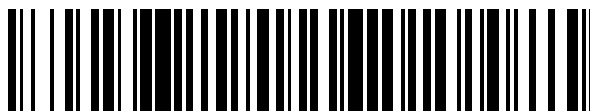


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 319**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/575** (2006.01)

**C07K 14/655** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2014 PCT/EP2014/069842**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015 WO15040089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2014 E 14766508 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3046933**

54 Título: **Análogos de cortistatina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o inmunes**

30 Prioridad:

**18.09.2013 EP 13382361**

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

**23.10.2019**

73 Titular/es:

**BCN PEPTIDES, S.A. (100.0%)  
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars  
Ctra. Comarcal 244, km 22  
08777 Sant Quintí de Mediona (Barcelona), ES**

72 Inventor/es:

**PONSATI OBIOLS, BERTA;  
FERNÁNDEZ CARNEADO, JIMENA;  
FARRERA-SINFREU, JOSEP y  
PARENTE DUEÑA, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 728 319 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 de cortistatina para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y/o inmunes

## CAMPO DE LA INVENCION

5 La invención se refiere a compuestos análogos de cortistatina y sus usos. Los compuestos de la invención son ligandos peptídicos con potencial aplicación en el diagnóstico, prevención o terapia de aquellas patologías donde se encuentran expresados receptores capaces de unirse a la cortistatina.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La cortistatina (CST) es un péptido natural endógeno de 14 aminoácidos descubierto en ratas en 1996 (CST-14) [de Lecea et al., *Nature*, 1996, 381, 242-245] y posteriormente en 1997, hallado en humanos en una forma extendida de 17 aminoácidos (CST-17) [Fukusimi et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1997, 232, 157-163]. La cortistatina existe de hecho en dos formas biológicamente activas ya que su precursor (prepro-CST) da lugar a CST-14 y CST-29 en roedores y a CST-17 y CST-29 en humanos.

15 La cortistatina presenta una alta homología respecto a otro péptido endógeno, la somatostatina (SST), que está altamente conservada y presente en mamíferos en forma de somatostatina-14 (SST-14) y somatostatina-28 (SST-28):

Secuencias de cortistatina y somatostatina H<sub>2</sub>N-Pc[CKNFFWKTFSSC]K-OH Cortistatina-14 (rata/ratón) H<sub>2</sub>N-DRMPc[CRNFFWKTFSSC]K-OH Cortistatina-17 (humana) H<sub>2</sub>N-AGc[CKNFFWKTFSTC]-OH Somatostatina-14 (humana/rata/ratón)

20 De hecho, la cortistatina interacciona con los 5 receptores de membrana acoplados a proteína G descritos para somatostatina, sstr1-sstr5 [a] Spier et al., *Brain Research Reviews* 2000, 33, 228-241; b) Patel et al., *Endocrinology* 1994, 135, 2814-2817]. Pero la cortistatina no es somatostatina [Gonzalez-Rey et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008, 286 (1-2), 135-140], y así, además de la afinidad nanomolar hacia los receptores de somatostatina, la cortistatina interacciona con el receptor de Ghrelina (GHSR). Adicionalmente, en la búsqueda de un receptor específico para cortistatina, el receptor huérfano MrgX2 fue descrito como el primer receptor humano específico para cortistatina [Robas et al., *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 44400-44404]. Posteriormente, la ausencia de este receptor en células del sistema inmune y su alta afinidad por otros neuropéptidos como proadrenomedulina, han hecho que hoy día no se considere un receptor específico de cortistatina [van Hagen et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008, 286(1-2), 141-147] y la caracterización de un receptor específico de cortistatina sigue siendo un tema sin resolver.

25

30 La actividad inmunomoduladora de cortistatina ha sido ampliamente probada en modelos experimentales de enfermedades que cursan con respuestas inflamatorias y autoinmunes como son la Endotoxemia Letal, la Enfermedad de Crohn y la Artritis Reumatoide [a] Gonzalez-Rey et al., *J. Exp. Med.* 2006, 203(3), 563-571; b) Gonzalez-Rey et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 4228-4233; c) Gonzalez-Rey et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66 (5), 582-588; d) WO 2007/082980 A1]. Dicha actividad inmunoreguladora puede correlacionarse con su expresión en linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas y células del sistema inmune [a] Dalm V.A. et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 285, E344-353; b) Dalm V.A. et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 270-276]. La expresión de cortistatina y sus receptores en el sistema inmune humano y en patologías del sistema inmune ha sido recientemente revisada [van Hagen et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008, 286(1-2), 141-147].

35

40 En los trabajos de investigación anteriormente referenciados que prueban la eficacia de la cortistatina en enfermedades con componente inflamatorio e inmune, se utilizó CST-29. CST-29 es un péptido endógeno largo, de dificultad sintética alta y por tanto de baja viabilidad industrial para su aplicación industrial en el sector farmacéutico. Su uso farmacéutico también presenta un problema adicional: su baja estabilidad en suero.

45 Otras propuestas en estudio demuestran la eficacia del péptido endógeno CST-17 combinado con el Neuropéptido El para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes [WO 2009/043523 A2], que presenta para su uso industrial la ventaja de una menor dificultad sintética. Sin embargo, sigue conservando la desventaja de tener una baja estabilidad en suero dada su estructura nativa con L-aminoácidos.

En general, los fármacos de base peptídica son ventajosos porque los péptidos son intrínsecamente no tóxicos, su eficacia a dosis bajas hace que no se les asocien efectos secundarios importantes en comparación con otros fármacos basados en moléculas pequeñas o en anticuerpos, pero deben de ser modificados para mejorar su biodisponibilidad y vida media. La incorporación de aminoácidos no naturales en la secuencia natural es una de las

- estrategias conocidas en el estado de la técnica para aumentar la estabilidad de un péptido endógeno. Por ejemplo, modificaciones de la somatostatina con aminoácidos halogenados, con p-cloro-Phe, y pentafluoro-Phe en las posiciones 6, 7 y 11, han sido descritas [WO 2007/081792 A2; Meyers C.A. et al., *Digestion* 1981, 21(1), 21-4]. Las mismas posiciones 6, 7 y 11 de la somatostatina original también han sido modificadas con mesitilalanina y mesitilglicina, dando lugar a análogos de somatostatina más estables [WO 2010/128098 A1]. Sin embargo, estas modificaciones estabilizadoras pueden comprometer la funcionalidad de la molécula original. Este es el caso de octreotide, un análogo de somatostatina en uso clínico mucho más estable que la molécula original, que mantiene la unión al receptor sstr2 pero pierde completamente su afinidad por los receptores sstr1 y sstr4 [Patel et al., *Endocrinology* 1994, 135, 2814-2817].
- El tiempo de vida media en sangre de péptidos endógenos como somatostatina y cortistatina es extremadamente corto, siendo apenas de unos minutos [Skamene et al., *Clin. Endocrinol.* 1984, 20, 555-564]. De este modo, existe la necesidad de encontrar nuevos análogos sintéticos de cortistatina para el tratamiento de aquellas patologías en las que se encuentran expresados receptores específicos de cortistatina y aquellos receptores compartidos con otras moléculas como somatostatina (sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5) y/o ghrelina (GHSR), y que además tengan una mayor estabilidad en sangre que la cortistatina.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención describe nuevos péptidos, análogos de cortistatina, con actividad antiinflamatoria y/o inmunoreguladora similar al péptido natural. Determinadas modificaciones con aminoácidos no naturales, tales como mesitilalanina y/o dihalogenofenilalaninas, junto con la incorporación de ácidos grasos o PEGilaciones, mantiene e incluso mejora la actividad antiinflamatoria y antiautoinmune de la molécula natural *in vitro* e *in vivo*. Además, la principal ventaja de los nuevos análogos de cortistatina es que los péptidos resultantes con una o varias modificaciones presentan una vida media en suero sustancialmente superior a la vida media de la molécula endógena. La síntesis de los nuevos análogos de cortistatina es económicamente viable (con secuencias preferentemente de 13 a 17 aminoácidos), un factor que garantiza su utilidad en la industria farmacéutica. Los compuestos de la presente invención son compuestos nuevos y son funcionalmente equivalentes a la cortistatina, ya que todos tienen un efecto antiinflamatorio y/o inmunoregulador similar a la cortistatina *in vitro* y/o *in vivo*.

#### Definiciones

A continuación se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención, con el fin de facilitar la comprensión de los mismos.

- El término “análogo de cortistatina” se refiere a un compuesto que interacciona con al menos uno de los receptores de cortistatina conocidos y compartidos con otras moléculas, tales como los 5 receptores de somatostatina (sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5) o el receptor de ghrelina y/o un receptor específico de cortistatina aún no identificado. Es por tanto un ligando de dichos receptores de cortistatina, pudiendo ser un equivalente funcional (o agonista) de cortistatina, con una actividad similar a la cortistatina.
- El término “equivalente funcional (o agonista)” se refiere a un compuesto que presenta afinidad por alguno de los receptores de la molécula original y que produce el mismo efecto desde un punto de vista cualitativo que el del ligando endógeno del receptor.
- El término “análogo de somatostatina” se refiere a un compuesto que interacciona con uno o más receptores de somatostatina (sstr) y es también conocido como ligando de dichos receptores. Esta definición fue introducida por Bevan et al. [en *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2005, 90, 1856-1863]. En EP 1040837 A2 también se define el término análogo de somatostatina refiriéndose a todos los derivados modificados de la somatostatina nativa que muestran una actividad relacionada con la somatostatina, como por ejemplo interaccionar con al menos uno de los receptores de somatostatina (sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 o sstr5)”

- En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos cumplen con las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* 1984, 138, 9-37 (Figura 1).

Figura 1: Aminoácidos (estereoquímica no especificada, en todos los casos puede ser L-, D- o DL-)

Ala (A): Alanina

Asn (N): Asparagina

Asp (D): Ácido aspártico

Arg (R): Arginina

Cys (C): Cisteína

Gly (G): Glicina

5 Lys (K): Lisina

Met (M): Metionina

Phe (F): Fenilalanina

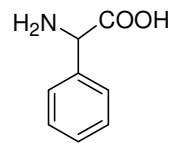
Pro (P): Prolina

Ser (S): Serina

10 Thr (T): Treonina

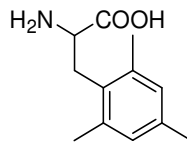
Trp (W): Triptófano

Phg: Fenilglicina

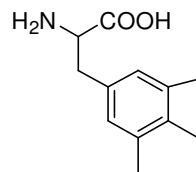


Msa: 2,4,6-trimetilfenilalanina o 3-mesitilalanina

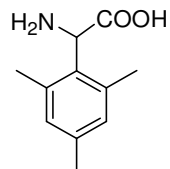
15



Tmp: 3,4,5-trimetilfenilalanina

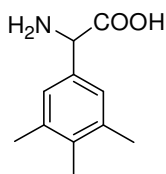


Msg: 2,4,6-trimetilfenilglicina o 2-mesitilglicina

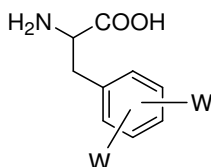


20

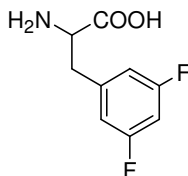
3,4,5-Trimetilfenilglicina



DiW-Phe (donde W es F, Cl, Br o I): Dihalogenofenilalanina, que es una fenilalanina en la que el grupo fenilo está sustituido con dos átomos de halógeno



5 Dfp: 3,5-Difluorofenilalanina



La abreviatura "Ac-" se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ), la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar al grupo palmitoilo ( $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$ ) y la abreviatura "Mir-" se utiliza para designar al grupo miristoilo ( $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CO-}$ ).

10 El término "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar los grupos alquilo, alqueno y alquinilo, lineales o ramificados.

15 El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

20 El término "grupo alqueno" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos vinilo ( $\text{-CH}_2\text{=CH}_2$ ), alilo ( $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ), oleilo, linoleilo y similares.

25 El término "grupo alquinilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden contener también uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

30 El término "grupo alicíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquinilo.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo,

incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

5 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

10 El término "cicloalquino" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferiblemente entre 8 y 16, más preferiblemente entre 8 y 14, aún más preferiblemente entre 8 y 12, todavía más preferiblemente 8 ó 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares. Los grupos cicloalquino pueden contener también uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares

15 El término "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, más preferiblemente entre 6 y 10, aún más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 ó 4 anillos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

20 El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, con entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.

25 El término "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos en el anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de grupos heterociclilo saturados son dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina. Ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos son piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina,

30

35 El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

40 Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en los grupos de la presente invención donde explícitamente así se indique. Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

45

### Compuestos de la invención

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto definido por la fórmula (I)

50  $R_1-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-c[Cys-AA_5-Asn-X-Y-Trp-Lys-Thr-Z-AA_6-Ser-Cys]-AA_7-R_2$

(I)

sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

AA<sub>1</sub> es Asp o un enlace

AA<sub>2</sub> es Arg o un enlace

5 AA<sub>3</sub> es Met o Ala o un enlace

AA<sub>4</sub> es Pro o Gly

AA<sub>5</sub> es Lys o Arg

AA<sub>6</sub> es Ser o Thr

AA<sub>7</sub> es Lys o un enlace

10 X, Y, Z son los aminoácidos Phe, Phg, Msa, 3,4,5-trimetilfenilalanina, Msg, 3,4,5-trimetilfenilglicina y/o una dihalogenofenilalanina, diW-Phe;

W se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

15 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, un polímero derivado de polietilenglicol, un agente quelante y R<sub>5</sub>-CO-;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido y un polímero;

20 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y con la condición de que

25 - Al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es Msa, 3,4,5-trimetilfenilalanina, Msg, 3,4,5-trimetilfenilglicina y/o una dihalogenofenilalanina, diW-Phe;  
- Si AA<sub>1</sub> y AA<sub>2</sub> son enlaces, AA<sub>3</sub> es Ala, AA<sub>4</sub> es Gly, AA<sub>5</sub> es Lys, AA<sub>6</sub> es Thr y AA<sub>7</sub> es un enlace, entonces al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es una dihalogenofenilalanina, diW-Phe.

30 En una realización preferida, al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es una dihalogenofenilalanina, diW-Phe. Preferentemente, W es flúor. Más preferentemente, la dihalogenofenilalanina es 3,5-difluorofenilalanina (Dfp).

En una realización preferida, AA<sub>4</sub> es Pro. En una realización más preferida, AA<sub>3</sub> es Met o un enlace y AA<sub>4</sub> es Pro. Preferentemente, al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es Msa y/o 3,5-difluorofenilalanina (Dfp).

35 Los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente, y pueden ser aminoácidos. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> es seleccionado del grupo que consiste en H, un polímero derivado de polietilenglicol y R<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> se

selecciona de H, acetilo, *terc*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, behenilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, hexanoilo, octanoilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo.

5 De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>1</sub> se selecciona de un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Dalton.

De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -SR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinoilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero derivado de polietilenglicol. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido, anillo de heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero derivado de polietilenglicol. Más preferiblemente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> es un agente quelante opcionalmente complejado con un elemento detectable o un elemento radioterapéutico. Se entiende por agente quelante un grupo que es capaz de formar complejos de coordinación con el elemento detectable o el elemento radioterapéutico. Preferentemente, el agente quelante es un grupo capaz de formar complejos con iones metálicos, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en DOTA, DTPA, TETA o derivados de los mismos. El agente quelante puede estar unido directamente o a través de un espaciador.

Por elemento detectable se entiende cualquier elemento radioactivo, fluorescente o de contraste positivo por imagen por resonancia magnética, preferiblemente un ion metálico, que muestra una propiedad detectable en una técnica de diagnóstico *in vivo*. Por elemento radioterapéutico se entiende cualquier elemento que emita radiación α, radiación β, o radiación γ.

En una realización específica, los compuestos de la invención se seleccionan del grupo de secuencias descritas a continuación:

Ala-Gly-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Dfp-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]

35 Ala-Gly-c[Cys-Lys-Asn-Dfp-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]

Ala-Gly-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Dfp-Thr-Ser-Cys]

Ala-Gly-c[Cys-Arg-Asn-Dfp-Phe-Trp-Lys-Thr-Dfp-Ser-Ser-Cys]

Pro-c[Cys-Lys-Asn-Msa-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-Lys

Pro-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Msa-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-Lys

40 Pro-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Dfp-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-Lys

Pro-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Msa-Thr-Ser-Cys]-Lys

Pro-c[Cys-Arg-Asn-Msa-Phe-Trp-Lys-Thr-Msa-Thr-Ser-Cys]-Lys

Pro-c[Cys-Lys-Asn-Dfp-Phe-Trp-Lys-Thr-Msa-Ser-Ser-Cys]-Lys

Pro-c[Cys-Lys-Asn-Msa-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]



Pro-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Dfp-Thr-Ser-Cys]

Met-Pro-c[Cys-Arg-Asn-Msa-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Ser-Ser-Cys]-Lys

Asp-Arg-Met-Pro-c[Cys-Arg-Asn-Msa-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-Lys

Asp-Arg-Met-Pro-c[Cys-Arg-Asn-Dfp-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-Lys

5 El experto en la materia entenderá que las secuencias de aminoácidos a las que se hace referencia en la presente invención pueden estar modificadas químicamente, por ejemplo, mediante modificaciones químicas que son fisiológicamente relevantes, tales como fosforilación, acetilación, amidación, PEGilación, *n*-octanoilación o palmitoilación, entre otras.

10 Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes. Las estructuras preferidas de los péptidos de la invención son isómeros puros, es decir, un solo enantiómero o diastereómero.

15 Por ejemplo, cuando no se indica lo contrario, se entiende que el aminoácido es L o D, o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada. Por ejemplo, el aminoácido Trp puede ser L-Trp o D-Trp.

Más preferentemente, los compuestos incluidos en la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

20 H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

25 Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Ac-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub>

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

30 H-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub>

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

35 H-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Miristoil-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

5 H-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados por esta invención. El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, diaspártato, triaspártato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19].

#### 20 Procedimiento de preparación

La síntesis de los compuestos de la presente invención, sus estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables puede realizarse según métodos convencionales, conocidos en el estado de la técnica.

En una realización de la presente invención los compuestos se sintetizan mediante métodos de síntesis de péptidos en fase sólida o síntesis en solución.

25 Los métodos de síntesis en fase sólida se encuentran descritos por ejemplo en [Stewart J.M. y Young J.D., 1984, "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M., y Bodanzsky A., 1984 "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, Berlin; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA] Los métodos de síntesis en solución y combinaciones de los métodos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática se encuentran descritos en [Kullmann W. et al., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234-8238].

En una realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se preparan mediante un método que comprende el siguiente procedimiento:

- 35 1. Síntesis en fase sólida
2. Escisión del péptido del soporte polimérico
3. Ciclación del péptido en solución
4. Eliminación de los grupos protectores

o alternativamente,

- 40 1. Síntesis en fase sólida
2. Ciclación en fase sólida
3. Escisión del péptido del soporte polimérico y eliminación simultánea de los grupos protectores, preferiblemente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal unido a un soporte polimérico; eliminación del grupo protector del extremo N-terminal; y repetición de esta secuencia tantas veces sea necesario para obtener así un péptido, preferentemente de 13 a 17 aminoácidos, seguido finalmente, por la escisión del péptido sintetizado del soporte polimérico original.

Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

5 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplado un fragmento peptídico sobre el soporte polimérico o sobre un fragmento peptídico previamente unido al soporte polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas por *Lloyd-Williams P. et al., Tetrahedron 1993, 49, 11065-11133*.

10 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal y/o escisión del péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico.

15 Opcionalmente,  $R_1$  puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del péptido de la invención con un compuesto  $R_1-Z$ , donde  $R_1$  tiene el significado descrito anteriormente y  $Z$  es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados, y donde los fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C y que están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.  $R_1$  también puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del compuesto de la invención con un grupo  $R_5COOH$  o sus ésteres, haluros de ácido o su anhídrido.

20 De forma opcional y/o adicional, los radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto  $HR_2$  donde  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  o  $-SR_3$ , con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que  $R_2$  es  $-OH$  en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, para obtener así un péptido según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C, O-C o S-C y que están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes. Alternativamente otros radicales  $R_2$  pueden incorporarse simultáneamente al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

25

30 Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos *C*-terminal y *N*-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica [*Smith M. B. y March J., 1999 "March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure", 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001*].

35 El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la materia.

40 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxycarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.

45 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHex), éster de bencilo (Bzl), éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHex, Bzl y Trt.

50 Los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el proceso sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal. Para la protección del grupo amino de la cadena lateral de lisina se emplean los protectores del grupo amino descritos anteriormente. La

cadena lateral del triptófano puede protegerse con cualquiera de los grupos protectores del grupo amino descritos anteriormente o puede utilizarse desprotegida. La cadena lateral de serina y de treonina se puede proteger con éster de *tert*-butilo (tBu). La cadena lateral de cisteína se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en tritilo y acetamidometilo. La cadena lateral de asparagina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en metoxitritilo, tritilo o xantilo o puede utilizarse desprotegida. La cadena lateral de arginina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en tosilo (Tos), 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), Alloc, nitro, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf) y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc). La cadena lateral de metionina se emplea protegida con el grupo sulfóxido o se emplea sin protección. La cadena lateral de ácido aspártico se protege con un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en Trt, Bzl, cHx, tBu y All. Los grupos protectores de aminoácidos trifuncionales preferidos de la invención son ésteres de tBu en las cadenas laterales de serina y treonina; Boc en las cadenas laterales de lisina, Trt en las cadenas laterales de cisteína; Pbf en las cadenas laterales de arginina y Fmoc o Boc como grupo protector temporal del extremo *N*-terminal.

Ejemplos de estos y grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. y Wuts P.G.M., (1999) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, los posibles soportes sólidos utilizados en el procedimiento de la invención pueden involucrar soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo, resinas *p*-metilbenzohidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. et al, *Peptides* 1981, 2, 45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K. et al. 1989 *Tetrahedron Lett.* 30:3943-3946; Barlos K. et al, 1989 *Tetrahedron Lett.* 30, 3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. et al, 1990, *J. Org. Chem.* 55, 3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H., 1987, *Tetrahedron Lett.* 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 1328-1333] y similares, que permiten la escisión del péptido semiprotectido y formación del ciclo en solución con una etapa de desprotección en solución o bien la ciclación en fase sólida y posterior desprotección y escisión simultáneas del péptido.

### 30 Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción de los mismos en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

En este sentido, otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la invención puede incluir el compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en forma sólida obtenida por liofilización o por secado por pulverización, y puede ser reconstituida en un disolvente adecuado para su administración.

La composición farmacéutica de la invención puede comprender al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El número y la naturaleza de los excipientes farmacéuticamente aceptables dependen de la forma de administración deseada. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son conocidos por el experto en la materia [Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn, M.E. (2009) "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th Edition", Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association]. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia de aminoácidos o las posibles modificaciones en los extremos *N*-terminal y/o *C*-terminal. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, dimetilsulfóxido, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

La cantidad farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la invención que debe administrarse, y su dosificación, dependerán de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o severidad del trastorno

o enfermedad a tratar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración, así como de la naturaleza específica de los compuestos a utilizar.

5 Por "cantidad farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se utilizan en la composición farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; en su forma preferida, la dosis diaria eficaz en humanos se encuentra entre 0,1 mg y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,5 y 100 mg /día y aún más preferentemente entre 1 y 10 mg/día.

La frecuencia de administración de la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo y sin sentido limitativo, mensual, quincenal, semanal, bisemanal, trisemanal o diaria.

10 Los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas farmacéuticos de liberación sostenida.

15 El término "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el péptido de la invención. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de vehiculización  
20 en los que se pueden administrar los compuestos de la invención.

El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

25 Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida incluyen, sin sentido limitativo, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden  
30 añadir para conseguir una mayor biodisponibilidad del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse por cualquier vía apropiada, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada, mediante aplicación local o sistémica, como por ejemplo y sin sentido limitativo, por vía tópica, enteral o parenteral. En el contexto de la presente invención, el término vía "tópica" incluye la vía dérmica y oftálmica, el término vía "enteral" incluye la administración en el aparato digestivo tal como la vía oral, bucal, gástrica, sublingual y rectal y el término "parenteral" se refiere a la vía nasal, auricular, oftálmica, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraoculares, intraespinales,  
40 intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección o técnica de infusión similar. También se contempla el tratamiento *in vitro*, por ejemplo, en cultivo de las células dañadas y/o células madre y el tratamiento *ex vivo*.

Más específicamente, el tratamiento, prevención y/o diagnóstico con los compuestos y composiciones de la presente invención, se realiza *in vivo* dado que la vía de administración preferente es la subcutánea.

45 En un aspecto más particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden otros agentes terapéuticos, como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes antiinflamatorios, inmunosupresores o inhibidores metabólicos o enzimáticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, tenidap, naproxeno, meloxicam, mesalazina, piroxicam, diclofenaco, indometacina y sulfasalazina, corticosteroides tales como prednisolona, hidrocortisona, beclometasona, budesonida; fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas (AISC), inhibidores de la biosíntesis de nucleótidos, tales como metotrexato y leflunomida,  
50 inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus (FK-506), inhibidores de mTOR tales como sirolimus (rapamicina) o derivados de rapamicina, agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) tales como

infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y variantes de los mismos, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la fosfolipasa tales como análogos de trifluorometilcetona, inhibidores del factor de crecimiento de células endoteliales vascular o inhibidores del receptor del factor del crecimiento, inhibidores de la angiogénesis, natalizumab (anti alfa 4-integrina), rituximab (anti-CD20), abatacept (anti-CD80 y CD86), fostamatinib (inhibidor de la tirosina quinasa de bazo SyK), tocilizumab (anti IL-6), anakinra (anti IL-1) tofacitinib (inhibidor de la quinasa Janus), 6-mercaptopurinas (6-MP), azatioprina, balsalazida, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquina, hidroxiclороquina, penicilamina, auranofina, aurotiomalato, azatioprina, colchicina, agonistas del receptor adrenérgico beta-2 tales como salbutamol, terbutalina y salmeterol, xantinas tales como teofilina y aminofilina, cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropium, oxitropium, micofenolato mofetilo, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, penicilina, inhibidores del complemento y agentes adrenérgicos.

### Usos

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en medicina.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías donde se encuentran expresados los receptores de somatostatina sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5, y/o el receptor de ghrelina y/o un receptor específico de cortistatina o combinaciones de los mismos.

20 En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades del sistema inmune, patologías inflamatorias, tumores, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, enfermedades respiratorias, infecciones, dolor, curación de heridas, regeneración tisular, trastornos sépticos y trastornos relacionados con trasplantes/injertos de órganos o tejidos.

En un aspecto particular adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en endotoxemia, shock séptico, síndrome del shock tóxico, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis crónica, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, diarrea, diarrea de grado 3-4, diarrea asociada a tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia, tratamiento sintomático de síndrome carcinoide o VIPoma, cáncer endocrino, cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, acromegalia, tratamiento sintomático de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, varices esofágicas, osteoartropatía pulmonar hipertrófica y adenoma tirotrófico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, Alzheimer, artritis, alergias, Lupus, Lupus eritematoso, trastorno linfoproliferativo, retinopatía diabética, edema macular, oftalmopatía de Graves, síndrome de Cushing, dolor neuropático, restenosis, angiogénesis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperinsulemia, hipocalcemia, enfermedad de Paget, caquexia y síndrome de Zollinger-Ellison, pioderma gangrenoso, tiropatía, diabetes mellitus de tipo 1 insulín dependiente, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, encefalomiелitis alérgica, uveoretinitis, uveítis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, enfermedad injerto contra huésped, endocarditis de Libman-Sacks, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, dermatopolimiositis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, granuloma, liquen escleroso, cirrosis biliar primaria, queratitis, glomerulonefritis, artritis reactiva, sinovialitis, síndrome de Reiter, enfermedad de Lime, artritis psoriásica, artritis inducida, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, alergias, dermatitis o eccema, psoriasis, dermatitis fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), encefalomiелitis, tiroiditis autoinmune, úlcera añosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, espondiloartropatía, vaginitis, proctitis, erupciones por fármacos, reacciones inversas de lepra, eritema nodoso leproso, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva idiopática, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, policondritis, hepatitis activa crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, liquen plano y sarcoidosis.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías donde se encuentran expresados los receptores de somatostatina sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5, y/o el receptor de ghrelina y/o un receptor específico de cortistatina o combinaciones de los mismos.

5 En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades del sistema inmune, trastornos inflamatorios, tumores, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, enfermedades respiratorias, infecciones, dolor, curación de heridas, regeneración tisular, trastornos sépticos y trastornos relacionados con trasplantes/injertos de órganos o tejidos.

10 En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en endotoxemia, shock séptico, síndrome del shock tóxico, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis crónica, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, diarrea, diarrea de grado 3-4, diarrea asociada a tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia, tratamiento sintomático de síndrome carcinoide o VIPoma, cáncer endocrino, cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, acromegalia, tratamiento sintomático de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, varices esofágicas, osteoartropatía pulmonar hipertrófica y adenoma tirotrófico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, Alzheimer, artritis, alergias, Lupus, Lupus eritematoso, trastorno linfoproliferativo, retinopatía diabética, edema macular, oftalmopatía de Graves, síndrome de Cushing, dolor neuropático, restenosis, angiogénesis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperinsulemia, hipocalcemia, enfermedad de Paget, caquexia y síndrome de Zollinger-Ellison, pioderma gangrenoso, tiropatía, diabetes mellitus de tipo 1 insulino dependiente, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, encefalomiелitis alérgica, uveoretinitis, uveítis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, enfermedad injerto contra huésped, endocarditis de Libman-Sacks, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, dermatopolimiositis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, granuloma, liquen escleroso, cirrosis biliar primaria, queratitis, glomerulonefritis, artritis reactiva, sinovialitis, síndrome de Reiter, enfermedad de Lyme, artritis psoriásica, artritis inducida, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, alergias, dermatitis o eccema, psoriasis, dermatitis fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), encefalomiелitis, tiroiditis autoinmune, úlcera añosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, espondiloartropatía, vaginitis, proctitis, erupciones por fármacos, reacciones inversas de lepra, eritema nodoso leproso, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva idiopática, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, policondritis, hepatitis activa crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, liquen plano y sarcoidosis.

35 Se describe adicionalmente un método para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías donde se encuentran expresados los receptores de somatostatina sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5, y/o el receptor de ghrelina y/o un receptor específico de cortistatina o combinaciones de los mismos, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En particular, se describe un método para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades del sistema inmune, trastornos inflamatorios, tumores, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, enfermedades respiratorias, infecciones, dolor, curación de heridas, regeneración tisular, trastornos sépticos y trastornos relacionados con trasplantes/injertos de órganos o tejidos, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 También se describe un método para el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías seleccionadas del grupo que consiste en endotoxemia, shock séptico, síndrome del shock tóxico, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis crónica, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, diarrea, diarrea de grado 3-4, diarrea asociada a tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia, tratamiento sintomático de síndrome carcinoide o VIPoma, cáncer endocrino, cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, acromegalia, tratamiento sintomático de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, varices esofágicas, osteoartropatía pulmonar hipertrófica y adenoma tirotrófico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, Alzheimer, artritis, alergias, Lupus, Lupus eritematoso, trastorno linfoproliferativo, retinopatía diabética, edema macular, oftalmopatía de Graves, síndrome de Cushing, dolor neuropático, restenosis, angiogénesis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperinsulemia, hipocalcemia, enfermedad de Paget, caquexia y síndrome de Zollinger-Ellison, pioderma gangrenoso, tiropatía, diabetes mellitus de tipo 1 insulino dependiente, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, encefalomiелitis alérgica, uveoretinitis, uveítis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, enfermedad injerto contra huésped, endocarditis de

Libman-Sacks, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, dermatopolimiositis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, granuloma, liquen escleroso, cirrosis biliar primaria, queratitis, glomerulonefritis, artritis reactiva, sinovialitis, síndrome de Reiter, enfermedad de Lyme, artritis psoriásica, artritis inducida, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, alergias, dermatitis o eccema, psoriasis, dermatitis fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), encefalomielitis, tiroiditis autoinmune, úlcera añosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, espondiloartropatía, vaginitis, proctitis, erupciones por fármacos, reacciones inversas de lepra, eritema nodoso leproso, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva idiopática, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, policondritis, hepatitis activa crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, liquen plano y sarcoidosis, que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en esta patente sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que se reivindica en la presente memoria.

### Abreviaturas

Las abreviaturas empleadas en la presente descripción tienen los siguientes significados:

Ac<sub>2</sub>O, Anhídrido acético; AcOH, Ácido acético; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; Boc, *tert*-butoxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; CST, cortistatina; DCM, Diclorometano; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; DMEM, "Dulbecco's modified Eagle's medium"; Dfp, 3,5-difluorofenilalanina; DIEA, *N,N'*-diisopropiletilamina; DIPCDI, Diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DOTA, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético; DTPA, ácido dietilentriaminopentaacético; ESI-MS, espectrometría de masas con ionización por electrospray; Fm, Fluorenilmetilo; Fmoc, 9-Fluorenilmetiloxicarbonilo; HF, Ácido fluorhídrico; HOBT, *N*-hidroxibenzotriazol; HPLC, Cromatografía Líquida de Alta Presión; IC<sub>50</sub>, mitad de la concentración inhibitoria máxima; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo; Ki, constante de inhibición de un fármaco; LPS, lipopolisacárido; M, masa molecular; Mtt, metoxitritilo; µL, microlitro; µmol, micromol; pNZ, *p*-nitrobenciloxicarbonilo; RP-HPLC, HPLC en fase inversa; SST, somatostatina; sstr, receptores de somatostatina; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo; TFA, Ácido trifluoroacético; TFE, 2,2,2-trifluoroetanol; TIS, triisopropilsilano; tr, tiempo de retención; Trt, tritilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Z, benciloxicarbonilo.

### **EJEMPLO 1: Síntesis del compuesto 1**

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys-]-L-Lys-OH

La resina se depositó en el reactor de síntesis equipado con una placa filtrante y una llave. La incorporación del residuo C-terminal se realizó sobre 0,25 g de resina 2-clorotritilo (1,6 mmol/g). El primer aminoácido Fmoc-Lys(Boc)-OH (1 eq.) se disolvió en 1,25 mL de DCM y 75 µL de DMF. Se añadió DIEA (3 eq.). Se transfirió la disolución con aminoácido y base al reactor y se agitó durante 45 minutos. A continuación, se añadieron 0,2 mL de MeOH y se dejó reaccionar durante 10 minutos. Se filtró y se descartó el filtrado. La resina se lavó con DCM y DMF. En cada lavado se filtraron y descartaron los filtrados. Para la incorporación de los aminoácidos siguientes se utilizaron 2,5 eq. de Fmoc-aminoácido, 2,5 eq. HOBT y 2,5 eq. DIPCDI. Para la reacción de acoplamiento se dejó reaccionar 40 - 60 minutos y se controló la incorporación del aminoácido con un test de ninhidrina. Si el test de ninhidrina era positivo se realizaba una etapa de reactivación durante 15 - 30 minutos con 0,83 eq. de HOBT y 0,83 eq. DIPCDI. Si el test de ninhidrina continuaba siendo positivo, se realizaba un reemplazamiento con 1,25 eq. de Fmoc-aminoácido, HOBT y DIPCDI. Si el test de ninhidrina era negativo, se continuaba la síntesis con la etapa de desprotección del grupo Fmoc mediante tratamiento con una disolución de 20% piperidina en DMF dos veces. Se lavaba 5 veces la peptidil-resina con DMF, filtrando y descartando los filtrados cada vez y se procedía a la incorporación del siguiente aminoácido. El aminoácido C-terminal se incorporó en forma de Boc-Pro-OH. Se obtuvieron 1,03 g de peptidil-resina.

Se depositaron en un reactor 1,03 g (0,3 mmol) de peptidil-resina. Se añadieron bajo agitación magnética 9,6 mL de una disolución de AcOH: TFE: DCM y se dejó reaccionar durante 2 horas. Se filtró en un reactor con placa filtrante y se recuperó el filtrado. Se lavó la resina 3 veces con 2,55 mL de la disolución AcOH: TFE: DCM y se recuperaron los filtrados.



- 5 Se preparó una disolución de 0,73 g (10 eq.) de yodo en 3,57 mL de disolución AcOH: TFE: DCM. Los filtrados recuperados en la acidólisis se transfirieron al reactor que contenía la disolución de yodo y se dejó la reacción en agitación. Se preparó una disolución de 1,52 g (22 eq.) de tiosulfato sódico en 6,12 mL de agua y se añadieron al reactor una vez completada la oxidación, y se observó una decoloración completa en 5 minutos. Se paró la agitación y se dejó decantar la mezcla hasta separación de fases. Se realizó una extracción tratando 3 veces con DCM la fase acuosa y 3 veces la fase orgánica con 5% ácido cítrico:NaCl (v:p). Las fracciones orgánicas se evaporaron y el residuo se secó al vacío. El residuo sólido se lavó con agua en una placa filtrante. Se obtuvieron 0,73 g de producto oxidado y protegido.
- 10 Se introdujeron en el reactor 6,8 mL del cóctel de reacción TFA:H<sub>2</sub>O:DCM:anisol (55:5:30:10). Sobre la disolución anterior se adicionaron 0,73 g del péptido oxidado y protegido y se dejó reaccionar durante 4 horas. Se añadió heptano (13 mL) y se agitó durante 5 minutos. Se paró la agitación y se dejó decantar. La fase acuosa se abocó sobre éter frío y se dejó reposar durante 15 - 30 minutos. La suspensión obtenida se filtró a través de una placa filtrante y se descartaron los filtrados. El residuo se lavó con éter, descartando en cada lavado los filtrados. El sólido se liofilizó obteniéndose 0,56 g de crudo.
- 15 El crudo se purificó en un sistema semipreparativo equipado con una columna NW50 rellena de sílica kromasil 10 micras. El péptido se suspendió en 0,1N AcOH y se añadió resina DOWEX acondicionada en 0,1N AcOH. El compuesto final acetato se recuperó por filtración y se caracterizó por espectrometría de masas en un equipo ESI-MS.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1777,1 g/mol, M experimental: (m/z): [M+2H]<sup>+</sup>/2=889,3, [M+3H]<sup>+</sup>/3=593,1

## 20 EJEMPLO 2: Síntesis del compuesto 2

Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

- 25 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1. Se partió de 0,25 g de resina y se utilizaron las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Pro-OH. El ácido octanoico se introdujo en la secuencia utilizando 5 eq. de ácido, 5 eq. de HOBT y 5 eq. de DIPCDI. Se obtuvieron 0,5 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1903,35 g/mol, M experimental: (m/z): [M+2H]<sup>+</sup>/2=952,4, [M+3H]<sup>+</sup>/2= 635,2

## EJEMPLO 3: Síntesis del compuesto 3

H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

- 30 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1. Se utilizaron 0,25 g de resina y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Boc-Pro-OH. Se obtuvieron 0,53 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1777,15 g/mol, M experimental: (m/z): [M+2H]<sup>+</sup>/2=889,3 [M+3H]<sup>+</sup>/2= 593,1

## EJEMPLO 4: Síntesis del compuesto 4

Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

- 35 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1. Se utilizaron 0,25 g de resina y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Pro-OH. El ácido octanoico se introdujo en la secuencia utilizando 5 eq. de ácido, 5 eq. de HOBT y 5 eq. de DIPCDI. Se obtuvieron 0,55 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1903,35 g/mol, M experimental: (m/z): [M+2H]<sup>+</sup>/2=952,4, [M+3H]<sup>+</sup>/2= 635,2

## EJEMPLO 5: Síntesis del compuesto 5

- 40 Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1. Se utilizaron 0,4 g de resina y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Pro-OH. El ácido octanoico se introdujo en la secuencia utilizando 5 eq. de ácido, 5 eq. de HOBT y 5 eq. de DIPCDI. Se obtuvieron 0,53 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1775,18 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+2H]^+/2=888,6$ ,  $[M+3H]^+/2=592,7$

## 5 EJEMPLO 6: Síntesis del compuesto 6

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH

El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1 y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Boc-Ala-OH. Se obtuvieron 0,53 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1673,9 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+H]^+=1674,8$ ;  $[M+2H]^+/2=837,9$

## 10 EJEMPLO 7: Síntesis de Ac-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub> (compuesto 7)

El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1, usando resina MBHA y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Pro-OH. La acetilación se realizó en fase sólida usando 5 eq. de anhídrido acético y 10 eq. de DIEA. Se obtuvieron 0,48 g de crudo.

15 Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1812,15 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+2H]^+/2=907,07$ ,  $[M+3H]^+/3=605,05$

## EJEMPLO 8: Síntesis de H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub> (compuesto 8)

20 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1, usando resina MBHA y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Boc-Pro-OH. Se obtuvieron 0,5 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 1798,15 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+2H]^+/2=900,1$ ,  $[M+3H]^+/3=600,3$ .

## EJEMPLO 9: Síntesis de H-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH (compuesto 9)

25 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1 y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Asp(OtBu)-OH. Tras la desprotección del Fmoc y la acidólisis final se obtuvieron 0,54 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 2207,54 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+2H]^+/2=1104,7$ ;  $[M+3H]^+/3=736,8$ .

## EJEMPLO 10: Síntesis de Miristoi-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH (compuesto 10)

30 El compuesto se preparó utilizando el método descrito en el ejemplo 1 y las mismas relaciones de equivalentes. El aminoácido N-terminal se introdujo en forma de Fmoc-Asp(OtBu)-OH. El ácido mirístico se introdujo utilizando 5 eq. de ácido, 5eq. de HOBT y 5 eq. de DIPCDI. Se obtuvieron 0,52 g de crudo.

Caracterización: ESI-MS: M teórica = 2411,5 g/mol, M experimental: (m/z):  $[M+2H]^+/2=1206,8$ ;  $[M+3H]^+/3=804,8$ .

## 35 EJEMPLO 11: Valores de unión de los nuevos análogos de cortistatina con los receptores de somatostatina (sstr1-sstr5).

40 Se emplearon células CHO-K1 que expresan de forma independiente cada uno de los cinco receptores de somatostatina (sstr1-sstr5). Se incubaron las células en tampón HEPES pH 7,4 con los nuevos análogos de cortistatina (compuestos 1-10) en un rango de concentración de 0,1 nM a 10 μM durante 2h - 4h y se utilizó <sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>-somatostatina 14 como ligando radioactivo y somatostatina-14 como ligando frío. La radioactividad obtenida en ausencia de somatostatina-14 se consideró como unión total y la obtenida en presencia de 1 μM de somatostatina-

14 se consideró como unión inespecífica. La unión específica se consideró como la diferencia entre la unión total y la unión inespecífica. En el rango de concentraciones probadas de 0,1 nM a 10 µM, los nuevos análogos de cortistatina evaluados presentaron valores de porcentaje de inhibición de la unión específica superiores al 50%. Dichos valores se correlacionaron con los valores de IC50 para los nuevos análogos de cortistatina dentro de los siguientes rangos, todos ellos en el rango nanomolar, (IC50 (sstr1) = 1 nM - 50 nM; IC50 (sstr2) = 1 nM -50 nM; IC50 (sstr3, sstr4 y sstr5) = 0,5 nM - 5 nM), rango de valores publicados para cortistatina [Spier *et al.*, *Brain Research Reviews* 2000, 33, 228-241] IC50 (sstr1) = 1-5 nM; IC50 (sstr2, sstr3, sstr5) = 0,1 nM -5 nM; IC50 (sstr4) = 0,1 nM - 20 nM). Los resultados indican que los nuevos análogos de cortistatina evaluados interaccionan con los receptores de somatostatina sstr1-sstr5 con afinidad nanomolar.

#### 10 EJEMPLO 12. Efecto de los nuevos análogos de cortistatina en la respuesta inflamatoria *in vitro*

Se cultivaron células Raw 264 en medio DMEM completo hasta alcanzar una confluencia del 80%. Las células se incubaron en ausencia o en presencia de lipopolisacárido (LPS, 1 µg/ml, from *E. coli* serotype 055:B5). Se utilizaron como referencia (basal) las células incubadas en ausencia de lipopolisacárido. Los nuevos análogos de cortistatina se añadieron a una concentración 100 nM al inicio del cultivo. A las 24 horas se recogieron los sobrenadantes y se determinaron los niveles de citoquinas y óxido nítrico. El nivel de citoquinas (TNFalfa y IL-6) se determinó mediante un ensayo ELISA. La cantidad de óxido nítrico (NO) se determinó mediante el ensayo de Griess. Se mezclaron volúmenes iguales de sobrenadantes del cultivo (90 µl) y reactivos de Griess y se midió la absorbancia a 550 nm. La cantidad de nitrito se calculó en relación a una curva standard de NaNO<sub>2</sub>. A efectos comparativos, se determinaron también los valores de cortistatina-14 (CST-14), somatostatina-14 (SOM-14) y tres análogos de somatostatina descritos en WO 2010/128098 A1:

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 11)

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 12)

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 13)

Como medida máxima de inflamación, los valores activados de TNFalfa, IL-6 y NO obtenidos fueron 5,78 ng/mL; 4,48 ng/mL y 5,23 ng/mL respectivamente. Los correspondientes valores basales en ausencia de inflamación fueron 0,48 ng/mL; 0 ng/mL y 0,44 ng/mL. Los valores de TNFalfa, IL-6 y NO obtenidos tras el tratamiento con el péptido nativo, CST-14, fueron 3,17 ng/mL; 3,78 ng/mL y 3,08 ng/mL respectivamente, todos ellos por debajo de los valores máximos de medida de inflamación, indicando una eficacia antiinflamatoria CST-14. Los valores obtenidos para SST-14 fueron 5,21 ng/mL; 4,2 ng/mL y 4,32 ng/mL, y los valores para los análogos de somatostatina estudiados (compuestos 11-13) se encontraron en los rangos 5,18-5,24 ng/mL; 4,19-4,45 ng/mL y 3,4-5,05 ng/mL respectivamente.

Los valores obtenidos tras el tratamiento con los nuevos análogos de cortistatina se encontraron en los rangos 2,51-4,9 ng/mL; 2,77-4,23 ng/mL y 3,04-4,49 ng/mL respectivamente para TNFalfa, IL-6 y NO, demostrando la eficacia de dichos tratamientos en la reducción de la inflamación *in vitro*, mayor que la de los análogos de somatostatina ensayados (compuestos 11-13).

Los datos obtenidos para CST-14 y SST-14 indican que ambas moléculas y sus análogos son eficaces en la reducción de la inflamación *in vitro*.

#### EJEMPLO 13. Efecto de los nuevos análogos de cortistatina en la respuesta inmune *in vitro*.

Se obtuvieron esplenocitos de ratones C57Bl/6 machos de 8 semanas de vida mediante disociación celular mecánica, filtración mediante un filtro de nylon y lisado de glóbulos rojos. Los esplenocitos se incubaron en medio DMEM completo hasta una densidad de 10<sup>6</sup> células/ml. Las células no adherentes (formadas en un 80% por células T) se utilizaron para determinación de citoquinas y ensayos de proliferación. Las células T se cultivaron en medio DMEM completo y se estimularon con anticuerpos anti-CD3 (2 µg/ml) en presencia de diferentes análogos de cortistatina a una concentración de 100 nM. Después de 48 horas, se aislaron los sobrenadantes del cultivo y se determinaron los niveles de citoquinas (IFN $\gamma$  y IL-2) mediante un ensayo ELISA. Para determinar el efecto de los diferentes análogos de cortistatina en la proliferación, las células se cultivaron durante 72 horas, se les añadió 0.5 µCi (0.0185 MBq)/pocillo de [<sup>3</sup>H]-timidina durante las 8 últimas horas de cultivo, se recogieron las membranas y se cuantificó la [<sup>3</sup>H]-timidina incorporada mediante un contador de centelleo.

A efectos comparativos, se determinaron también los valores de cortistatina-14 (CST-14), somatostatina-14 (SOM-14) y tres análogos de somatostatina descritos en WO 2010/128098 A1:

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 11)

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 12)

H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH (compuesto 13)

- 5 Como medida máxima de respuesta inmune, los valores activados de proliferación, INF $\gamma$  e IL-2 obtenidos fueron 9843; 2,52 ng/mL y 3,22 ng/mL respectivamente. Los correspondientes valores basales en ausencia de activación de una respuesta inmune fueron 640; 0 ng/mL y 0,23 ng/mL. Los valores de proliferación, INF $\gamma$  e IL-2 obtenidos tras el tratamiento con el péptido nativo, CST-14, fueron 5500; 1,13 ng/mL y 1,52 ng/mL respectivamente, todos ellos por debajo de los valores máximos de respuesta inmune, indicando una eficacia moduladora de la respuesta inmune por parte de CST-14. Los valores obtenidos para SST-14 fueron 9936; 2,31 ng/mL y 3,14 ng/mL, y los valores para los análogos de somatostatina estudiados (compuestos 11-13) se encontraron en los rangos 10216-10466; 2,51-2,3 ng/mL y 3,23-3,37 ng/mL respectivamente.

Los valores obtenidos tras el tratamiento con los nuevos análogos de cortistatina se encontraron en los rangos 5863-9316; 1,33-2,56 ng/mL y 1,8-3,23 ng/mL respectivamente para proliferación, INF $\gamma$  e IL-2, demostrando la eficacia de dichos tratamientos en la reducción de la respuesta inmune *in vitro*.

- 15 El tratamiento de los esplenocitos activados con los nuevos análogos de cortistatina disminuyó los niveles de proliferación, INF $\gamma$  y/o IL-2, indicando eficacia en la modulación de la sobreactivación de respuesta inmune

Los datos comparativos obtenidos para CST-14 y sus nuevos análogos y SST-14 y sus análogos indican que CST-14 y análogos tiene un efecto superior en la reducción de la respuesta inmune *in vitro*.

**EJEMPLO 14: Estabilidad en suero de los nuevos análogos de cortistatina.**

- 20 Los nuevos compuestos se incubaron con suero humano al 90% a 37°C. Se extrajeron alícuotas a distintos tiempos de incubación. Se añadió metanol para precipitar las proteínas del suero, se centrifugó y el sobrenadante se analizó cromatográficamente mediante RP-HPLC (Gradiente: 20-80% B en 30 min, B= 0,07%TFA en acetonitrilo). Se analizó la desaparición del producto inicial utilizando el área correspondiente al producto inicial y se calculó el tiempo de vida media.

- 25 Los nuevos compuestos tienen un tiempo de vida media superior al de cortistatina. En estas condiciones experimentales, el tiempo de vida media en suero de la cortistatina fue de 2 minutos. Los compuestos 4, 6, y 5 tienen un tiempo de vida media de 21 minutos, 3,8 horas y 35 horas respectivamente. Para CST-14, el metabolito principal es el compuesto 14. El metabolito principal del compuesto 4 es el compuesto 5. En ambos casos el péptido inicial pierde la Lys en C-terminal dando lugar a un metabolito con estabilidad de horas.

- 30 H-Pro-c[Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Ser-Ser-Cys]-OH (compuesto 14)

**EJEMPLO 15: Eficacia de los compuestos 4, 5 y 6 en un modelo de Artritis Inducida por Colágeno (AIC) en ratón.**

- 35 Se inyectó colágeno de pollo tipo II en adyuvante de Freud completo y *M. tuberculosis* a ratones DBA/1 en los días 0 y 21. Entre los días 25 y 29 los ratones fueron tratados subcutáneamente con salino (control) o con 0,4 mg/kg de los compuestos 4, 5 ó 6 una vez al día. Como tratamiento de referencia se utilizó un anticuerpo anti-TNF $\alpha$  que se inyectó por vía intravenosa los días 25 y 32. El grado clínico de artritis se analizó diariamente utilizándose una numeración del 0 al 10 según gravedad del daño. La inflamación de las patas se evaluó midiendo su grosor con un calibrador a lo largo del estudio cada 5 días (días 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50).

- 40 El tratamiento de los ratones con AIC con los compuestos 4, 5 y 6 muestra una mejora sustancial en la reducción del grado clínico de artritis y en la disminución de la inflamación de las patas, indicando su eficacia en este modelo experimental de una enfermedad con respuestas inflamatoria e inmune. El grado clínico de artritis (0-10) de los ratones enfermos tratados con salino (control) llegó a alcanzar un valor máximo de 8,5 a los 21 días después de la segunda inyección de colágeno. En el mismo período, el tratamiento de los ratones con AIC con los compuestos de la presente invención (compuestos 4-6) redujo el grado de artritis a valores dentro de un rango de 3 a 5,6. Cabe destacar que estos valores están dentro del rango que incluye el valor de grado de artritis obtenido para los ratones AIC tratados con un control positivo anti-TNF $\alpha$  (4,9) equivalente a tratamientos en uso clínico en artritis reumatoide.

El día 50 del estudio, el grosor de las patas en los ratones AIC enfermos alcanzó un valor de 2,83 mm. El control anti-TNF $\alpha$  redujo la inflamación de la pata a un valor de 2,5 mm. Los compuestos 4-6 también redujeron los valores de inflamación a entre 2,3-2,5 mm.

#### **EJEMPLO 16: Eficacia de los compuestos 4, 5 y 6 en un modelo experimental de enfermedad de Crohn.**

5 Se utilizaron ratones macho BALB/c de 6-8 semanas. Para inducirles colitis se les administró intrarrectalmente ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS) en 50% de etanol. Los ratones control recibieron 50% etanol. Los ratones fueron tratados por vía subcutánea con vehículo (PBS) o con diferentes análogos de cortistatina (0,4 mg/Kg) los días 3, 4 y 5, cuando la enfermedad ya estaba establecida.

10 Los animales fueron observados diariamente y se monitorizó la aparición de diarrea (grado de colitis) utilizando una escala de 0 a 4, la pérdida de peso y la supervivencia. Además, en la necropsia, el día 10, los colon fueron evaluados y clasificados según el daño macroscópico utilizando una escala de 0 a 10 basada en criterios que reflejaban inflamación, hiperemia, hinchazón del colon, y extensión de la ulceración por dos investigadores independientes en forma ciega. La clasificación del grado de colitis, según consistencia de heces y sangrado rectal, fue también realizada por dos observadores independientes: 0= apariencia normal de las heces, 1= disminución ligera de la consistencia de las heces, 2= disminución moderada de la consistencia de las heces; 3= disminución moderada de la consistencia de las heces y presencia de sangre en las heces, 4= diarrea acuosa intensa y moderado/severo sangrado en las heces. El peso de los ratones con colitis inducida por tratamiento con TNBS en 50% etanol fue disminuyendo desde el día 1 (22 g) hasta el día 10 (17 g). El peso de los ratones sanos control tratados únicamente con 50% etanol fue aumentando desde el día 1 (22 g) al día 10 (25 g). El tratamiento de los ratones enfermos con el control positivo anti-TNF $\alpha$  suavizó la pérdida de peso desde el día 1 (21 g) al día 10 (19 g); lo mismo ocurrió con el tratamiento con los compuestos análogos de cortistatina 4-6, en los que el peso a día 10 se encontró entre 19 y 20 g, valores significativamente superiores al valor de peso obtenido para los ratones enfermos (17 g).

25 El grado de colitis (0-4) evaluado *in vivo* el día 6 del estudio mostró un valor basal de 0,25 para los ratones sanos control tratados con 50% etanol y un valor máximo de 3,6 para los ratones enfermos tratados con TNBS en 50% etanol. Los distintos tratamientos con análogos de cortistatina resultaron en valores de grado de colitis entre 1,4 y 2,1, similares al del grupo control positivo tratado con anti-TNF  $\alpha$  (2,1), indicando la eficacia de dichos tratamientos.

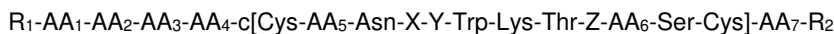
30 El grado de daño macroscópico en el colon (0-10) fue analizado en la necropsia. Se obtuvo un valor basal de 0,2 para los ratones sanos control tratados con 50% etanol y un valor máximo de 7,5 para los ratones enfermos tratados con TNBS en 50% etanol. Los distintos tratamientos con los análogos de cortistatina mostraron valores del grado de daño de entre 1,9 y 2,8. El tratamiento con el compuesto anti-TNF $\alpha$  dio un valor de 2,5, en el mismo rango que los compuestos de la presente invención.

#### **EJEMPLO 17: Eficacia de los compuestos 4, 5 y 6 en un modelo experimental de Colitis Ulcerosa.**

35 Se utilizaron ratones macho C57Bl/6 de 7-8 semanas. Para inducirles colitis aguda se les suministró agua de bebida a voluntad con 5% de dextrano sulfato de sodio (DSS) desde el día 0 al día 7 del estudio. A los animales del grupo control se les suministró agua normal. Los ratones fueron tratados por vía subcutánea con tampón (PBS) o con los diferentes análogos de cortistatina (0,4 mg/Kg) los días 1, 2 y 3 del estudio. Se utilizó CST como producto de referencia. La severidad de la colitis fue evaluada diariamente utilizándose una escala de valores de 0 a 4 indicativos del índice de actividad clínica de la enfermedad considerando la consistencia de las heces, presencia de sangre en las heces y pérdida de peso. Los ratones fueron sacrificados el día 8 del estudio y tras la necropsia se determinó el grado de daño macroscópico en el colon utilizándose una escala de 0 a 8. La administración oral de 5% DSS resultó en un incremento significativo del índice de actividad de la enfermedad (0-4), pasando de un valor basal de 0 a un valor de 3,7 en el grupo enfermo. Los ratones enfermos tratados con CST y análogos de cortistatina obtuvieron valores de índice de actividad clínica significativamente inferiores y similares entre ellos, en el rango 1-1,5. Además, el tratamiento con los nuevos análogos de cortistatina entre los días 1 y 3 del estudio aumentó significativamente la supervivencia de los animales enfermos del 50% al 100%. A nivel macroscópico, el grado de colitis de los ratones enfermos fue de 6,6; el de los ratones enfermos tratados con CST fue de 0,87 y el de los ratones enfermos tratados con los nuevos análogos de cortistatina fue de 0,74 -1,5. El peso medio de los colon de los ratones enfermos fue de 763 mg, el peso medio de los colon de los ratones enfermos tratados con CST fue de 621 mg y el peso medio de los colon de los ratones enfermos tratados con los nuevos análogos de cortistatina osciló entre 614-621 mg, indicativo de una reducción de la inflamación del colon. Todos estos resultados demuestran la eficacia, en este modelo experimental de colitis, de los nuevos análogos de cortistatina.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto análogo de cortistatina de fórmula general (I),



(I)

- 5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

AA<sub>1</sub> es Asp o enlace

AA<sub>2</sub> es Arg o enlace

AA<sub>3</sub> es Met o Ala o enlace

AA<sub>4</sub> es Pro o Gly

- 10 AA<sub>5</sub> es Lys o Arg

AA<sub>6</sub> es Ser o Thr

AA<sub>7</sub> es Lys o enlace

X, Y, Z son los aminoácidos Phe, Phg, Msa, 3,4,5-trimetilfenilalanina, Msg, 3,4,5-trimetilfenilglicina y/o una dihalogenofenilalanina, diW-Phe;

- 15 W se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, un polímero derivado de polietilenglicol, un agente quelante y R<sub>5</sub>-CO-;

- 20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido y un polímero;

- 25 R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y con la condición de que:

- Al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es Msa, 3,4,5-trimetilfenilalanina, Msg, 3,4,5-trimetilfenilglicina y/o una dihalogenofenilalanina, diW-Phe;

- 30 - Si AA<sub>1</sub> y AA<sub>2</sub> son enlaces, AA<sub>3</sub> es Ala, AA<sub>4</sub> es Gly, AA<sub>5</sub> es Lys, AA<sub>6</sub> es Thr y AA<sub>7</sub> es un enlace, entonces al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es una dihalogenofenilalanina, diW-Phe.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde AA<sub>3</sub> es Met o un enlace y AA<sub>4</sub> es Pro.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde al menos uno de los aminoácidos X, Y o Z es una dihalogenofenilalanina, diW-Phe.

- 35 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde al menos uno de los aminoácidos X, Y ó Z es 3,5-difluorofenilalanina (Dfp).

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono.
6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sub>1</sub> se selecciona de H, un polímero derivado de polietilenglicol con peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *terc*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, behenilo, oleoilo y linoleoilo.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, anillo de heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero derivado de polietilenglicol.
8. El compuesto según la reivindicación 7, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo.
9. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- 25 H-L-Ala-Gly-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-OH
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Msa-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- 30 Ac-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Dfp-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub>
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Msa-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-NH<sub>2</sub>
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- 35 Octanoil-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- H-L-Pro-c[L-Cys-L-Lys-L-Asn-L-Phe-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Dfp-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-OH
- H-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Ser-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

H-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

Miristoil-L-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Msa-L-Phe-L-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

5 H-Asp-L-Arg-L-Met-L-Pro-c[L-Cys-L-Arg-L-Asn-L-Dfp-L-Phe-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Phe-L-Thr-L-Ser-L-Cys]-L-Lys-OH

10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se realiza utilizando síntesis en fase sólida o síntesis en solución.

10 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, que se administra por vía tópica, enteral o parenteral.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en medicina.

15 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de aquellas condiciones, trastornos y/o patologías donde se encuentran expresados los receptores de somatostatina sstr1, sstr2, sstr3, sstr4 y/o sstr5, y/o el receptor de ghrelina y/o un receptor específico de cortistatina o combinaciones de los mismos.

20 15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, donde las condiciones, trastornos y/o patologías se seleccionan del grupo que consiste en enfermedades del sistema inmune, trastornos inflamatorios, tumores, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades oculares, enfermedades respiratorias, infecciones, dolor, curación de heridas, regeneración tisular, trastornos sépticos y trastornos relacionados con trasplantes/injertos de órganos o tejidos, endotoxemia, shock séptico, síndrome del shock tóxico, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis crónica, colitis ulcerosa, gastritis autoinmune, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, diarrea, diarrea de grado 3-4, diarrea asociada a tratamientos de radioterapia y/o quimioterapia, tratamiento sintomático de síndrome carcinoide o VIPoma, cáncer endocrino, cáncer de páncreas, pancreatitis crónica, acromegalia, tratamiento sintomático de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, varices esofágicas, osteoartropatía pulmonar hipertrófica y adenoma tirotrófico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, Alzheimer, artritis, alergias, Lupus, Lupus eritematoso, trastorno linfoproliferativo, retinopatía diabética, edema macular, oftalmopatía de Graves, síndrome de Cushing, dolor neuropático, restenosis, angiogénesis, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hiperinsulemia, hipercalcemia, enfermedad de Paget, caquexia y síndrome de Zollinger-Ellison, pioderma gangrenoso, tiropatía, diabetes mellitus de tipo 1 insulinodependiente, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, hepatitis autoinmune, encefalomiелitis alérgica, uveoretinitis, uveítis, rechazo de trasplantes, rechazo de injertos, enfermedad injerto contra huésped, endocarditis de Libman-Sacks, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerodermia, dermatopolimiositis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, granuloma, liquen escleroso, cirrosis biliar primaria, queratitis, glomerulonefritis, artritis reactiva, sinovialitis, síndrome de Reiter, enfermedad de Lime, artritis psoriásica, artritis inducida, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, vasculitis, alergias, dermatitis o eccema, psoriasis, dermatitis fibrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), encefalomiелitis, tiroiditis autoinmune, úlcera añosa, iritis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, espondiloartropatía, vaginitis, proctitis, erupciones por fármacos, reacciones inversas de lepra, eritema nodoso leproso, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva idiopática, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos, trombocitopenia idiopática, policondritis, hepatitis activa crónica, síndrome de Stevens-Johnson, esprúe idiopático, liquen plano y sarcoidosis.