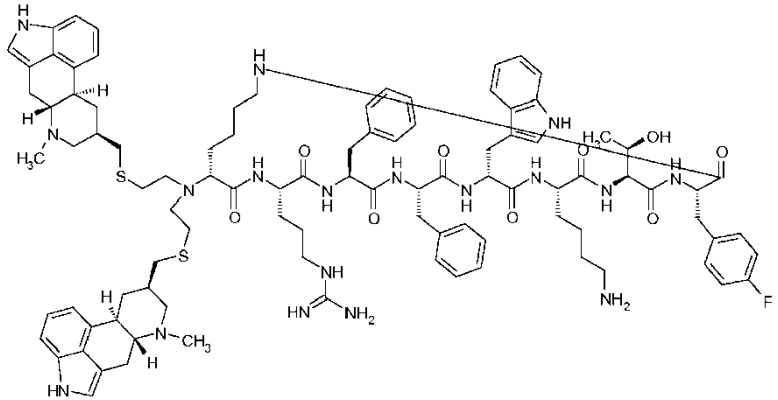
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
28	3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NAc)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:33);
	
28A	3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NH)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:34);
	
29	bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

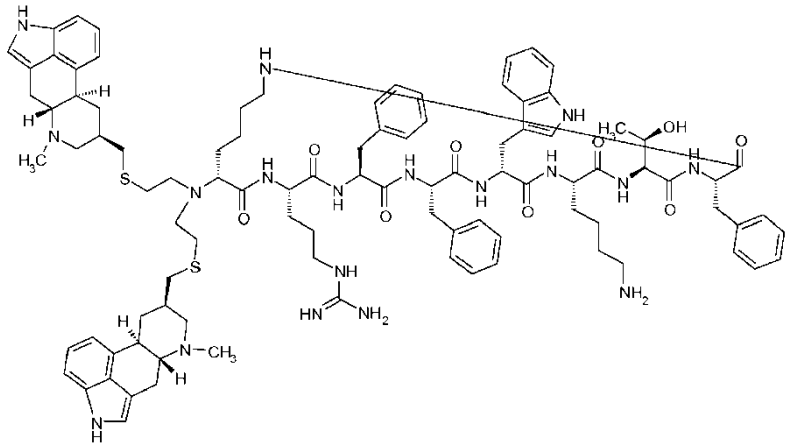
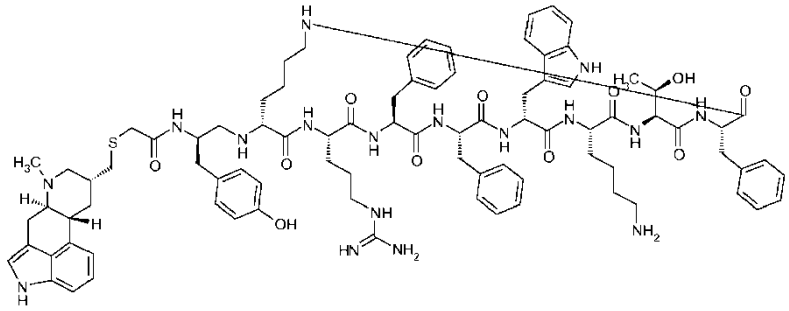
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
29A	3-[*N*-acetil-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:36);
	
30	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DOrn-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:37);

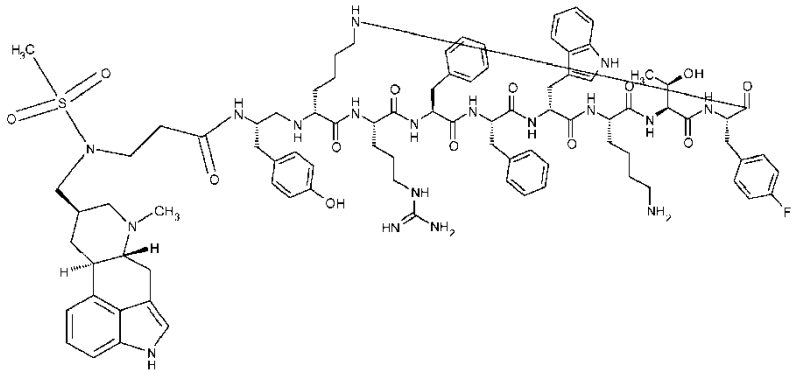
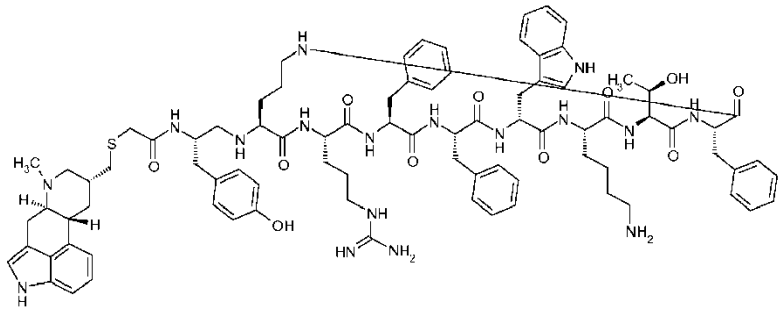
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
31	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(Lys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:38);
	
32	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

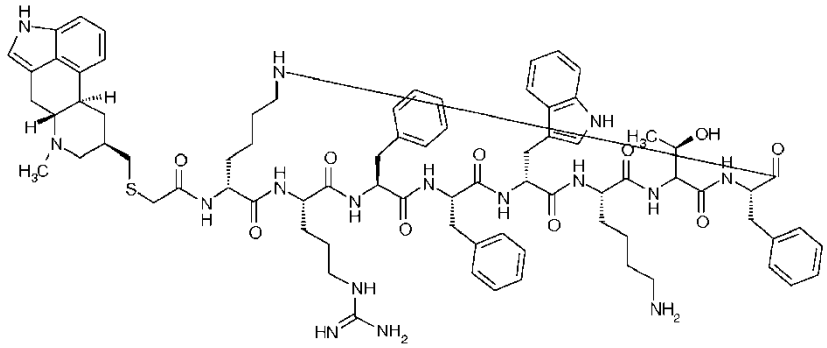
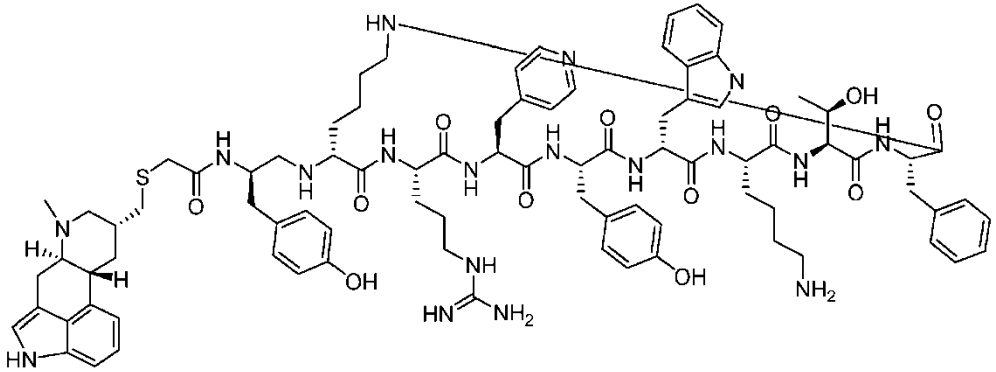
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
33	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40);
	
34	Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:41);
	

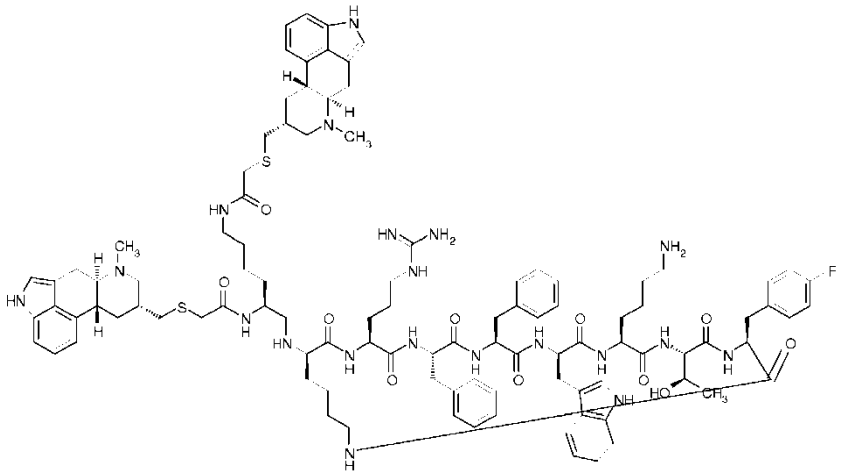
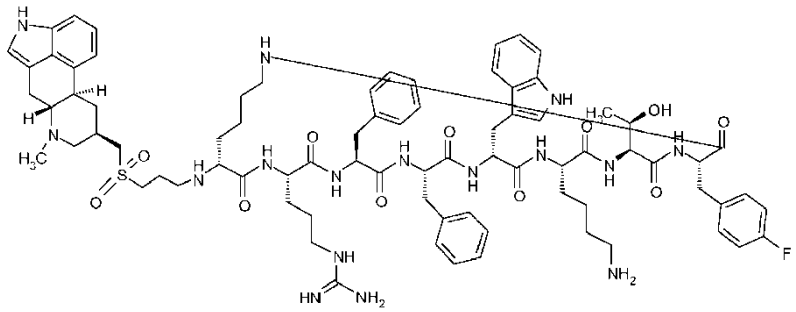
Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
35	bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:42);
	
37	Dop1-DTyr-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:43);
	
38	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-3Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:44);

Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
39	bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:45);
	
40	bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:46);

Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
41	Dop1-DTyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:47);
	
42	[*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-*N*-(metilsulfonil)]-aminopropionil-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:48);

Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
43	Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(Orn-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:49);
	
44	Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:50);

Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
46	Dop1-DTyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-4Pal-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:51);
	
47	Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52);

Nº de compuesto	Nombre químico; Representación estructural correspondiente
	
48	(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-sulfonilpropil-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);
	

En otra realización de la presente invención, el análogo quimérico de somatostatina-dopamina comprende cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla I.

En una realización preferida de la presente invención, el análogo quimérico de somatostatina-dopamina comprende un compuesto seleccionado de la siguiente lista:

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40); y

Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr)(SEQ ID NO:18).

En otra realización preferida de la presente invención, el análogo quimérico de somatostatina-dopamina comprende un compuesto seleccionado de la siguiente lista: Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:45); y

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:50).

En otra realización preferida de la presente invención, el análogo quimérico de somatostatina-dopamina comprende un compuesto seleccionado de la siguiente lista:

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39); y

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40).

En otra realización preferida de la presente invención, el análogo quimérico de somatostatina-dopamina comprende un compuesto seleccionado de la siguiente lista:

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14); y

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52).

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, dicho método que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un análogo

quimérico de somatostatina-dopamina descrito en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de la lista que consiste en: un tumor neuroendocrino; una enfermedad vascular; una enfermedad del tejido conectivo; una enfermedad inmunológica; un trastorno del tracto gastrointestinal, páncreas, riñón o hígado; una enfermedad metabólica; una caquexia; cáncer o un tumor de pulmón, mama, próstata, hígado, tiroides o sangre; un trastorno musculoesquelético; un trastorno de pánico; y sobredosis de opioides; y en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o trastorno en dicho sujeto.

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

En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es tumor carcinoide. En una realización preferida, el tumor carcinoide causa síndrome carcinoide. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es glucagonoma. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es carcinoma de pulmón microcítico. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es carcinoma medular de tiroides. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es VIPoma. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es insulinoma. En algunas realizaciones, el tumor neuroendocrino es un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET) funcionante o no funcionante. En algunas realizaciones, el trastorno de dicha enfermedad vascular es angiogénesis inapropiada. En algunas realizaciones, el trastorno de dicha enfermedad vascular es reestenosis. En algunas realizaciones, el trastorno de dicha enfermedad vascular es retinopatía. En una realización preferida, la retinopatía es retinopatía diabética o retinopatía proliferativa. En otra realización preferida, la retinopatía es degeneración macular, preferiblemente, degeneración macular relacionada con la edad.

En algunas realizaciones, la enfermedad del tejido conentivo es escleroderma. En algunas realizaciones, la enfermedad inmunológica es artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad inmunológica es inflamación. En algunas realizaciones, la enfermedad inmunológica es fibrosis. En algunas realizaciones, la enfermedad inmunológica es la oftalmopatía de Graves. En algunas realizaciones, la enfermedad inmunológica es rechazo de aloinjerto. En algunas realizaciones, el trastorno del tracto gastrointestinal comprende secreción de ácido gástrico, úlceras pépticas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o diarrea. En una realización preferida, la EII es el síndrome del intestino irritable o la enfermedad de Crohn. En otra realización preferida, la diarrea está relacionada con SIDA o relacionada con quimioterapia o síndrome de diarrea acuosa. En otra realización preferida, el trastorno del tracto gastrointestinal es síndrome del intestino delgado, obstrucción del intestino delgado, reflujo gastroesofágico, reflujo duodenogástrico, proliferación de H. pylori o hemorragia gastrointestinal.

En algunas realizaciones, la enfermedad metabólica comprende hiperlipidemia, resistencia a la insulina, Síndrome X, obesidad, diabetes o una enfermedad relacionada con la diabetes. En una realización preferida, la enfermedad relacionada con diabetes comprende nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o gastroparesia.

En algunas realizaciones, la caquexia es caquexia cardíaca, caquexia cancerosa o caquexia geriátrica.

En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende glioma, anorexia, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, hiperaldeosteronismo, esclerosis sistémica, pancreatitis, pseudoquistes pancreáticos externos e internos y ascitis, fístula pancreaticocutánea, nesidioblastosis, hiperinsulinismo, gastrinoma, síndrome de Zollinger-Ellison, tumor secretor de hormona gastrointestinal, fenómeno del alba, síndrome de dumping, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, enfermedad del ovario poliquístico, hipotensión ortostática, hipotensión posprandial, hipertensión portal, angiopatía o sangrado de vasos sanguíneos injertados.

Se contempla que los compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina de la presente invención se combinarán rutinariamente con otros ingredientes activos y/o terapias tales como agentes anticancerígenos, antagonistas de la hormona de crecimiento, agentes radioterapéuticos, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, anticuerpos, agentes antivirales, analgésicos (p. ej., un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), acetaminofeno, opioides, inhibidores de COX-2), agentes inmunoestimuladores (p. ej., citoquinas o moléculas orgánicas inmunoestimulantes sintéticas), hormonas (naturales, sintéticas o semisintéticas), estimulantes del sistema nervioso central (SNC), agentes antieméticos, antihistamínicos, eritropoyetina, agentes que activan el complemento, sedantes, relajantes musculares, agentes anestésicos, agentes anticonvulsivantes, antidepresivos, agentes antipsicóticos y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente invención generalmente se pueden proporcionar en forma de sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, tales como las sales derivadas del uso de ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos de tales ácidos son clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, succínico, D-tartárico, L-tartárico, malónico, metanosulfónico y similares. Además, ciertos compuestos que contienen una función ácida tal como un carboxi se pueden aislar en forma de su sal inorgánica en la que el contraión se puede seleccionar entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como de bases orgánicas.

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

Los compuestos de esta invención se pueden administrar mediante vías de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o subcutánea, o implante), nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular con vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar formas farmacéuticas apropiadas para cada vía de administración. Por consiguiente, la presente invención presenta composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de la invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de tales diluyentes inertes, p. ej., agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

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

Las preparaciones según esta invención para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Dichas formas farmacéuticas también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, irradiando las composiciones, o calentando las composiciones. También se pueden fabricar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.

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

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

En general, se puede variar una dosis efectiva de un ingrediente activo en las composiciones de esta invención; sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, y de la duración del tratamiento, todos ellos están dentro del ámbito de conocimiento de un experto en la técnica. En general, se administran niveles de dosificación de entre 0,0001 a 100 mg/kg de peso corporal al día a humanos y otros animales, p. ej., mamíferos.

Los intervalos de dosificación preferidos son de 0,01 a 10,0 mg/kg de peso corporal. Tales dosificaciones se pueden administrar, por ejemplo, diariamente como una dosis única o dividirse en dosis múltiples.

Síntesis de agonistas de somatostatina

Los métodos para sintetizar agonistas de somatostatina peptídicos están bien documentados y están dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Por ejemplo, los péptidos se pueden sintetizar sobre una resina Rink amida MBHA (resina 4-(2'4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucil-MBHA) utilizando un protocolo estándar de fase sólida de química Fmoc. La resina-péptido con un grupo funcional amino libre en el extremo N se trata después con el compuesto correspondiente que contiene la parte de dopamina. El producto final se escinde de la resina con una mezcla de TFA/agua/TIS.

La síntesis de agonistas de somatostatina con un extremo N sustituido se puede lograr, por ejemplo, siguiendo el protocolo expuesto en la publicación PCT No. WO 94/04752. La síntesis de agonistas de somatostatina con un puente lactámico se describe en la publicación PCT No. WO 03/014158.

Síntesis de agonistas de dopamina

Los métodos para sintetizar muchos agonistas de dopamina también están bien documentados y están dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Los esquemas sintéticos para los agonistas de dopamina útiles en los compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina descritos en la presente memoria se pueden encontrar en las publicaciones PCT Nos. WO 2004/091490 y WO 2002/100888. Se proporcionan procedimientos de síntesis adicionales en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

Ejemplos

Síntesis de compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina

Los compuestos quiméricos de somatostatina-dopamina se pueden sintetizar según los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. El material de partida y los productos intermedios para tales compuestos están comercialmente disponibles o se preparan utilizando métodos estándar (véase, *p. ej.*, Pharmazie 39:537 (1984) y la patente de EE.UU. No. 5.097.031). Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención. No están destinados a limitar la invención de ninguna manera.

Preparación de D-6-metil-8β-mesiloximetil-ergolina

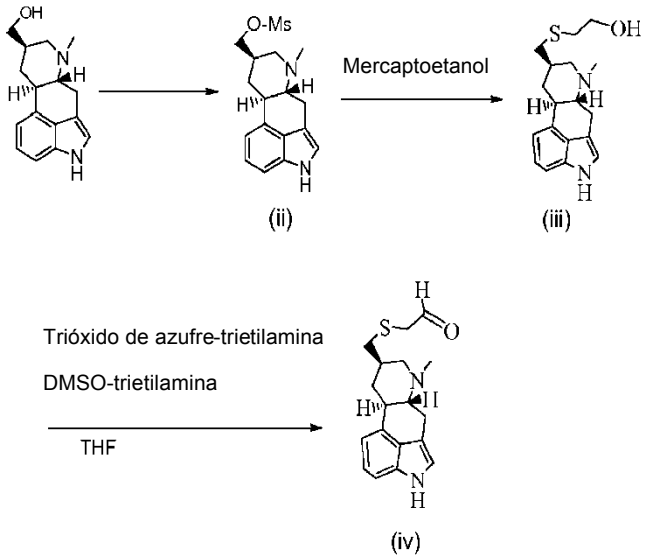
A una solución de dihidrolisergol (240 mg) en 10 ml de piridina se añadieron 250 µl de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua y se extrajo con cloroformo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío para dar 140 mg de un sólido marrón pálido. La extracción adicional de la capa acuosa después de la basificación con $NaHCO_3$ dio otros 100 mg de producto. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 334,5.

Preparación del ácido D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioacético

A una solución de la D-6-metil-8β-mesiloximetil-ergolina anterior (140 ng) en 3 ml de dimetilformida se añadió K_2CO_3 en polvo (150 mg) seguido de 150 µL de 2-mercaptoacetato de etilo y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó a vacío hasta sequedad, y el residuo se repartió entre cloroformo y agua. La capa orgánica se secó luego ($MgSO_4$), y después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en capa fina de gel de sílice preparatoria utilizando cloroformo/metanol (9:1) como disolventes de desarrollo. La porción apropiada se aisló, se extrajo con cloroformo-metanol y los disolventes se eliminaron a vacío hasta sequedad para proporcionar 100 mg de un sólido marrón pálido. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 359,2. Este éster se hidrolizó con LiOH 1N y se monitorizó mediante HPLC. Después de que se completara la hidrólisis, se acidificó mediante HCl diluido a pH 3 hasta generar ácido D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioacético. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 331,5 que está de acuerdo con la cantidad teórica de 330,5.

Preparación de D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanal

Las siguientes partes de dopamina adicionales se prepararon según el esquema sintético que se muestra a continuación:



Etapa 1: Preparación de D-6-metil-8β-mesiloximetil-ergolina (ii)

A una suspensión enfriada en hielo de D-6-metil-8β-hidroximetil-ergolina (2,8 g) en 50 ml de piridina se añadieron gota a gota 2,5 ml de cloruro de metanosulfonilo (2,5 eq.) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo-$NaHCO_3$ y la mezcla acuosa alcalina se extrajo con cloroformo varias veces (3 x 50 ml). Las sustancias volátiles se evaporaron a vacío hasta sequedad y la traza de piridina se eliminó adicionalmente mediante evaporación conjunta con tolueno. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 335,4.

Etapa 2: Preparación de (D-6-metil-8β-ergolinilmetil)tioetanol (iii)

A una mezcla de D-6-metil-8β-mesiloximetil-ergolina (5 g), K_2CO_3 en polvo (7,7 g) en 60 ml de DMF se añadieron 3,5 ml de 2-mercaptoetanol y la mezcla se calentó entre 50ºC y 60ºC (baño) durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con cloroformo (100 ml), se filtró y la torta de filtración se lavó con cloroformo-metanol. El filtrado se evaporó a vacío hasta sequedad y se repartió entre cloroformo/metanol y agua. La capa orgánica se secó luego sobre $MgSO_4$, y después de la evaporación de los disolventes, el residuo se trituró con metanol. El sólido amarillo pálido se recogió mediante filtración (1,9 g). Las aguas madres se evaporaron a vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (30 g) utilizando cloroformo/metanol (19:1) como eluyentes. Se combinaron las fracciones apropiadas y los disolventes se eliminaron a vacío hasta sequedad para proporcionar 1,0 g de un sólido marrón pálido. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 317,3.

Etapa 3: Preparación de D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanal (iv)

A una mezcla enfriada en hielo de D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanol (480 mg) en DMSO/trietilamina (2:1, 4,5 ml) diluida con 5 ml de THF se añadió una solución de complejo de trióxido de azufre-trietilamina (770 mg, 2,8 eq.) en 5 ml de DMSO con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0-5ºC durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 30 ml de ácido acético acuoso al 10% y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente NaOH 5N para ajustar el pH a 8-9. Se recogió un sólido rosa pálido por filtración, se lavó con agua y luego se secó. El análisis ESI-MS dio los pesos moleculares de 315,5, 629,4, 943,1 y 472,6.

Procedimiento sintético para Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp Lys-Thr-Phe) (Compuesto 4; SEQ ID NO: 4)

La parte peptídica del Compuesto 4 se sintetizó automáticamente en un sintetizador de péptidos modelo 433A de Applied Biosystems (Foster City, California, EE.UU.) basado en química de Fmoc. Se utilizó resina Fmoc-Phe-2ClTrt precargada con sustitución de 0,58 mmol/g y la síntesis se llevó a cabo en una escala de 0,2 mmol. Los cartuchos de Fmoc-aminoácidos se obtuvieron de AnaSpec (San Jose, California, EE.UU.). Los Fmoc-aminoácidos con las protecciones en las cadenas laterales fueron los siguientes: Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-DLys(Mtt)-OH y Fmoc-4Pal (Chem-Impex Inc.; Wood Dale, Illinois, EE.UU.). La síntesis se llevó a cabo en una escala de 0,25 mmol. El sintetizador de péptidos ABI 433A se programó para realizar el siguiente ciclo de reacción: lavado con NMP; separación del grupo protector Fmoc con 20% de piperidina en NMP durante 10 minutos; lavado con NMP; y acoplamiento con aminoácidos preactivados durante 1 hora. La resina se acopló doblemente sucesivamente según la secuencia hasta que se terminó el ensamblaje de la cadena peptídica. Durante los ciclos de lavado y separación de Fmoc, el Fmoc-aminoácido (4 eq., 1 mmol) se preactivó primero con 2 ml de una solución de HBTU/HOBt 0,45 M en DMF. Este éster de aminoácido activado, 1 ml

de DIEA 2 M y 2,5 ml de NMP se añadieron a la resina. Antes de la aminoalquilación, la resina se trató con piperidina al 25% en DMF durante 40 minutos y se lavó con DMF, MeOH y DCM.

Se hicieron reaccionar 5 mmol de Fmoc-Tyr(tBu)-OH en DCM con 5,1 mmol de hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina, PyBOP y DIEA para convertirlo en una amida de Weinreb. Luego se disolvió 1 mmol de ésta en 10 ml de THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo salado (-5ºC) durante 15 minutos, al que se añadió gota a gota lentamente 1 mmol de LAH (1 ml) en 20 minutos. La reacción se mantuvo fría en un baño de hielo (0ºC) y se agitó durante 1 hora adicional. La reacción se inactivó mediante adición de 10 ml de $KHSO_4$ al 10% y se diluyó con 50 ml de DCM. La solución acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (50 ml, 30 ml y 20 ml). Todas las capas orgánicas se lavaron con $KHSO_4$ al 10% (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 3). Después de secar sobre Na_2SO_4, se evaporó hasta sequedad. La HPLC mostró un pico ancho. Este aldehído bruto (Fmoc-Tyr(tBu)-CHO) se disolvió en 2,5 ml de DMF y se mezcló con la resina libre N-terminal en una solución de 10 ml de DMF y 125 µL de AcOH, a lo que se añadió 2,1 mmol (136,8 mg) de $NaBH_3CN$ en 5 porciones con incrementos de media hora. La reacción se agitó durante la noche. Se escindió una alícuota de resina y se confirmó que la reacción fue completa.

Después del lavado, la resina se trató con MeOH durante 2 horas, y luego se mezcló con 25% de piperidina/DMF durante la noche y la resina se lavó sucesivamente con DMF, MeOH y DCM, y luego se acopló con ácido D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioacetilo ergolinilmetiltioacético (3 eq.), PyAOP (5 eq.) y DIEA (10 eq.) durante la noche. La escisión de una alícuota mostró que el acoplamiento fue completo.

Después de lavar con DCM, la resina se trató con 32 ml de una solución (para resina de escala de 0,159 mmol) que contenía TFA/DCM (1:99) durante 30 minutos, luego se filtró en 0,583 ml de TEA y se evaporó hasta sequedad. Este proceso se repitió tres veces más. El producto lineal bruto se disolvió en 77,5 ml de DCM, a lo que se añadieron 2 eq de PyAOP, 2,5 eq de HOBt y 16 eq de DIEA. Este proceso se repitió tres veces más. La formación de lactama se monitorizó mediante HPLC.

El producto bruto protegido ciclado se trató con una solución de TFA/TIS/H_2O/DTT (20 ml, 1,26 ml, 1,34 ml, 1,25 g) durante 6 horas y se filtró en 150 ml de éter frío. Después de la centrifugación, el precipitado estaba listo para purificación.

El producto bruto se disolvió en AcOH al 50% en agua, se diluyó 10 veces con TFA al 0,1% en agua. Se añadió acetonitrilo gota a gota para obtener una solución clara. La purificación se llevó a cabo sobre una HPLC/MS Waters® preparativa en fase inversa utilizando una columna Luna C18 de Phenomenex (100 x 21,2 mm, 100 Å, 5 µm). El péptido se eluyó de la columna con un gradiente de 30-60% de B en 35 minutos, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se analizaron sobre un ACQUITY UPLC™ (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, EE.UU.) y las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se liofilizaron hasta sequedad.

Procedimiento sintético para Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (Compuesto 5; SEQ ID NO: 5)

El compuesto 5 se sintetizó sustancialmente según el procedimiento sintético para el Compuesto 4, excepto que se utilizó resina Fmoc-4FPhe-2ClTrt y se reemplazó Phe con 4Pal en la secuencia peptídica.

Procedimiento sintético para Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (Compuesto 6; SEQ ID NO: 6)

El compuesto 6 se sintetizó sustancialmente según el procedimiento sintético para el Compuesto 5, excepto que se utilizó Dopl-CHO en lugar de Fmoc-Tyr(tBu)-CHO.

Procedimiento sintético para Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 7; SEQ ID NO:12)

El compuesto 7 se sintetizó sustancialmente según el procedimiento sintético para el Compuesto 6, excepto que Phe se reemplazó con 4Pal en la secuencia peptídica y el extremo C fue Tyr en lugar de 4FPhe.

Procedimiento sintético alternativo para Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 7; SEQ ID NO:12)

Se disolvió Fmoc-Tyr(tBu)-OH (12 mmol, 5,51 g) en una solución de 40 ml de DCM y 20 ml de DMF. A esta solución, se añadieron resina de 2-clorotritilo con sustitución de 1,5 mmol/g (12,135 mmol, 8,09 g) y diisopropiletilamina (36 mmol, 6,27 ml). Después de 3 horas, la resina se filtró y se lavó 3 veces con DMF y luego con DCM. La resina se trató luego durante 1,5 horas con DIEA al 10% en MeOH. La resina se lavó secuencialmente con DMF, DCM y MeOH y se secó durante la noche. La sustitución de la resina se determinó como 0,58 mmoles/g según el procedimiento de 1,8-diazabiciclo[5.4.0] undec-7-eno en M. Gude, et al., Lett. Pep. Sci. 9, 203. (2003).

El péptido del título se preparó utilizando el sintetizador Symphony® (Protein Technologies, Inc., Tuscon, Arizona, EE. UU.) basado en química Fmoc. Se utilizaron 0,345 g de resina Fmoc-Tyr(tBu)-2-ClTrt precargada con sustitución

de 0,58 mmol/g y la síntesis se llevó a cabo en una escala de 0,2 mmol. Los Fmoc-aminoácidos utilizados con grupos protectores en la cadena lateral fueron los siguientes: Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-4Pal-OH, y Fmoc-Arg(Pbf)-OH (CBL Biopharma, Boulder, Colorado, EE.UU.) y Fmoc-DLys(Mtt)-OH (Chem-Impex Int'l Inc., Wood Dale, Illinois, EE.UU.). El sintetizador se programó para realizar los siguientes ciclos de reacción: lavado con DMF; separación del grupo protector Fmoc con 20% de piperidina en DMF durante 15 minutos para los primeros 3 aminoácidos y durante 30 minutos para el Fmoc-DTrp(Boc)-OH hasta el final del péptido; lavado con DMF; y acoplamiento con 0,9 eq. de HCTU. La resina se acopló doblemente sucesivamente según la secuencia hasta que se terminó el ensamblaje de la cadena peptídica. La síntesis se programó para llevar a cabo una desprotección final para separar Fmoc. La resina se mezcló con 12 eq. de $(Boc)_2O$ en exceso y 6 eq. de DIEA en 4 ml de DMF durante 2 horas, que se repitió una vez. Una alícuota de escisión global mostró MS de 1383, que fue según el peso molecular calculado de 1382,6. La UPLC (5% a 80% de B en 5 minutos, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo) mostró un producto de R_t = 2,82.

La resina anterior Boc-DLys(Mtt)-Arg(Pbf)-Phe-4Pal-DTrp(Boc)-Lys(ivDde)-Thr(tBu)-Tyr(tBu)-2-ClTrt se trató con 25 ml de TFA/TIS/DCM (1/5/94) frío durante 30 minutos para proporcionar una escisión selectiva. La solución de escisión del DCM del filtrado se neutralizó mediante adición de 0,47 ml de TEA mientras estaba en un baño de hielo. Esto se repitió dos veces, luego se combinaron tres filtrados neutralizados y la ciclación se llevó a cabo inmediatamente utilizando 5 eq. de PyBOP, 8 eq. de DIEA y una cantidad catalítica de DMF durante la noche. El análisis de UPLC mostró que el tiempo de retención se desplazó de 2,83 a 3,946 (el gradiente fue de 50% a 100% de tampón B en 5 minutos). MS mostró 1929 (lineal es 1947). La mezcla se evaporó hasta sequedad y se recogió en 20 ml de agua y se trituró para obtener un precipitado aceitoso. El residuo se mezcló con 12 ml de solución de TFA que contenía 0,8 ml de TIS, 0,8 ml de agua y 0,65 g de DTT durante 4 horas. La mezcla se vertió en 80 ml de éter y se centrifugó para obtener precipitado. El péptido ciclado bruto se disolvió en 5 ml de AcOH al 50% en agua y se diluyó 10 veces con TFA al 0,1% en agua. Se añadió una pequeña cantidad de ACN para aclarar la solución cuando fue necesario. Se cargó en una columna Luna C18 preparativa de fase inversa de Phenomenex (100 x 21,2 mm, 100 Å, 5 µm). El péptido se eluyó con un gradiente de 20-50% B en 50 minutos, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Las fracciones se comprobaron en un Acquity UPLC (Waters) y las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y se liofilizaron hasta sequedad. El análisis ESI-MS mostró el producto correcto con 1365,2, según el peso molecular calculado de 1365. Generó 96 mg con una pureza del 95%. El rendimiento promedio fue 29.8% basado en la resina de inicio.

A una solución de D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanol (1,5 g, 4.7 mmol) en TEA/DMSO/THF (6 mL/12 mL/30 mL), se añadió el complejo de trióxido de azufre-trietilamina (3,44 g, 19 mmol) en DMSO (10 ml) gota a gota a 0-10ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La HPLC mostró que la reacción se completó. El pH se ajustó a 2-3 con HCl al 5% por debajo de 10ºC. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego el pH se ajustó a 8-9 con NaOH 5M, la mezcla se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para dar Dop1-CHO D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanal (1,5 g, promedio 80-90% de pureza). El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 315,28 (según el peso molecular calculado de 314,15). Se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

El Dopl-CHO recién preparado se disolvió en MeOH para hacer una concentración de solución madre de 0,0527 mmol. Se preparó una solución madre de $NaBH_3CN$ de 30 mg/ml de MeOH (0,477 mmol/ml). Se disolvieron 215,6 mg de NH_2-[DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys(ivDde)-Thr-Tyr] (0,158 mmol) en 20 ml de MeOH a lo cual se añadió 1,4 eq. de Dop1-CHO (0,22 mmol, 4,2 ml de la solución madre), después se añadió $NaBH_3CN$ (1,5 eq., 0,237 mmol) durante el período de 1 hora en tres porciones (3 x 0,55 ml). La reacción se siguió mediante UPLC y MS de infusión. Después de 2,5 horas, se consumió el péptido de partida y la reacción se concentró a vacío para dar un producto bruto.

Al péptido bruto Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo[DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys(ivDde)-Thr-Tyr], se añadió hidrazina al 5% en DMF (12 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se monitorizó mediante HPLC y ESI, que indicaron que el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 utilizando TFA y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC. Se utilizó una columna Luna C18 preparativa de fase inversa de Phenomenex (250 x 21,2 mm, 100 Å, 5 µm). El péptido se eluyó con un gradiente de 10-30% de B en 40 minutos, donde A era TFA al 0,1% en agua y B era TFA al 0,1% en acetonitrilo. Se obtuvieron 94 mg de producto final con 94% de pureza. Se obtuvo un rendimiento de 41% basado en péptido; 29% de rendimiento basado en Dopl-OH. El análisis ESI-MS dio el peso molecular de 1456,8 según el peso molecular calculado de 1456,8.

Procedimiento sintético para Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 8; SEQ ID NO:13)

El compuesto 8 se sintetizó sustancialmente según el procedimiento sintético para el Compuesto 7, excepto que se utilizó Fmoc-Lys(Fmoc)-CHO para la aminoalquilación. La resina se trató después con 25% de piperidina/DMF para separar los grupos protectores Fmoc en Lys, y los grupos amino libres se acoplaron con D-6-metil-8β-ergolinilmetiltioetanal.

Procedimiento sintético para Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (Compuesto 9, SEQ ID NO:14)

El compuesto 9 se sintetizó sustancialmente según el procedimiento sintético para el Compuesto 8, excepto que el aminoácido C-terminal fue Phe en lugar de Tyr.

Procedimiento sintético para Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 20; SEQ ID NO:25), Dopl[(*R*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 11; SEQ ID NO:16), y Dop1[(*S*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (Compuesto 12; SEQ ID NO:17)

Los compuestos 20, 11 y 12 se obtuvieron a partir de la oxidación del Compuesto 7. El polvo purificado del Compuesto 7 se disolvió en agua para obtener una solución de 3,433 mM. Se disolvió 1,1 veces peryodato sódico en PBS de Dulbecco (PBS 20 mM, NaCl 137 mM) para obtener una concentración de 3,84 mM. La solución se mezcló y agitó a temperatura ambiente. Después de 0,5 horas, el análisis ESI-MS dio los pesos moleculares de los productos oxidados de 1472,1 (M+16) y 1486 (M+32). El UPLC mostró tres picos principales. Se utilizó 50 veces exceso de etilenglicol para detener la reacción. Se purificó mediante HPLC sobre VyDac 218TP10510 utilizando gradiente: 0-10% de B en 5 minutos, 10-35% de B en 55 minutos, se monitorizó con UV 285 nm (A: 100% de agua con TFA al 0,1%; B: 100% de acetonitrilo con TFA al 0,1%). Todas las fracciones se extrajeron en base a Infusion MS y HPLC. Esas fracciones con MS 1486,5 y pureza de 99,6% fueron el Compuesto 20. Esas fracciones con MS 1472,7 mostraron que son una mezcla en HPLC, que fue una purificación adicional mediante el mismo gradiente que los descritos anteriormente. El compuesto 11 se caracterizó como tiempo de retención de 21,032, y el compuesto 12 se caracterizó como tiempo de retención de 20,7 bajo condiciones de gradiente más lentas (0-20% B en 10 minutos, luego a 35% en 30 minutos).

Los datos físicos de los compuestos seleccionados según la presente invención se recopilan en la Tabla II.

Tabla II

Nº de compuesto	Peso molecular (calculado)	Peso molecular (ESI-MS)	Pureza (%; HPLC)
1	1425,8	1426,2	97,4
2	1439,8	1439,6	98,8
3	1453,8	1454,1	96,6
4	1604,0	1603,5	97,1
5	1621,0	1620,6	95,6
6	1457,8	1457,7	97,6
6A	1475,8	1475,6	95,0
6B	1475,8	1475,6	96,4
6C	1457,8	1457,6	95,8
6D	1457,8	1457,6	97,3
6E	1529,8	1529,7	90,7
7	1456,8	1456,9	97,7
8	1897,4	1897,5	99,2
9	1881,4	1881,7	96,8
10	1489,8	1489,6	86,7

Nº de compuesto	Peso molecular (calculado)	Peso molecular (ESI-MS)	Pureza (%; HPLC)
11	1472,8	1472,6	98,2
12	1472,8	1472,7	98,9
13	1637,0	1636,8	91,6
14	1473,8	1473,7	96,4
15	1620,0	1619,9	95,1
16	1929,4	1929,5	95,4
17	1913,4	1913,5	82,2
19	1653,0	1652,7	99,2
20	1488,8	1486,7	99,6
21	1636	1635,8	87,2
22	1496,8	1496,9	98,4
23	1440,8	1440,8	95,3
24	1454,8	1454,6	99,3
25	1470,8	1470,6	99,8
26	1439,8	1439,8	96,3
27	1660,0	1660,0	92,1
28	1538,9	1538,7	95,9
28A	1646,0	1646,5	98,3
29	1739,3	1739,4	90,6
29A	1496,8	1497,0	99,0
30	1589,0	1588,4	98,9
31	1603,0	1602,5	95,3
32	1603,0	1602,4	99,6
33	1619,0	1618,7	98,3
34	1471,8	1472,2	98,3
35	1755,3	1755,3	97,7

Nº de compuesto	Peso molecular (calculado)	Peso molecular (ESI-MS)	Pureza (%; HPLC)
37	1617,0	1616,7	99,2
38	1604,0	1603,5	95,5
39	1756,3	1756,3	97,2
40	1738,3	1738,4	94,5
41	1603,0	1602,4	98,1
42	1696,1	1696	98,8
43	1589,0	1588,6	99,7
44	1453,8	1453,1	97,3
46	1620,0	1619,6	95,5
47	1898,4	1898,5	97,0
48	1503,8	1503,7	95,8

Ensayos de unión al radioligando del receptor de somatostatina

Las afinidades de un compuesto de ensayo para los receptores de somatostatina humana se determinaron mediante ensayos de unión de radioligandos en células CHO-K1 transfectadas de forma estable con cada uno de los subtipos de receptores de somatostatina humanos, hSSTR1-5. Las secuencias de codificación de cDNA de hSSTR1 (Nº de acceso de GenBank NM_001049.1), hSSTR2 (Nº de acceso de GenBank XM_012697.1), hSSTR3 (Nº de acceso de GenBank XM_009963.1), hSSTR4 (Nº de acceso de GenBank NM_001052.1), y hSSTR5 (Nº de acceso de GenBank XM_012565.1) se subclonaron en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 (Life Technologies). Las líneas celulares clonales que expresan de forma estable cada uno de los receptores de somatostatina se obtuvieron mediante transfección en células CHO-K1 (ATCC) y posteriormente se seleccionaron con medio de cultivo que contenía 0,8 mg/ml de G418 (Life Technologies).

Las membranas para los ensayos de unión a receptor *in vitro* se obtuvieron mediante los siguientes procedimientos. Las células CHO-K1 que expresan uno de los receptores de somatostatina se homogeneizaron en tampón enfriado en hielo con Tris-HCl 10 mM, EDTA 5 mM, EGTA 3 mM, fluoruro de fenilmetilsufonilo 1 mM, pH 7,6, utilizando Polytron PT10-35GT (Kinematica) a 18.000 rpm durante 30 segundos y se centrifugaron a 500 x g durante 10 minutos. El sobrenadante que contenía las membranas plasmáticas se centrifugó a 100.000 x g durante 30 minutos y el sedimento se resuspendió en tampón que contenía glicina-glicina 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,2, para el almacenamiento -80ºC.

Para los ensayos SSTR1, 2 y 5, se incubaron membranas y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en placas de 96 pocillos durante 60 minutos a 25ºC con [^{125}I-Tyr^{11}]-SRIF-14 0,05 nM (para hSSTR1; PerkinElmer Life Science), [^{125}I-Tyr]-seglitida 0,05 nM (para hSSTR2; PerkinElmer Life Science) o [^{125}I-Tyr]-[DPhe-ciclo(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH_2] 0,05nM (para hSSTR5; PerkinElmer Life Science) en HEPES 50 mM, BSA al 0,2%, $MgCl_2$ 0,1 mM, pH 7,5.

Para los ensayos hSSTR3 y 4, se incubaron membranas y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en placas de 96 pocillos durante 60 minutos a 25ºC con [^{125}I-Tyr^{11}]-SRIF-14 0,05 nM (PerkinElmer Life Science) en HEPES 50 mM, BSA al 0,2%, $MgCl_2$ 5 mM, 200 KUI/ml de trasilol, 0,02 mg/ml de bacitracina y 0,02 mg/ml de fluoruro de fenilmetilsufonilo, pH 7,5.

Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas de filtro de microfibra de vidrio GF/C (prehumedecidas con polietilenimina al 0,3% y BSA al 0,1%) utilizando un colector de células de 96 pocillos (Brandel). Las placas se lavaron seis veces con alícuotas de 1 ml/pocillo de tampón enfriado en hielo que contenía tampón Tris 50 mM, pH 7,7. La unión específica se definió como el radioligando total unido menos el unido en presencia de SRIF-14 1000 nM.

Los resultados de los ensayos de unión del radioligando al receptor de somatostatina como se describió anteriormente se proporcionan en la Tabla III para compuestos seleccionados según la presente invención.

Tabla III

Nº de compuesto	hSSTR1 Ki (nM) ± SEM	hSSTR2 Ki (nM) ± SEM	hSSTR3 Ki (nM) ± SEM	hSSTR4 Ki (nM) ± SEM	hSSTR5 Ki (nM) ± SEM	hDRD2 Ki (nM) ± SEM
1		0,04 ± 0,02				10,8 ± 1,4
2		0,79 ± 0,06				6,9 ± 0,4
3		0,72 ± 0,17				45,2 ± 4,9
4	38,1 ± 12,5	0,12 ± 0,01	10,6 ± 0,5	93,5 ± 47,7	0,92 ± 0,1	182,5 ± 1,7
5	9,0 ± 0,3	0,34 ± 0,09	1,5 ± 0,3	25,2 ± 9,0	1,65 ± 0,8	28,5 ± 12,8
6	32,2 ± 8,1	0,30 ± 0,06	2,1 ± 0,9	61,9 ± 25,0	0,52 ± 0,1	100,9 ± 17,9
6A		0,35 ± 0,00				16,9 ± 0,2
6B		0,25 ± 0,03				25,4 ± 7,9
6C		0,15 ± 0,04				30,3 ± 3,7
6D		0,54 ± 0,12				31,8 ± 11,8
6E		5,48 ± 3,38				40,4 ± 13,2
7	100,3 ± 18,5	0,08 ± 0,02	13,1 ± 2,8	10,8 ± 2,8	0,51 ± 0,1	34,3 ± 16,8
8	106,5 ± 7,9	0,21 ± 0,08	7,5 ± 0,3	60,7 ± 15,7	1,49 ± 0,3	112,8 ± 35,0
9	41,9 ± 21,1	0,13 ± 0,06	4,0 ± 0,5	24,0 ± 3,6	1,54 ± 0,3	39,2 ± 8,3
10	6,6	0,17 ± 0,05	27,9	20,6	0,16 ± 0,1	56,4 ± 11,2
11	159,6 ± 22,5	0,05 ± 0,00	30,9 ± 11,7	2,1 ± 0,4	0,09 ± 0,0	79,7 ± 21,4
12	98,9 ± 2,3	0,06 ± 0,01	143,3 ± 65,2	3,2 ± 0,7	0,74 ± 0,4	255,1 ± 223,8
13	8,6	0,04 ± 0,02			0,23	32,5 ± 8,9
14	6,0	0,05 ± 0,01			0,36	76,5 ± 13,9
15	64,4	0,02 ± 0,01			0,08	149,3 ± 11,3
16		0,04 ± 0,03				22,5 ± 1,9
17	91,4	0,08 ± 0,05			0,86	67,6 ± 18,4
19		0,16 ± 0,12				>1000
20	689,3	0,02 ± 0,01			0,33	114,6 ± 41,3

Nº de compuesto	hSSTR1 Ki (nM) ± SEM	hSSTR2 Ki (nM) ± SEM	hSSTR3 Ki (nM) ± SEM	hSSTR4 Ki (nM) ± SEM	hSSTR5 Ki (nM) ± SEM	hDRD2 Ki (nM) ± SEM
21		0,02 ± 0,01				>1000
22		0,35 ± 0,18				199,5 ± 65,0
23		0,09 ± 0,00				328,3 ± 19,3
24	47,7 ± 30,7	0,08 ± 0,01			2,39	175,3 ± 25,6
25	41,9 ± 17,6	0,05 ± 0,01			0,95 ± 0,1	272,4 ± 119,0
26	59,0	2,23 ± 0,97				309,0 ± 56,6
27	24,4 ± 12,0	0,32 ± 0,04	0,9 ± 0,1	7,3 ± 1,3	0,53 ± 0,1	276,8 ± 55,5
28		0,75 ± 0,27				39,9 ± 10,4
28A		0,04 ± 0,02				14,0 ± 3,4
29	26,7	0,14 ± 0,02			2,37	135,2 ± 66,1
29A		0,13 ± 0,00				46,8 ± 7,4
30		0,40 ± 0,06				24,2 ± 2,0
31		0,51 ± 0,10				38,6 ± 28,6
32	5,3 ± 2,9	0,28 ± 0,07			1,58	44,0 ± 1,0
33	10,4 ± 3,2	0,24 ± 0,10			0,82 ± 0,4	15,0 ± 2,6
34		4,55 ± 1,15				298,9
35	99,7	0,17 ± 0,06				345,2 ± 40,4
37		1,38 ± 0,36			2,45	25,3 ± 2,4
38		0,76 ± 0,23				179,4 ± 113,3
39		3,72 ± 2,01				329,7 ± 59,5
40		3,17 ± 1,41				444,9 ±
						142,7
41		0,37 ± 0,00				8,5 ± 3,6
42		0,69				285,3
43		1,07 ± 0,39				
44		1,37 ± 0,23			1,38 ± 0,3	199,6 ± 25,8

Nº de compuesto	hSSTR1 Ki (nM) ± SEM	hSSTR2 Ki (nM) ± SEM	hSSTR3 Ki (nM) ± SEM	hSSTR4 Ki (nM) ± SEM	hSSTR5 Ki (nM) ± SEM	hDRD2 Ki (nM) ± SEM
46		0,52 ± 0,06				31,6 ± 6,6
47	29,0	0,58 ± 0,27				84,2 ± 7,5
48		0,25 ± 0,10				19,4 ± 2,8

Ensayo de unión de radioligando al receptor de dopamina

La afinidad de un compuesto de ensayo por el subtipo de receptor de dopamina humano hDRD2 se determinó mediante ensayos de unión de radioligando en células CHO-K1 transfectadas de forma estable con el receptor hDRD2, como sigue. La secuencia de codificación de cDNA de hDRD2 (Nº de acceso de GenBank X51362) se subclonó en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1/GS (Life Technologies). Las líneas celulares clonales que expresan de forma estable hDRD2 se obtuvieron mediante transfección en células CHO-K1 y posteriormente se seleccionaron con un medio de cultivo que contenía 0,3 mg/ml de zeocina (Life Technologies).

Las membranas para los ensayos de unión al receptor *in vitro* se obtuvieron mediante los siguientes procedimientos. Las células CHO-K1 que expresan hDRD2 se homogeneizaron en tampón enfriado en hielo con Tris-HCl 10 mM, EDTA 5 mM, EGTA 3 mM, fluoruro de fenilmetilsufonilo 1 mM, pH 7,6 utilizando Polytron PT10-35GT (Kinematica) a 18.000 rpm durante 30 segundos y se centrifugó a 500 x g durante 10 minutos. El sobrenadante que contenía las membranas plasmáticas se centrifugó a 100.000 x g durante 30 minutos y el sedimento se resuspendió en tampón que contenía glicina-glicina 20 mM, $MgCl_2$ 1 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,2 para el almacenamiento a -80ºC.

Para el ensayo, se incubaron membranas y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en placas de 96 pocillos durante 60 minutos a 25ºC con [^{3}H]-espiperona 0,25 nM (PerkinElmer Life Science) en Tris HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM. , $CaCl_2$ 2 mM y $MgCl_2$ 1 mM. Las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida a través de placas de filtro de microfibra de vidrio GF/C (prehumedecidas con polietilenimina al 0,3% y BSA al 0,1%) utilizando un recolector de células de 96 pocillos (Brandel). Las placas se lavaron seis veces con alícuotas de 1 ml/pocillo de tampón enfriado en hielo que contenía tampón Tris 50 mM, pH 7,7. La unión específica se definió como el radioligando total unido menos el unido en presencia de 1000 nM (+) de butaclamol.

Los resultados del ensayo de unión del radioligando al receptor de dopamina como se describió anteriormente se proporcionan en la Tabla III para compuestos seleccionados según la presente invención.

Ensayos de movilización de calcio intracelular

La capacidad de los compuestos seleccionados según la presente invención para activar hSSTR2 y hDRD2 se determinó mediante el ensayo de movilización de calcio intracelular utilizando el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices).

Las células que expresan hSSTR2 o hDRD2 se sembraron en microplacas de 384 pocillos en medio de cultivo tisular y se incubaron durante 16-24 horas a 37ºC en una atmósfera humidificada con CO_2 al 5%. El medio se reemplazó por tampón de carga que contenía solución salina tamponada de Hank, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM y colorante de calcio 4, y las placas se incubaron a 37ºC durante 60 minutos. Se aplicaron diversas concentraciones de los compuestos de ensayo a las células durante la medición de fluorescencia con excitación a 485 nm y emisión a 525 nm utilizando el lector de microplacas Flexstation III (Molecular Devices).

Las concentraciones efectivas máximas medias (EC_{50}) se calcularon ajustando los datos a las curvas de dosis-respuesta sigmoidea utilizando GraphPad Prism versión 5.03 (GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.). Los valores de %Emax representan el efecto máximo del compuesto de ensayo en porcentaje del efecto máximo de SRIF-14.

Los resultados de los ensayos de movilización de calcio intracelular como se describió anteriormente se proporcionan en la Tabla IV para compuestos seleccionados según la presente invención.

Tabla IV

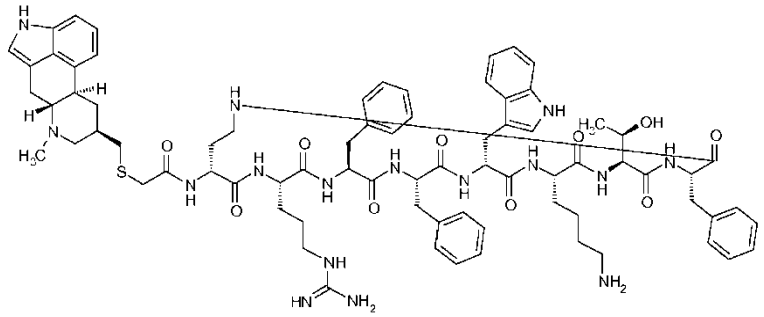
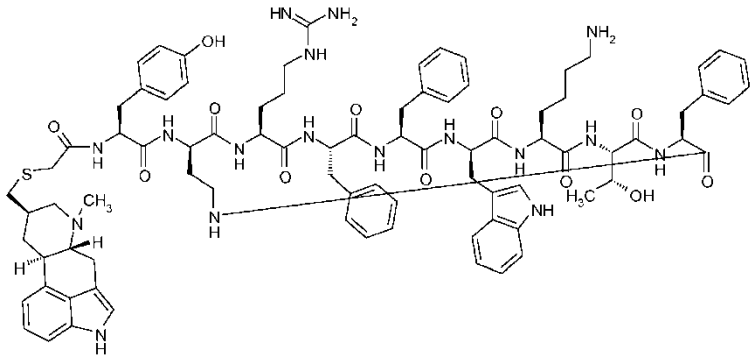
Nº de compuesto	hSSTR2		hDRD2	
	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM
1	3,1	98,7	22,5 ± 0,5	102,1 ± 0,4
2	21,1 ± 6,7	100,4 ± 1,7	55,7 ± 12,4	84,0 ± 7,6
3	137,3 ± 63,8	98,8 ± 19,2	212,5 ± 85,6	84,1 ± 12,2
4	7,6 ± 1,5	100,3 ± 2,9	20,1 ± 2,6	105,7 ± 2,4
5	14,6 ± 1,9	97,0 ± 3,6	30,1 ± 5,3	98,7 ± 2,3
6	12,7 ± 3,6	99,1 ± 0,6	33,6 ± 3,7	88,3 ± 5,1
6A	15,7 ± 4,3	99,5 ± 2,6	62,1 ± 16,4	91,5 ± 3,0
6B	17,0 ± 6,5	95,2 ± 6,8	111,6 ± 27,8	85,1 ± 9,6
6C	16,2 ± 5,9	97,7 ± 6,9	60,0 ± 21,7	94,4 ± 5,1
6D	25,0 ± 7,7	96,9 ± 8,7	64,5 ± 20,5	101,1 ± 2,7
6E	223,1 ± 13,7	90,4 ± 6,8	479,7 ± 124,9	54,1 ± 20,6
7	2,2 ± 0,5	96,9 ± 2,5	5,0 ± 0,7	101,6 ± 5,0
8	29,8 ± 10,5	98,8 ± 2,6	18,0 ± 4,1	94,7 ± 0,8
9	22,2 ± 5,5	98,4 ± 1,6	15,5 ± 3,7	92,8 ± 3,8
10	19,4 ± 2,0	84,8 ± 13,0	24,0 ± 4,5	92,8 ± 4,0
11	2,4 ± 0,4	92,3 ± 4,6	6,4 ± 0,9	105,8 ± 3,5
12	4,1 ± 1,4	90,9 ± 12,9	76,3 ± 28,2	99,8 ± 6,0
13	1,6 ± 0,1	100,0 ± 0,7	9,2 ± 2,7	93,9 ± 4,5
14	1,3 ± 0,1	102,2 ± 2,2	8,7 ± 1,7	103,1 ± 2,3
15	1,6 ± 0,3	99,9 ± 1,9	7,4 ± 0,4	94,6 ± 0,8
16	6,0 ± 0,8	102,6 ± 2,3	4,7 ± 0,5	95,2 ± 1,7
17	10,3 ± 2,0	104,6 ± 4,2	10,2 ± 2,2	96,9 ± 1,2
19	4,3 ± 1,2	99,5 ± 1,8	701,4 ± 219,9	90,7 ± 5,7
20	0,7 ± 0,1	100,2 ± 0,9	7,4 ± 1,5	101,5 ± 0,6

Nº de compuesto	hSSTR2		hDRD2	
	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM
21	0,9 ± 0,1	100,1 ± 1,8	208,0 ± 26,8	92,1 ± 0,2
22	27,5 ± 6,7	99,1 ± 12,6	513,2 ± 129,5	38,7 ± 8,8
23	2,4 ± 0,1	95,4 ± 3,3	34,2 ± 13,7	96,4 ± 5,3
24	3,1 ± 0,2	91,7 ± 7,6	37,3 ± 6,4	87,8 ± 4,0
25	3,4 ± 1,0	93,9 ± 6,7	27,0 ± 3,3	82,5 ± 7,6
26	9,8 ± 1,4	90,2 ± 12,6	34,1 ± 6,8	93,7 ± 7,2
27	11,4 ± 2,0	95,9 ± 2,4	50,7 ± 6,8	86,3 ± 8,0
28	11,8 ± 7,6	98,7 ± 2,0	265,0 ± 104,2	56,0 ± 9,1
28A	14,9 ± 6,3	108,7 ± 20,0	65,5 ± 3,6	79,7 ± 11,4
29	12,1 ± 0,7	97,0 ± 4,9	254,2 ± 111,2	89,0 ± 4,5
29A	8,2 ± 0,7	100,0 ± 23,2	62,7 ± 14,8	82,8 ± 6,7
30	13,1 ± 4,2	79,1 ± 0,9	29,2 ± 5,6	87,4 ± 10,6
31	13,3 ± 0,9	85,1 ± 4,7	37,7 ± 4,6	94,8 ± 9,7
32	13,6 ± 3,4	87,5 ± 4,3	35,6 ± 2,4	101,7 ± 12,8
33	13,8 ± 5,0	95,7 ± 5,1	51,8 ± 20,6	102,4 ± 12,5
34	14,6 ± 5,7	95,1 ± 7,1	72,7	77,9
35	19,4 ± 6,2	91,2 ± 11,0	97,4 ± 21,1	102,8 ± 1,4
37	23,1 ± 4,3	85,5 ± 6,7	33,4 ± 14,4	93,7 ± 4,3
38	24,9 ± 7,7	83,5 ± 4,4	7,5 ± 0,1	97,5 ± 0,3
39	25,9 ± 6,9	87,1 ± 4,7	114,4 ± 24,4	95,7 ± 2,4
40	27,0 ± 6,5	95,0 ± 6,1	122,9 ± 6,5	91,5 ± 0,0
41	29,6	104,5	62,6	91,2
42	30,7 ± 15,0	78,6 ± 2,3	65,2 ± 13,7	94,5 ± 0,3
43	31,6 ± 4,3	92,8 ± 9,4		
44	39,3 ± 16,7	97,1 ± 5,9	232,2 ± 33,1	59,9 ± 0,5

Nº de compuesto	hSSTR2		hDRD2	
	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM
46	60,0	84,0	30,9	105,3
47	77,5 ± 19,0	96,2 ± 5,9	46,6 ± 12,2	92,5 ± 0,8
48	23,6 ± 7,9	95,5 ± 11,9	78,3 ± 15,2	76,5 ± 2,8

Los compuestos de referencia Nos. A, B y C, cuyos nombres químicos y sus estructuras correspondientes se proporcionan en la Tabla V, se sintetizaron y se determinó su capacidad para activar hSSTR2 y hDRD2 mediante los mismos ensayos de movilización de calcio intracelular utilizando el kit de ensayo FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices) y bajo las mismas condiciones experimentales para los compuestos de ensayo, como se describió anteriormente, y los resultados de los mismos se proporcionan en la Tabla VI.

Tabla V

Nº de compuesto de referencia.	Nombre químico; Estructura correspondiente
A	Dopl-ciclo(DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:55);
	
B	Dopl-Tyr-ciclo(DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:56);
	
C	Dopl-Lys(Dopl)-ciclo(DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:57);

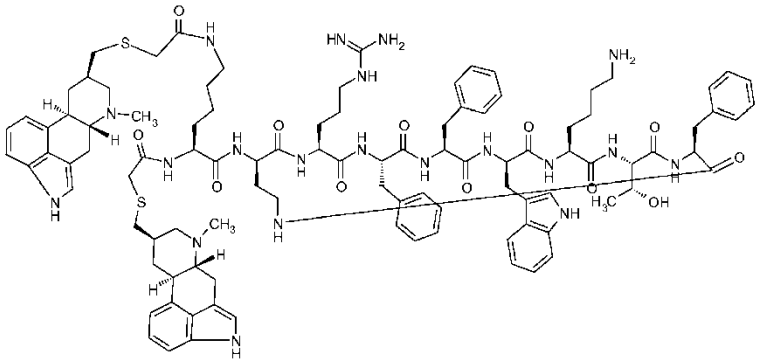
Nº de compuesto de referencia.	Nombre químico; Estructura correspondiente
	

Tabla VI

Nº de compuesto de referencia	hSSTR2		hDRD2	
	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM	EC_{50} (nM) ± SEM	$\%E_{max}$ ± SEM
A	26,5 ± 2,3	86,2 ± 7,0	401,2 ± 141,2	59,7 ± 7,0
B	18,8 ± 4,8	66,7 ± 5,8	62,8 ± 9,8	92,8 ± 6,6
c	68,7 ± 40,8	60,6 ± 3,2	111,8 ± 39,2	101,0 ± 0,8

En los nombres químicos que se enumeran en la Tabla V, el término "Dab" es una abreviatura de un resto de aminoácido ácido 2,4-diaminobutírico.

En referencia a las Tablas IV y VI, sorprendentemente, los Compuestos 24, 25, 6, 7, 23 y 29 mostraron una mejora estadísticamente significativa en CE_{50} con respecto al Compuesto de Referencia A, siendo el valor de p (prueba t de Student, de una cola) <0,05 . Por ejemplo, el Compuesto 24 difiere estructuralmente del Compuesto de Referencia A solo con respecto a la presencia de DLys, en lugar de DDab, en la primera posición del resto de aminoácido de la parte peptídica cíclica, y la presencia de 4Pal, en lugar de Phe, en la cuarta posición del resto de aminoácido de la parte peptídica cíclica, y hubiera sido inesperado y sorprendente para una persona experta en la técnica a la que pertenece la presente invención encontrar que, en base a los datos presentados en las Tablas IV y V en la presente solicitud, el valor de CE_{50} para el Compuesto 24 es aproximadamente 9 veces menor que el del Compuesto de Referencia A.

Del mismo modo, en referencia a las Tablas IV y V, sorprendentemente, los Compuestos 4, 5, 32 y 33 mostraron una mejora estadísticamente significativa en EC_{50} y/o $\%E_{max}$ con respecto al Compuesto de Referencia B.

Del mismo modo, en referencia a las Tablas IV y V, sorprendentemente, los Compuestos 8, 9 y 47 mostraron una mejora estadísticamente significativa en $\%E_{max}$ con respecto al Compuesto de Referencia C.

Ensayo de liberación de hormona de crecimiento en células de adenoma hipofisario humano

Los pacientes con acromegalia que presentaban macroadenoma se sometieron a cirugía transesfenoidal y una porción de cada tumor obtenida en la cirugía se disoció mediante métodos enzimáticos y mecánicos. Las células se cultivaron en medio DMEM enriquecido con FBS al 10% y antibióticos durante 3 días. Las células se sembraron luego en placas de cultivo de tejidos de múltiples pocillos recubiertas con matriz extracelular de células corneales endoteliales bovinas a una densidad de 3-5 x 10^4 células/pocillo en DMEM enriquecido con FBS al 10% y antibióticos. Después de 2-3 días de cultivo, el medio se cambió a DMEM enriquecido con FBS al 1%, antibióticos y ITS al 1% (insulina, transferrina y selenio).

Como se muestra en las Figuras 1-4, los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina de la presente invención tienen una actividad supresora de la hormona de crecimiento significativa en células tumorales hipofisarias de

pacientes con acromegalia que presentan macroadenoma de manera dosis-respuesta; y como se muestra en la Figura 5, tal actividad supresora de la hormona de crecimiento de los análogos quiméricos de somatostatina-dopamina de la presente invención es significativamente mejor que sus análogos de somatostatina originales.

Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otros documentos citados en la presente memoria se incorporan mediante referencia en su totalidad. En caso de conflicto, se atenderá a la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Listado de secuencias

<110> Ipsen Pharma, S.A.S. DONG, Zheng Xin SHEN, Yeelana KIM, Sun Hyuk

<120> Análogos quiméricos de somatostatina-dopamina

<130> 225IPH

<140> US 61/721372
<141> 01-11-2012

<160> 59

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinil)-propionilo mediante un enlace a psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys,

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 1

```
Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 2
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con enlace (D-6-metil-8beta-ergolinil)-butanoílo mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 2

```
Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinil)-pentanoilo mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 3

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 4

Tyr Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 5

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 6

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 3,4-Fl

<400> 7

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 3,5-Fl

<400> 8
Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 3-F1

<400> 9
Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

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

<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 2-F1

<400> 10

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 2,3,4,5,6-Fl

<400> 11

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 12

```
Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1               5
```

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo epsilon-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 13

```
Lys Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1               5
```

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo epsilon-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 14

Lys Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO2), mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 15

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO) forma R-estereoisómero, mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 16

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO) forma S-estereoisómero, mediante un enlace psi(CH2NH) mediante en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 17

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 18

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9) .. (9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 19

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 20

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)

<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 21

Tyr Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo epsilon-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 22

Lys Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el tioéter está modificado a (SO), mediante un enlace amida en el grupo epsilon-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 23

Lys Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO2), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 24

```
Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO2), mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)

<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 25

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) en el que el grupo tioéter está modificado a (SO2), mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 26

Tyr Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> modificado con 3-[N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)]-aminopropionilo mediante un enlace psi(CH2NAc) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 27

```
Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 28

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 29

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

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

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 30

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 31

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con 3-[N-acetil-N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)]-aminopropionilo mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)

<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 32

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con 3-[N-acetil-N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)]-aminopropionilo mediante un enlace psi(CH2NAc) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 33

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con 3-[N-acetil-N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)]-aminopropionilo mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> mediante un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 34

```
Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con dos restos (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante enlaces psi (CH2N) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

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

<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 35

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con 3-[N-acetil-N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)]-aminopropionilo mediante un enlace psi(CH2NH) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 36

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-ornithine (D-Orn)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 37

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 38

Tyr Lys Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 39

```
Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>

<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 40

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 41

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con dos restos (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante enlaces psi(CH2N) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 42

Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Tyr
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 43

Xaa Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = beta-(3-piridinil)alanina (3-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 44

```
Tyr Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con dos restos (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante enlaces psi(CH2N) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 45

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con dos restos (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante enlaces psi(CH2N) en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 46

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino
<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 47

Xaa Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con [N-(D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)-N-(metilsulfonyl)]-aminopropionilo mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 48

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = ornitina (Orn)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 49

```
Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 50

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 51

Xaa Xaa Arg Xaa Tyr Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo alfa-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1) mediante un enlace amida en el grupo epsilon-amino

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace psi(CH2NH)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> modificado con 4-F1

<400> 52

```
Lys Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1               5
```

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con [D-6-metil-8beta-ergolinilmetil]-sulfonilpropilo

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> modificado con 4-F1

<400> 53

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> etiquetado con yodo-125

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> AMIDATION

<400> 54

Tyr Xaa Cys Tyr Xaa Lys Val Cys Thr
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(8)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = ácido D-2,4-diaminobutírico (D-Dab)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 55

Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Ácido D-2,4-diaminobutírico (D-Dab)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 56

Tyr Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> modificado con (D-6-metil-8beta-ergolinilmetil)tioacetilo (Dop1)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Ácido D-2,4-diaminobutírico (D-Dab)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = D-Trp

<400> 57

Lys Xaa Arg Phe Phe Xaa Lys Thr Phe
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Tyr o Tyr o D-Lys o Lys o suprimido

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Phe o beta-(2-piridinil)alanina (2-Pal) o beta-(3-piridinil)alanina (3-Pal) o beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Phe o 2-FPhe o 3-FPhe o 4-FPhe o 3,4-FPhe o 3,5-FPhe o 2,3,4,5,6-FPhe o Tyr

<400> 58

Xaa Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Xaa
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo del péptido quimérico somatostatina-dopamina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = D-Tyr o Tyr o D-Lys o Lys o suprimido

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(2)
<223> un enlace pseudopéptido

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(9)
<223> ciclado con un puente lactama

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Phe o beta-(2-piridinil)alanina (2-Pal) o beta-(3-piridinil)alanina (3-Pal) o beta-(4-piridinil)alanina (4-Pal)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Phe o 2-FPhe o 3-FPhe o 4-FPhe o 3,4-FPhe o 3,5-FPhe o 2,3,4,5,6-FPhe o Tyr

<400> 59

```
Xaa Xaa Arg Phe Xaa Xaa Lys Thr Xaa
1               5
```

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende:

al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina; y

una parte de análogo de somatostatina según la Fórmula II (SEQ ID NO:59):

$$A^1\text{-B-ciclo(DLys-Arg-Phe-}A^5\text{-DTrp-Lys-Thr-}A^9) \qquad \text{(II)}$$

en donde:

A^1 está ausente o es DTyr, Tyr, DLys o Lys;

B es un enlace pseudopeptídico;

A^5 es 4Pal, Phe, 2Pal o 3Pal; y

A^9 es Tyr, Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, o 2,3,4,5,6FPhe;

en donde dicha al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula II;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto que comprende:

al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina; y

una parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I (SEQ ID NO: 58):

$$A^1\text{-ciclo(DLys-Arg-Phe-}A^5\text{-DTrp-Lys-Thr-}A^9) \qquad \text{(I)}$$

en donde:

A^1 está ausente o es DTyr, Tyr,DLys o Lys;

A^5 es 4Pal, Phe, 2Pal o 3Pal; y

A^9 es Tyr, Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, o 2,3,4,5,6FPhe;

en donde al menos dicha parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina está, independientemente para cada caso, unida al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

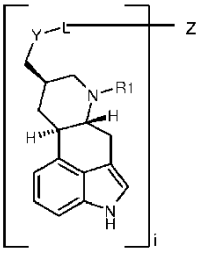
3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho enlace pseudopeptídico es:

(a) psi(CH_2NR), en donde R es H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}), acilo(C_{2-10}) sustituido o un resto que se une a uno o más subtipos de receptores de dopamina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) psi(CH_2NR), donde dicha parte que se une a uno o más subtipos de receptor de dopamina es Dop1, Dop1(SO) o Dop1(SO_2), o cualquiera de estas partes cuyo grupo carbonilo se ha modificado a CH_2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(c) psi(CH_2NH), psi(CH_2NAc) o Dop1-psi(CH_2N); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según cualquiera de la revindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto es según la siguiente Fórmula III:



(III)

en donde:

Z es dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I o la Fórmula II;

Y es -O-, -C(O)-, -S-, -O-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S(O)-, -S$(O)_2$-, -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N(R^5)-C(O)-, -N(R^5)S$(O)_2$-, o -N(R^6)-;

L es -$(CH_2)_n$-C(O)- o -$(CH_2)_n$-;

i es 1 ó 2;

n es 1-10;

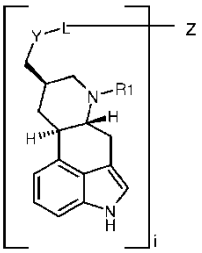
R1 es alquilo(C_{1-3}); y

R^5 y R^6 son cada uno, independientemente para cada caso, H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}), alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}) o acilo(C_{2-10}) sustituido;

en donde cada parte representada entre los corchetes está, independientemente para cada caso, unido al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de Z;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde dicho compuesto es según la Fórmula IIIa:



(IIIa)

en donde:

Z es dicha parte de análogo de somatostatina según la Fórmula I o la Fórmula II;

Y es -O-, -C(O)-, -S-, -O-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S-$(CH_2)_n$-C(O)-, -S(O)-, -S$(O)_2$-, -S-C(O)-, -O-C(O)-, -N(R^5)-C(O)-, -N(R^5)S$(O)_2$-, -N(R^6)- o está ausente;

L es -$(CH_2)_n$-C(O)- o -$(CH_2)_n$-;

i es 1 ó 2;

n es 1-10;

R1 es alquilo(C_{1-3}); y

R^5 y R^6 son cada uno, independientemente para cada aparición, H, alquilo(C_{1-10}), alquilo(C_{1-10}) sustituido, heteroalquilo(C_{1-10}), heteroalquilo(C_{1-10}) sustituido, alquenilo(C_{2-10}), alquenilo(C_{2-10}) sustituido, alquinilo(C_{2-10}),

alquinilo(C_{2-10}) sustituido, arilo, alquilarilo, alquilarilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, acilo(C_{2-10}) o acilo(C_{2-10}) sustituido;

en donde cada parte representada entre los corchetes está, independientemente para cada caso, unido al grupo amino N-terminal, o a un grupo amino o hidroxilo interno, de Z;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho compuesto es:

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

(D-6-metil-8β-ergolinil)-propionil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1);

(D-6-metil-8β-ergolinil)-butanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2);

(D-6-metil-8β-ergolinil)-pentanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO:7);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO:8);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO:9);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO:10);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO:11);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop 1 (SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dop1[(*R*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1[(S)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);

Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23);

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24);

Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pa1-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

3-[*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NAc)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:27);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:31);

3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:32);

3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NAc)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:33);

3-[*N*-acetil-*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NH)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:34);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

3-[*N*-acetil-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)]-aminopropionil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:36);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:41);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pa1-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:42);

Dop1-DTyr-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:43);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-3Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:44);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:45);

bis[Dop1-psi(CH_2N)]-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:46);

Dop1-DTyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:47);

[*N*-(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-*N*-(metilsulfonil)]-aminopropionil-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:48);

Dop1-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:50);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52); o

(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-sulfonilpropil-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 4, en donde:

R1 es $-CH_3$;

Y es -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ o $-N(R^5)-S(O)_2-$;

L es $-CH_2-C(O)-$ o $-(CH_2)_2-$;

A^1 es Tyr, Lys o está ausente;

B es psi (CH_2NH);

A^5 es 4Pal o Phe; y

A^9 es Tyr, Phe o 4FPhe;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto según la reivindicación 7, en donde dicho compuesto es:

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO:7);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO:8);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO:9);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO:10);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO:11);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop 1 (SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dopl[(*R*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1[(S)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop 1 (SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)(SEQ ID NO:20);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop 1 (SO)-Lys [Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);

Dop 1 (SO)-Lys [Dop1(SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23);

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24);

Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pa1-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:31);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52); o

(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-sulfonilpropil-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 7, en donde:

A^1 es Tyr o Lys;

A^5 es 4Pal; y

A^9 es Phe;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto según la reivindicación 9, en donde dicho compuesto es:

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop 1 (SO)-Lys [Dop 1 (SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);

Dop 1 (SO)-Lys [Dop 1 (SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23); o

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto según la reivindicación 7, en donde:

A^1 es Tyr o está ausente;

A^5 es Phe; y

A^9 es 4FPhe;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto según la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es:

Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop 1 (SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dop1(SO)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop 1 (SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)(SEQ ID NO:20);

Dop1(SO_2)-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24); o

(D-6-metil-8β-ergolinilmetil)-sulfonilpropil-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto según la reivindicación 7, en donde:

A^1 está ausente o es Lys;

A^5 es 4Pal; y

A^9 es Tyr;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto según la reivindicación 13, en donde dicho compuesto es:

Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1[(*R*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1[(*S*)SO]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1(SO)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop 1 (SO)-Lys [Dop 1 (SO)]-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22); o

Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pa1-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto según la reivindicación 5, en donde:

Y está ausente; y

L es $-(CH_2)_n-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en donde dicho compuesto es:

(D-6-metil-8β-ergolinil)-propionil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1);

(D-6-metil-8β-ergolinil)-butanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2); o

(D-6-metil-8β-ergolinil)-pentanoil-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto según la reivindicación 6 que es Dop1-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto según la reivindicación 6 que es Dop1-Tyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Un compuesto según la reivindicación 6 que es Dop1-Lys(Dopl)-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un compuesto que comprende:

al menos una parte que se une a uno o más subtipos de receptores de dopamina; y

una de análogo de somatostatina;

en donde el compuesto es Dop1-DTyr-psi(CH_2NH)-ciclo(DLys-Arg-4Pal-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:51).

21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para suscitar un efecto agonista del receptor de dopamina o un efecto agonista del receptor de somatostatina, o ambos, en un sujeto que lo necesita, en donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto, y en donde dicha cantidad efectiva es la cantidad efectiva para suscitar un efecto agonista del receptor de dopamina o un efecto agonista del receptor de somatostatina, o ambos, en dicho sujeto.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en tratamiento de una enfermedad o afección en un sujeto, en donde dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a dicho sujeto, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de la lista que consiste en: un tumor neuroendocrino; una enfermedad vascular; una enfermedad del tejido conectivo; una enfermedad inmunológica; un trastorno del tracto gastrointestinal, páncreas, riñón o hígado; una enfermedad metabólica; una caquexia; cáncer o un tumor de pulmón, mama, próstata, hígado, tiroides o sangre; un trastorno musculoesquelético; un trastorno de pánico; y sobredosis de opioides; y en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno en dicho sujeto.

24. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 23, en donde:

(a) dicho tumor neuroendocrino se selecciona del grupo que consiste en: un tumor neuroendocrino de la hipófisis, tumor carcinoide, glucagonoma, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma medular de tiroides, VIPoma, insulinoma y un tumor neuroendocrino gastroenteropancreático funcionante o no funcionante (GEP-NET);

(b) el trastorno de dicha enfermedad vascular se selecciona del grupo que consiste en: angiogénesis inapropiada, reestenosis y retinopatía;

(c) dicha enfermedad de tejido conectivo es escleroderma;

(d) dicha enfermedad inmunológica se selecciona del grupo que consiste en: artritis reumatoide, inflamación, fibrosis, oftalmopatía de Graves y rechazo de aloinjerto;

(e) dicho trastorno del tracto gastrointestinal comprende secreción de ácido gástrico, úlceras pépticas, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), o diarrea;

(f) dicha enfermedad metabólica comprende hiperlipidemia, resistencia a insulina, Síndrome X, obesidad, diabetes, o enfermedad relacionada con la diabetes; y/o

(g) dicha caquexia es caquexia cardiaca, caquexia cancerosa, o caquexia geriátrica.

25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 24(a), en donde:

(a) dicho tumor neuroendocrino de la hipófisis se selecciona del grupo que consiste en: un tumor secretor de ACTH, un tumor secretor de hormona de crecimiento, un tumor secretor de prolactina, hiperprolactinemia, tumor secretor de hormona estimulante del tiroides (TSH), adenoma hipofisario "no funcionante" y gonadotropinoma; y/o

(b) dicho tumor carcinoide causa síndrome carcinoide.

26. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 25, en donde:

(a) la afección de dicho tumor secretor de ACTH es la enfermedad de Cushing;

(b) la afección de dicho tumor secretor de hormona de crecimiento es acromegalia; y/o

(c) la afección de dicho tumor secretor de prolactina es un prolactinoma.

27. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 24(b), en donde dicha retinopatía es:

(a) seleccionada del grupo que consiste en: retinopatía diabética, retinopatía proliferativa y degeneración macular; y/o

(b) degeneración macular que es degeneración macular relacionada con la edad.

28. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 24(e), en donde dicha EII es enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn.

29. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 24(f), en donde dicha enfermedad relacionada con diabetes comprende nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética o gastroparesia.

Figura 1

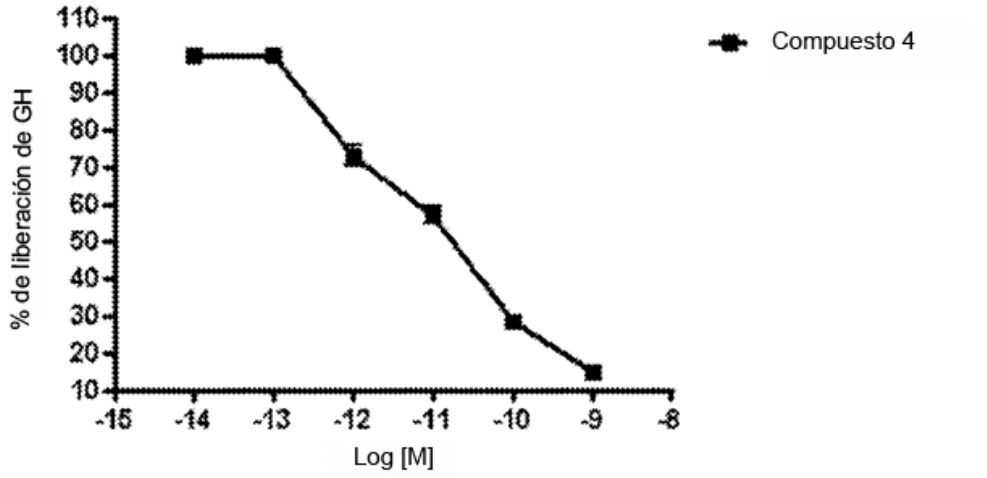

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
% de liberación de GH
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
Log [M]
Compuesto 4

Figura 2

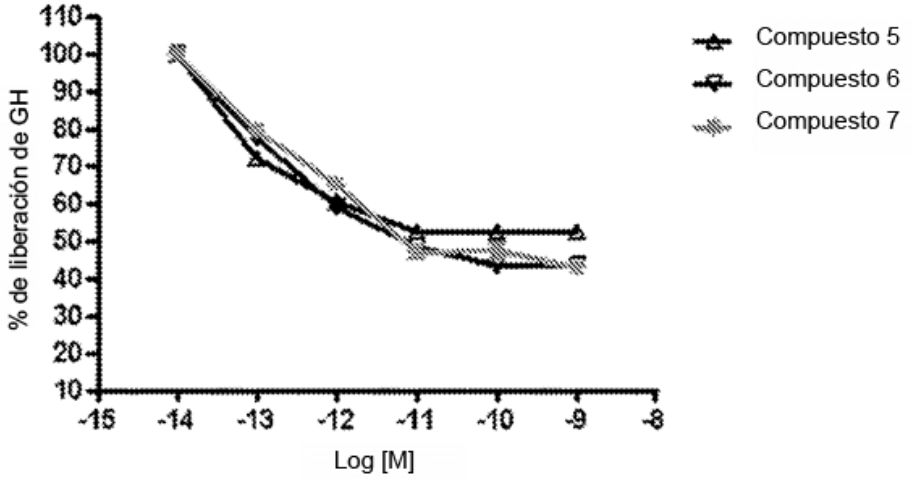

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
% de liberación de GH
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
Log [M]
Compuesto 5
Compuesto 6
Compuesto 7

Figura 3

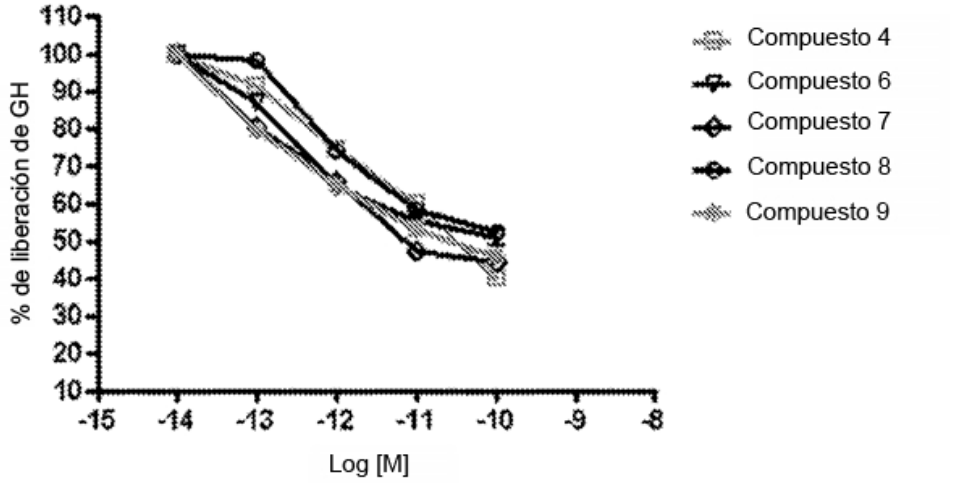

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
% de liberación de GH
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
Log [M]
Compuesto 4
Compuesto 6
Compuesto 7
Compuesto 8
Compuesto 9

Figura 4

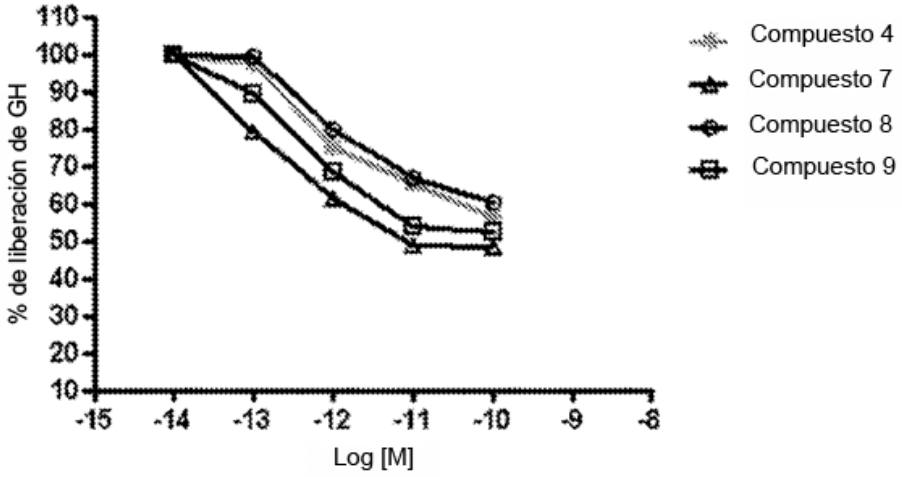
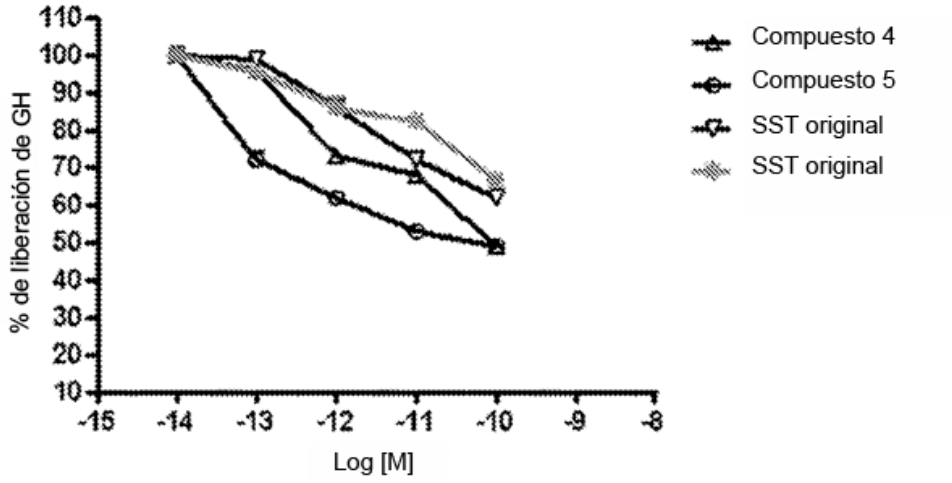

% de liberación de GH
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
Log [M]
Compuesto 4
Compuesto 7
Compuesto 8
Compuesto 9

Figura 5


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
% de liberación de GH
-15
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
Log [M]
Compuesto 4
Compuesto 5
SST original
SST original