

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 854 353**

51 Int. Cl.:

A61K 38/03 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

C07K 14/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2015** **PCT/IB2015/000553**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015** **WO15162485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2015** **E 15734720 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020** **EP 3134105**

54 Título: **Análogos péptidicos con sonda(s) aminoacídicas ramificadas**

30 Prioridad:

22.04.2014 US 201461982709 P

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

21.09.2021

73 Titular/es:

TXP PHARMA GMBH (100.0%)
Zugerstrasse 32
6340 Baar, CH

72 Inventor/es:

BOESEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 854 353 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 péptidicos con sonda(s) aminoacídicas ramificadas

5 Campo técnico

La presente descripción se refiere a sondas aminoacídicas ramificadas que se añaden a péptidos naturales, o variantes de dichos péptidos, para producir análogos peptídicos o conjugados que comprenden un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas.

10

Antecedentes

Las proteínas y los péptidos se emplean ampliamente con fines terapéuticos, ya sea en sus formas naturales, variantes o análogos de las mismas. Los tratamientos con proteínas tienden a ser específicos para sus dianas, lo que conduce a potencialmente menos efectos secundarios, pero a menudo con biodisponibilidad inferior, permeabilidad de la membrana más deficiente e inestabilidad metabólica, en comparación con las moléculas pequeñas. Los fármacos a base de proteínas se denominan generalmente "productos biológicos" e incluyen moléculas tales como la insulina, los factores de crecimiento y los anticuerpos genomanipulados.

15

20 Las moléculas proteínicas requieren típicamente inyección; sin embargo, los productos biológicos han sido una clase de tratamientos extremadamente satisfactorios que incluyen anticuerpos para el tratamiento de la artritis y diversos cánceres, proteínas solubles para la diabetes, mielosupresión y anemia renal; así como péptidos inyectables cortos para la esclerosis múltiple, los cánceres, la endometriosis y los fibroides y la acromegalia.

25 Los péptidos representan una clase de moléculas que tienen la especificidad y potencia de los productos biológicos de proteínas más grandes, pero son de tamaño inferior y más accesibles y económicos de fabricar usando procedimientos químicos, combinando potencialmente, por tanto, algunas de las ventajas de las proteínas con las de las moléculas pequeñas.

30 Los compuestos de proteínas y péptidos se pueden modificar de diversas maneras con el fin de mejorar una o más características del compuesto, o abordar uno o más posibles inconvenientes del compuesto. Por ejemplo, se puede añadir una secuencia peptídica estabilizadora al extremo amino y/o carboxilo de péptidos farmacológicamente activos haciéndolos potencialmente menos susceptibles a la degradación (WO 99/46283). Además, una sonda aminoacídica lineal de 6 aminoácidos seleccionados de entre Lys o Glu añadida al extremo amino de la α -MSH aumenta
35 potencialmente la eficacia en comparación con el péptido natural (WO 07/22774). Los conjugados péptido-fármaco conocidos incluyen además la adición de péptidos policationicos PPC (péptidos de penetración celular) para mejorar el transporte a través de la bicapa lipídica celular.

El documento EP 2722340 describe análogos de alfa- y gamma-MSH modificados fijando una sonda aminoacídica
40 ramificada aminoterminal de 2-9 aminoácidos ramificados, preferiblemente lisina.

Resumen

La presente descripción proporciona análogos peptídicos que comprenden un péptido o una proteína, natural o de
45 origen natural, o variantes biológicamente activas de los mismos, y una o más sondas aminoacídicas ramificadas (abreviadas SAR en esta solicitud). La modificación de péptidos mediante adición de una o más sondas aminoacídicas ramificadas no se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones de la presente descripción, los análogos peptídicos proporcionados en esta solicitud tienen
50 una o más propiedades mejoradas en comparación con el péptido natural. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la presente descripción, la adición de una o más sondas aminoacídicas ramificadas a un péptido mejora potencialmente una o más características del péptido, tal como

- mejora o aumenta un efecto inherente del péptido (lo que incluye, por ejemplo, aumentar la actividad, afinidad y/o
55 eficacia de un péptido farmacológicamente activo; unión mejorada a, y/o activación de, uno o más receptores relevantes);
- altera un efecto inherente del péptido (lo que incluye, por ejemplo, un perfil de unión al receptor alterado), o
- mejora o altera un efecto externo del péptido (lo que incluye, por ejemplo, estabilidad aumentada, degradación reducida, configuración alterada y/o solubilidad alterada).

60

Por tanto, la presente descripción se refiere a un análogo peptídico que comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas, donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido, estando opcionalmente dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido enlazado covalentemente a un segundo
65 residuo de aminoalquil aminoácido, o a un segundo y un tercer residuo de aminoalquil aminoácido, para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de aminoalquil aminoácido,

donde la una o más cadenas laterales de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican, cada una, fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q-AAA ; $(aa_3)_p-AAA_q$; $AAA_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-AAA]_p$ y $[AAA-(aa_3)]_p$;

donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido están opcionalmente acetilados,

donde dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido,

con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos.

La presente descripción también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos peptídicos de la presente descripción, así como los análogos de la presente descripción para uso como un medicamento.

Descripción de los dibujos

Figura 1: representación esquemática de la sonda aminoacídica ramificada Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-, que muestra que el primer residuo de aminoalquil aminoácido es un residuo de lisina (Lys₁) fijado al extremo amino de una secuencia peptídica mediante un enlace peptídico regular, estando dicha primera lisina acetilada (COCH₃) y siendo dicha primera lisina modificada fijando al grupo amino ε de dicho primer residuo de lisina dos residuos lisina adicionales donde uno también está acetilado (el más externo).

Descripción detallada

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.

Análogos peptídicos

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar análogos peptídicos modificados mediante adición de una o más sondas aminoacídicas ramificadas. Los análogos peptídicos pueden comprender cualquier péptido, polipéptido o proteína, natural o de origen natural, o variantes o fragmentos biológicamente activos de los mismos, que se modifican mediante adición de una o más sondas aminoacídicas ramificadas (abreviadas SAR en esta solicitud). Por tanto, en una realización de la presente descripción, los análogos peptídicos son conjugados que comprenden una secuencia peptídica y una o más sondas aminoacídicas ramificadas.

Los términos “análogo peptídico” y “análogo proteico” se pueden usar indistintamente en esta solicitud. Los términos “péptido” y “proteína” se pueden usar indistintamente en esta solicitud. Los términos “péptido” y “secuencia peptídica” se pueden usar indistintamente en esta solicitud. Los términos “secuencia peptídica” y “secuencia aminoacídica” se pueden usar indistintamente en esta solicitud.

En algunas realizaciones de la presente descripción, los análogos peptídicos proporcionados en esta solicitud tienen ciertas propiedades mejoradas, por ejemplo, en lo que respecta a la afinidad de unión y/o activación de uno o más receptores. Además, en otra realización de la presente descripción, los análogos peptídicos proporcionados en esta solicitud son más estables, tal como menos susceptibles a las proteasas.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar un análogo peptídico que comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas,

donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido, estando opcionalmente dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido enlazado covalentemente a un segundo residuo de aminoalquil aminoácido, o a un segundo y un tercer residuo de aminoalquil aminoácido, para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de aminoalquil aminoácido,

donde la una o más cadenas laterales de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican, cada una, fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q-AAA ; $(aa_3)_p-AAA_q$; $AAA_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-AAA]_p$ y $[AAA-(aa_3)]_p$;

donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido están opcionalmente acetilados,

donde dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente a el extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido, con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos.

Según la descripción, en una realización de la presente descripción, un residuo de aminoalquil aminoácido que está

enlazado covalentemente a residuos de aminoalquil aminoácido adicionales y/o un péptido significa que está presente un enlace peptídico. En una realización de la presente descripción, enlazado covalentemente significa enlazado covalentemente mediante uno o más enlaces peptídicos. En una realización de la presente descripción, enlazado covalentemente implica que están presentes uno o más enlaces peptídicos.

5

Un enlace peptídico (enlace amida) es un enlace químico covalente formado entre dos moléculas cuando el grupo carboxilo de una molécula reacciona con el grupo amino de la otra molécula, lo que provoca la liberación de una molécula de H₂O. El proceso se produce normalmente entre aminoácidos.

- 10 Los residuos de aminoalquil aminoácido (o AAA) según la descripción pueden ser, cada uno, iguales (idénticos) o diferentes (no idénticos).

Sonda aminoacídica ramificada

15 Residuo de aminoalquil aminoácido

Según la presente descripción, un "residuo de aminoalquil aminoácido" (o AAA) es un aminoácido que tiene los grupos funcionales amina (-NH₂) y ácido carboxílico (-COOH) convencionales y una cadena lateral fijada al primer átomo de carbono (alfa), donde la cadena lateral comprende un grupo alquilo (-C_nH_{2n+1}) y un grupo amino (NH₂); en una

- 20 realización de la presente descripción, la cadena lateral comprende un grupo aminoalquilo (-C_nH_{2n}NH₂).

Por tanto, un residuo de aminoalquil aminoácido (o AAA) es un aminoácido con una cadena lateral que comprende, o que consiste en, un grupo aminoalquilo (-C_nH_{2n}NH₂), en una realización de la presente descripción simbolizado un grupo aminoalquilo de la cadena lateral.

25

En una realización de la presente descripción, el grupo alquilo de la cadena lateral se deriva del grupo que consiste en metilo (CH₃-), etilo (C₂H₅-), propilo (C₃H₇-), butilo (C₄H₉-), pentilo (C₅H₁₁-), hexilo (C₆H₁₃-), heptilo (C₇H₁₅-), octilo (C₈H₁₇-), nonilo (C₉H₁₉-), decilo (C₁₀H₂₁-), undecilo (C₁₁H₂₃-) y dodecilo (C₁₂H₂₅-).

- 30 En una realización de la presente descripción, el grupo amino de la cadena lateral (NH₂) de dicho residuo de aminoalquil aminoácido es la amina de metilamina, la amina de etilamina, la amina de propilamina, la amina de *n*-butilamina, la amina de pentilamina, la amina de *n*-hexilamina, la amina de heptilamina, la amina de octilamina, la amina de nonilamina, la amina de decilamina, la amina de undecilamina o la amina de dodecilamina.

- 35 En una realización, el grupo aminoalquilo de la cadena lateral según la presente descripción se selecciona del grupo que consiste en metilamina (-CH₂NH₂), etilamina (-C₂H₄NH₂), propilamina (-C₃H₆NH₂), *n*-butilamina (-C₄H₈NH₂), pentilamina (-C₅H₁₀NH₂), *n*-hexilamina (-C₆H₁₂NH₂), heptilamina (-C₇H₁₄NH₂), octilamina (-C₈H₁₆NH₂), nonilamina (-C₉H₁₈NH₂), decilamina (-C₁₀H₂₀NH₂), undecilamina (-C₁₁H₂₂NH₂) y dodecilamina (-C₁₂H₂₄NH₂).

- 40 En una realización de la presente descripción, el grupo amino de la cadena lateral (NH₂) de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifica, cada uno, fijando una molécula al mismo.

En una realización de la presente descripción, el grupo amino de la cadena lateral de dicho residuo de aminoalquil aminoácido se selecciona del grupo que consiste en

- 45 el grupo amino β (beta) (1 metileno en la cadena lateral; metilamina);
 el grupo amino γ (gamma) (2 metilenos en la cadena lateral, etilamina);
 el grupo amino δ (delta) (3 metilenos en la cadena lateral, propilamina); = ornitina
 el grupo amino ε (épsilon) (4 metilenos en la cadena lateral; *n*-butilamina); = lisina
 el grupo amino ζ (zeta) (5 metilenos en la cadena lateral; pentilamina);
 50 el grupo amino η (eta) (6 metilenos en la cadena lateral; *n*-hexilamina);
 el grupo amino θ (theta) (7 metilenos en la cadena lateral; heptilamina);
 el grupo amino ι (iota) (8 metilenos en la cadena lateral; octilamina);
 el grupo amino κ (kappa) (9 metilenos en la cadena lateral; nonilamina);
 el grupo amino λ (lambda) (10 metilenos en la cadena lateral; decilamina);
 55 el grupo amino μ (mu) (11 metilenos en la cadena lateral; undecilamina); y
 el grupo amino ν (nu) (12 metilenos en la cadena lateral; dodecilamina).

Por ejemplo, el grupo amino ε está fijado al quinto carbono empezando desde (incluido) el carbono α, este carbono α está fijado al grupo carboxilo (C=OOH).

60

Un residuo de aminoalquil aminoácido donde la cadena lateral es *n*-butilamina y el grupo amino de la cadena lateral es el grupo amino ε (épsilon) es la lisina (Lys, K).

Asimismo, el grupo amino δ está fijado al cuarto carbono empezando desde el carbono α.

65

Un residuo de aminoalquil aminoácido donde la cadena lateral es propilamina y el grupo amino de la cadena lateral es

el grupo amino δ (delta) es la ornitina (Orn).

La ornitina se forma en las células por desguanidación de la arginina. Aunque no se usa en la proteinogénesis in vivo, participa en varias rutas enzimáticas y parece desempeñar una función en el equilibrio de nitrógeno in vivo, ya que se puede guanidar enzimáticamente para formar arginina.

Cualquier aminoácido según la presente descripción puede estar en la configuración L o D. Si no se especifica nada, se entiende preferiblemente la referencia a la forma isomérica L.

10 De aquí se deduce que, en una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción están individualmente en la configuración L o D. En una realización de la presente descripción, los residuos de aminoalquil aminoácido están en la configuración L.

En una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción se seleccionan individualmente del grupo que consiste en lisina y ornitina.

En una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción se seleccionan individualmente del grupo que consiste en L-lisina, D-lisina, L-ornitina y D-ornitina.

20 En una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción se seleccionan del grupo que consiste en L-lisina y L-ornitina.

En una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción se seleccionan del grupo que consiste en L-lisina y D-lisina.

25 En una realización, los residuos de aminoalquil aminoácido de la presente descripción se seleccionan del grupo que consiste en L-ornitina y D-ornitina.

En una realización de la presente descripción se proporciona un análogo peptídico que comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas, donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo aminoacídico seleccionado de entre lisina y ornitina,

estando opcionalmente dicho primer residuo aminoacídico enlazado covalentemente a un segundo, o a un segundo y un tercer, residuo aminoacídico seleccionado de entre lisina u ornitina para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de lisina u ornitina,

donde la una o más cadenas laterales de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de lisina u ornitina se modifican fijando al grupo amino δ (ornitina) o al grupo amino ϵ una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en $\text{Lys}_q\text{-Lys}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$; $[\text{Lys}\text{-(aa}_3)]_p$; $\text{Orn}_q\text{-Orn}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Orn}_q$; $\text{Orn}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Orn}]_p$ y $[\text{Orn}\text{-(aa}_3)]_p$;

40 $\text{Orn}_p\text{-Lys}_p$; $\text{Lys}_p\text{-Orn}_p$; $[\text{Orn}\text{-Lys}]_p$ y $[\text{Lys}\text{-Orn}]_p$; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado entre 1, 2 y 3 y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

donde dichos residuos de lisina y ornitina están opcionalmente acetilados,

donde dichos residuos de lisina y ornitina están en la configuración L o D,

45 donde dicho primer residuo de lisina u ornitina está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino ϵ de un residuo de lisina o al grupo amino δ de un residuo de ornitina dentro de dicho péptido,

con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos.

50 En una realización de la presente descripción se proporciona un análogo peptídico que comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas, donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de lisina,

estando opcionalmente dicho primer residuo de lisina enlazado covalentemente a un segundo, o a un segundo y un tercer, residuo de lisina, para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de lisina,

55 donde la una o más cadenas laterales de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de lisina se modifican fijando al grupo amino ϵ una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en $\text{Lys}_q\text{-Lys}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$; $[\text{Lys}\text{-(aa}_3)]_p$; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

60 donde dichos residuos de lisina están opcionalmente acetilados,

donde dichos residuos de lisina están en la configuración L o D,

donde dicho primer residuo de lisina está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino ϵ de un residuo de lisina dentro de dicho péptido,

65 con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos.

Ramificación de la sonda

En una realización, una sonda aminoácida ramificada según la presente descripción consiste en 2 a 9 residuos aminoácidos.

5

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoácida ramificada consiste en de 2 a 3 residuos aminoácidos, tal como de 3 a 4 residuos aminoácidos, por ejemplo, de 4 a 5 residuos aminoácidos, tal como de 5 a 6 residuos aminoácidos, por ejemplo, de 6 a 7 residuos aminoácidos, tal como de 7 a 8 residuos aminoácidos, por ejemplo, de 8 a 9 residuos aminoácidos.

10

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoácida ramificada consiste en 2 residuos aminoácidos, tal como 3 residuos aminoácidos, por ejemplo, 4 residuos aminoácidos, tal como 5 residuos aminoácidos, por ejemplo, 6 residuos aminoácidos, tal como 7 residuos aminoácidos, por ejemplo, 8 residuos aminoácidos, tal como 9 residuos aminoácidos.

15

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoácida ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido (también simbolizado AAA₁), este primer residuo de aminoalquil aminoácido está conectado a un péptido para proporcionar un análogo peptídico según la descripción.

20 En una realización de la presente descripción, el primer aminoalquil aminoácido de (cada una de) la una o más sondas aminoácidas ramificadas está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido.

25 En una realización de la presente descripción, el primer aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada está acetilado.

En una realización de la presente descripción, dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente a un segundo residuo de aminoalquil aminoácido para formar una cadena lineal de 2 residuos de aminoalquil aminoácido.

30

En una realización de la presente descripción, el segundo aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada está acetilado.

35 En una realización de la presente descripción, dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente a un segundo y (enlazado covalentemente a) un tercer residuo de aminoalquil aminoácido para formar una cadena lineal de 3 residuos de aminoalquil aminoácido. En este contexto, se entiende que el primer residuo de aminoalquil aminoácido puede tener tanto el segundo como el tercer residuo de aminoalquil aminoácido fijados a su grupo amina o ambos fijados a su grupo ácido carboxílico; o puede tener el segundo residuo de aminoalquil aminoácido fijado a su grupo amina y el tercer residuo de aminoalquil aminoácido fijado a su grupo ácido carboxílico.

40

En una realización de la presente descripción, el tercer aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada está acetilado.

45 El segundo y tercer residuos de aminoalquil aminoácido se pueden simbolizar AAA₂ y AAA₃, respectivamente.

En una realización de la presente descripción, cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido es un aminoácido que tiene un grupo aminoalquilo de la cadena lateral seleccionado del grupo que consiste en metilamina (-CH₂NH₂), etilamina (-C₂H₄NH₂), propilamina (-C₃H₆NH₂), *n*-butilamina (-C₄H₈NH₂), pentilamina (-C₅H₁₀NH₂), *n*-hexilamina (-C₆H₁₂NH₂), heptilamina (-C₇H₁₄NH₂), octilamina (-C₈H₁₆NH₂), nonilamina (-C₉H₁₈NH₂), decilamina (-C₁₀H₂₀NH₂), undecilamina (-C₁₁H₂₂NH₂) y dodecilamina (-C₁₂H₂₄NH₂).

50

En una realización de la presente descripción, cada uno del primer, segundo y/o tercer aminoalquil aminoácidos de la sonda aminoácida ramificada se selecciona individualmente del grupo que consiste en L-lisina, D-lisina, L-ornitina y D-ornitina.

55

En una realización de la presente descripción, cada uno del primer, segundo y tercer aminoalquil aminoácidos de la sonda aminoácida ramificada son residuos de lisina (lo que incluye L-lisina y D-lisina).

60 En una realización de la presente descripción, cada uno del primer, segundo y tercer aminoalquil aminoácidos de la sonda aminoácida ramificada está acetilado (Ac-AAA) (COCH₃).

En una realización de la presente descripción, el primer, el primer y segundo y/o el primer, segundo y tercer residuos de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada se denominan la cadena principal de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada (AAA₁, AAA₁₋₂, AAA₁₋₃).

65

En una realización de la presente descripción, el primer, segundo y tercer residuos de aminoalquil aminoácido son residuos de lisina. En una realización de la presente descripción, el primer, el primer y segundo y/o el primer, segundo y tercer residuos de lisina de la sonda aminoácida ramificada se denominan la cadena principal de lisina de la sonda aminoácida ramificada (Lys₁, Lys₁₋₂, Lys₁₋₃).

5

En una realización de la presente descripción, el primer residuo de lisina, o el segundo residuo de lisina, o el tercer residuo de lisina, o el primer y el segundo residuos de lisina, o el primer y el tercer residuos de lisina, o el segundo y el tercer residuos de lisina, o el primer, el segundo y el tercer residuos de lisina de la cadena principal de lisina de la sonda aminoácida ramificada están acetilados (Ac-Lys).

10

En una realización de la presente descripción, cada uno del primer, segundo y tercer residuos de lisina de la sonda aminoácida ramificada está acetilado (Ac-Lys).

En una realización de la presente descripción, la una o más cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q-AAA; (aa₃)_p-AAA_q; AAA_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p y [AAA-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido y (aa₃) es un residuo aminoácido seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

20

En una realización de la presente descripción, la una o más cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en

Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p; [Lys-(aa₃)]_p;

25 Orn_q-Orn; (aa₃)_p-Orn_q; Orn_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Orn]_p and [Orn-(aa₃)]_p;

Orn_p-Lys_p; Lys_p-Orn_p; [Orn-Lys]_p y [Lys-Orn]_p;

donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa₃) es un residuo aminoácido seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

En una realización de la presente descripción, la una o más cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; Lys es un residuo de lisina seleccionado de entre L-Lys y D-Lys y (aa₃) es un residuo aminoácido seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

30

En una realización de la presente descripción, la una o más cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de lisina de la cadena principal de lisina se modifican fijando al grupo amino ε de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q;

40 Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; Lys es un residuo de lisina seleccionado de entre L-Lys y D-Lys y (aa₃) es un residuo aminoácido seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

En una realización de la presente descripción, la una o más cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de lisina de la cadena principal de lisina se modifican fijando al grupo amino ε de la cadena lateral una molécula que es Lys_q-Lys; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3 y Lys es un residuo de lisina seleccionado de entre L-Lys y D-Lys.

45

En una realización de la presente descripción, la cadena lateral de i) uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido, ii) dos de dichos primero, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido, o iii) los tres del primer, segundo y tercer residuos de aminoalquil aminoácido, se modifican fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula como se define en esta solicitud.

50

En una realización de la presente descripción, la cadena lateral de i) el primer residuo de aminoalquil aminoácido, ii) el segundo residuo de aminoalquil aminoácido, iii) el tercer residuo de aminoalquil aminoácido, iv) el primer y el segundo residuos de aminoalquil aminoácido, v) el primer y el tercer residuos de aminoalquil aminoácido, vi) el segundo y el tercer residuos de aminoalquil aminoácido o vii) el primer, el segundo y el tercer residuos de aminoalquil aminoácido, se modifican, cada uno, fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula como se define en esta solicitud.

55

En una realización de la presente descripción, el primer residuo de lisina, o el segundo residuo de lisina, o el tercer residuo de lisina, o el primer y el segundo residuos de lisina, o el primer y el tercer residuos de lisina, o el segundo y el tercer residuos de lisina, o el primer, el segundo y el tercer residuos de lisina de la cadena principal de lisina de la sonda aminoácida ramificada de la descripción se modifican, cada uno, fijando una molécula al grupo amino ε.

60

En una realización de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino ε del uno o

65

más residuos de lisina de la cadena principal de lisina de la sonda aminoacídica ramificada se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\text{Lys}_q\text{-Lys}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$ y $[\text{Lys-(aa}_3)]_p$, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

5

De aquí se deduce que, en una realización de la presente descripción, el primer residuo de lisina, o el segundo residuo de lisina, o el tercer residuo de lisina, o el primer y el segundo residuos de lisina, o el primer y el tercer residuos de lisina, o el segundo y el tercer residuos de lisina, o el primer, el segundo y el tercer residuos de lisina de la sonda aminoacídica ramificada se modifican fijando al uno o más grupos amino ϵ una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en $\text{Lys}_q\text{-Lys}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$ y $[\text{Lys-(aa}_3)]_p$, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.

10

En una realización particular de la presente descripción (aa_3) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Gly y Ala. En una realización adicional de la presente descripción, (aa_3) es Gly.

15

En una realización de la presente descripción, las moléculas que se van a fijar al uno o más grupos amino de la cadena lateral están además acetiladas. En una realización de la presente descripción, las moléculas se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $\text{Ac-AAA}_q\text{-AAA}$; $\text{Ac-(aa}_3)_p\text{-AAA}_q$; $\text{Ac-AAA}_q\text{-(aa}_3)_p$; $\text{Ac-}[(\text{aa}_3)\text{-AAA}]_p$ and $\text{Ac-}[\text{AAA-(aa}_3)]_p$ y/o $\text{AAA}_q\text{-AAA}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-AAA}_q$; $\text{AAA}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-AAA}]_p$ y $[\text{AAA-(aa}_3)]_p$.

20

En una realización de la presente descripción, las moléculas se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $\text{Ac-Orn}_q\text{-Orn}$; $\text{Ac-(aa}_3)_p\text{-Orn}_q$; $\text{Ac-Orn}_q\text{-(aa}_3)_p$; $\text{Ac-}[(\text{aa}_3)\text{-Orn}]_p$; $\text{Ac-}[\text{Orn-(aa}_3)]_p$; $\text{Ac-Orn}_p\text{-Lys}_p$; $\text{Ac-Lys}_p\text{-Orn}_p$; $\text{Ac-}[\text{Orn-Lys}]_p$ and $\text{Ac-}[\text{Lys-Orn}]_p$ y/o $\text{Orn}_q\text{-Orn}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Orn}_q$; $\text{Orn}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Orn}]_p$ and $[\text{Orn-(aa}_3)]_p$; $\text{Orn}_p\text{-Lys}_p$; $\text{Lys}_p\text{-Orn}_p$; $[\text{Orn-Lys}]_p$ y $[\text{Lys-Orn}]_p$.

25

De aquí se deduce que, en una realización de la presente descripción, las moléculas se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $\text{Ac-Lys}_q\text{-Lys}$; $\text{Ac-(aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Ac-Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $\text{Ac-}[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$ and $\text{Ac-}[\text{Lys-(aa}_3)]_p$ y/o $\text{Lys}_q\text{-Lys}$; $(\text{aa}_3)_p\text{-Lys}_q$; $\text{Lys}_q\text{-(aa}_3)_p$; $[(\text{aa}_3)\text{-Lys}]_p$ y $[\text{Lys-(aa}_3)]_p$.

30

En una realización particular de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino de la cadena lateral es $\text{AAA}_q\text{-AAA}$, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3.

De aquí se deduce que, en una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada consiste en 2 a 9 residuos de aminoalquil aminoácido. En una realización de la presente descripción, dichos 2 a 9 residuos de aminoalquil aminoácido se seleccionan individualmente del grupo que consiste en L-lisina, D-lisina, L-ornitina y D-ornitina.

35

En una realización particular de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino de la cadena lateral es $\text{Lys}_q\text{-Lys}$, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3.

40

De aquí se deduce que, en una realización, la sonda de aminoacídica ramificada de la presente descripción consiste en 2 a 9 residuos de lisina seleccionados entre de Lys y D-Lys.

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende un máximo de 1, 2, 3 o 4 aminoácidos seleccionados de entre Arg, His, Gly y Ala (aa_3) , donde los aminoácidos restantes son residuos de aminoalquil aminoácido. En otra realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende un máximo de 1 residuo de Arg, y/o comprende un máximo de 1 residuo de His, y/o comprende un máximo de 1 residuo de Gly, y/o comprende un máximo de 1 residuo de Ala.

45

En una realización de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino de la cadena lateral de uno o más del primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se selecciona del grupo que consiste en AAA, Ac-AAA, AAA-AAA, Ac-AAA-AAA, AAA-AAA-AAA, Ac-AAA-AAA-AAA, AAA-AAA-AAA-AAA, Ac-AAA-AAA-AAA-AAA, AAA-Gly-AAA, Ac-AAA-Gly-AAA, AAA-AAA-Gly, Ac-AAA-AAA-Gly, AAA-Gly, Ac-AAA-Gly, AAA-Ala-AAA, Ac-AAA-Ala-AAA, AAA-AAA-Ala, Ac-AAA-AAA-Ala, AAA-Ala, Ac-AAA-Ala, AAA-His-AAA, Ac-AAA-His-AAA, AAA-AAA-His, Ac-AAA-AAA-His, AAA-His, Ac-AAA-His, AAA-Arg-AAA, Ac-AAA-Arg-AAA, AAA-AAA-Arg, Ac-AAA-AAA-Arg, AAA-Arg y Ac-AAA-Arg; donde AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido como se especifica en esta solicitud (opcionalmente acetilado individualmente). Los residuos aminoacídicos AAA, Gly, Ala, His y Arg antes mencionados pueden estar, cada uno, en la conformación L o D.

50

En una realización de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino de la cadena lateral de uno o más del primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se selecciona del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg.

60

65

En una realización particular de la presente descripción, la molécula que se va a fijar al uno o más grupos amino ϵ de uno o más del primer, segundo y/o tercer residuos de lisina se selecciona del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg.

En una realización particular, la sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción comprende o consiste en un primer residuo de lisina seleccionado de entre Lys y D-Lys, estando opcionalmente dicho primer residuo de lisina acetilado, donde dicho primer residuo de lisina se modifica fijando al grupo amino ϵ de dicho primer residuo de lisina una molécula seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg.

En una realización particular, la sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción comprende, o consiste en, un primer y un segundo residuos de lisina, cada uno seleccionado de entre Lys y D-Lys, estando cada uno de dichos primer y segundo residuos de lisina opcionalmente acetilado, donde i) dicho primer residuo de lisina, ii) dicho segundo residuo de lisina o iii) dicho primer y segundo residuos se modifican, cada uno, fijando al grupo amino ϵ de dicho residuo de lisina una molécula seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg and Ac-Lys-Arg.

En una realización particular, la sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción comprende, o consiste en, un primer, un segundo y un tercer residuos de lisina, cada uno seleccionado de entre Lys y D-Lys, estando cada uno de dichos primer, segundo y tercer residuo de lisina opcionalmente acetilado, donde i) dicho primer residuo de lisina, ii) dicho segundo residuo de lisina, iii) dicho tercer residuo de lisina, iv) dicho primer y segundo residuos de lisina, v) dicho primer y tercer residuos de lisina, vi) dicho segundo y tercer residuos de lisina o vii) dichos primer, segundo y tercer residuos de lisina se modifican, cada uno, fijando al grupo amino ϵ de dicho residuo de lisina una molécula seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg and Ac-Lys-Arg.

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende, o consiste en, la fórmula: $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$ (idéntica a $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$), donde Lys_1 es el primer residuo de lisina, que está acetilado, y (Ac-Lys-Lys) es la molécula fijada al grupo amino ϵ de dicho primer residuo de lisina Lys_1 . La figura 1 ilustra esta fórmula/estructura.

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende, o consiste en, una fórmula seleccionada del grupo que consiste en $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Gly-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Gly})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Gly})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Ala-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Ala})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Ala})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-His-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-His})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-His})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Arg-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Arg})\text{Lys}_1-$ y $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Arg})\text{Lys}_1-$.

Más específicamente, en una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende, o consiste en, una fórmula seleccionada del grupo que consiste en $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Lys-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Gly-Lys})\text{Lys}_1-$, $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys-Gly})\text{Lys}_1-$ y $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Gly})\text{Lys}_1-$.

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende, o consiste en, la fórmula: $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys}_2\text{-Lys}_1-$, donde Lys_1 es el primer residuo de lisina, que está acetilado, Lys_2 es el segundo residuo de lisina está fijado a Lys_1 mediante un enlace peptídico y (Ac-Lys) es la molécula fijada al grupo amino ϵ de dicho primer residuo de lisina Lys_1 .

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada comprende, o consiste en, la fórmula: $\text{Ac-Lys}_2-(\text{Ac-Lys})\text{Lys}_1-$, donde la molécula (Ac-Lys) está fijada al grupo amino ϵ de dicho segundo residuo de lisina Lys_2 .

En una realización de la presente descripción, la una o más sondas aminoacídicas ramificadas se seleccionan del grupo que consiste en $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys-Lys-}$, $(\text{Ac-Lys})\text{Lys-Lys-}$, $\text{Ac}-(\text{Lys})\text{Lys-Lys-}$, $(\text{Lys})\text{Lys-Lys-}$; $\text{Ac-Lys}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys-}$, $\text{Lys}-(\text{Ac-Lys})\text{Lys-}$, $\text{Ac-Lys}-(\text{Lys})\text{Lys-}$, $\text{Lys}-(\text{Lys})\text{Lys-}$; $\text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys-}$, $(\text{Ac-Lys-Lys})\text{Lys-}$, $\text{Ac}-(\text{Lys-Lys})\text{Lys-}$ y $(\text{Lys-Lys})\text{Lys-}$.

Lys)-Lys-.

En una realización de la presente descripción, la una o más sondas aminoacídicas ramificadas se seleccionan del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys-, Ac-(Lys)Lys- y (Lys)Lys-.

5

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada se selecciona del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-.

10

Más específicamente, en una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada se selecciona del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, y Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-.

15

En una realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada se selecciona del grupo que consiste en Ac-Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-.

20

En una realización particular de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada se selecciona del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-.

25

En una realización particular de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada consiste en 3 residuos de lisina (seleccionados de entre L-Lys y D-Lys).

30

En otra realización de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada consiste en 2 residuos de lisina (seleccionados de entre L-Lys y D-Lys).

35

En una realización particular de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada consiste en un primer y un segundo residuos de lisina seleccionados de entre Lys y D-Lys, donde uno o ambos del primer y segundo residuos de lisina se modifican fijando al grupo amino ε de dicho primer y/o segundo residuos de lisina un residuo de lisina seleccionado de entre Lys y D-Lys; donde cada uno de dichos residuos de lisina está opcionalmente acetilado.

40

En una realización particular de la presente descripción, la sonda aminoacídica ramificada consiste en un primer residuo de lisina seleccionado de entre Lys y D-Lys, donde dicho primer residuo de lisina se modifica fijando al grupo amino ε de dicho primer residuo de lisina dos residuos de lisina seleccionados de entre Lys y D-Lys; donde cada uno de dichos residuos de lisina está opcionalmente acetilado.

45

Enlazamiento de las sondas aminoacídicas ramificadas y el péptido

Según la presente descripción, el primer residuo de aminoalquil aminoácido de cada una de la una o más sondas aminoacídicas ramificadas está enlazado covalentemente al extremo amino de un péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de un péptido y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de un péptido que se va a modificar según la descripción.

50

La fijación de una o más sondas aminoacídicas ramificadas a un péptido produce un conjugado péptido/sonda.

Se entiende que unida o enlazada covalentemente al extremo amino de un péptido significa que una sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción está enlazada mediante un enlace peptídico entre el aminoácido más aminoterminal de dicho péptido y el primer residuo de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoacídica ramificada.

55

Asimismo, se entiende que unida o enlazada covalentemente al extremo carboxilo de un péptido significa que una sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción está enlazada mediante un enlace peptídico entre el aminoácido más carboxiterminal de dicho péptido y el primer residuo de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoacídica ramificada.

60

Además, se entiende que, en una realización de la presente descripción, una sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica.

65

En una realización particular de la presente descripción, dicho residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica se selecciona del grupo que consiste en un residuo de ornitina y un residuo de lisina. En una realización particular de la presente descripción, dicho residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia
5 peptídica es un residuo de lisina.

En una realización, el primer residuo de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción está fijado al grupo amino δ de un residuo de ornitina dentro de dicho péptido o al grupo amino ε de un residuo de lisina dentro de dicho péptido.

10 En una realización, el primer residuo de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoacídica ramificada de la presente descripción está fijado al grupo amino ε de un residuo de lisina dentro de dicho péptido.

Se entiende que un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica significa que el residuo de aminoalquil aminoácido no forma parte de la sonda aminoacídica ramificada por sí mismo, sino que es un residuo
15 que se encuentra dentro de la secuencia aminoacídica existente del péptido. Dicho residuo de aminoalquil aminoácido se puede colocar en cualquier posición del péptido, es decir, puede ser el primer aminoácido del péptido, el segundo aminoácido del péptido, el tercer aminoácido del péptido, el cuarto aminoácido del péptido, y así sucesivamente hasta el último residuo aminoacídico del péptido.

20 Según la presente descripción, un análogo peptídico que comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas significa que, en una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 1 sonda aminoacídica ramificada, tal como 2 sondas aminoacídicas ramificadas, por ejemplo, 3 sondas aminoacídicas ramificadas, tal como 4 sondas aminoacídicas ramificadas, por ejemplo, 5 sondas aminoacídicas ramificadas, tal como 6 sondas
25 aminoacídicas ramificadas, por ejemplo, 7 sondas aminoacídicas ramificadas, tal como 8 sondas aminoacídicas ramificadas, por ejemplo, 9 sondas aminoacídicas ramificadas, tal como 10 sondas aminoacídicas ramificadas.

En principio, el análogo peptídico puede comprender cualquier número de sondas aminoacídicas ramificadas siempre que se puedan fijar al péptido (aminoterminalmente, carboxiterminalmente y/o a uno o más residuos de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica).

30 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico de la descripción comprende 1 sonda aminoacídica ramificada.

35 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 1 sonda aminoacídica ramificada, esta sonda aminoacídica ramificada está fijada covalentemente al extremo amino del péptido.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 1 sonda aminoacídica ramificada, esta sonda aminoacídica ramificada está fijada covalentemente al extremo carboxilo del péptido.

40 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 1 sonda aminoacídica ramificada, esta sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica.

45 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende más de una (dos o más) sonda aminoacídica ramificada. En las realizaciones de la presente descripción donde el análogo peptídico comprende más de una sonda aminoacídica ramificada, se entiende que las más de una sondas aminoacídicas ramificadas pueden ser individualmente las mismas (idénticas) o diferentes (no idénticas).

50 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico de la descripción comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas, donde una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino del péptido y otra sonda
55 aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo carboxilo del péptido.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas, donde una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino del péptido y otra sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido
60 dentro de dicha secuencia peptídica.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas, donde una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo carboxilo del péptido y otra sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido
65 dentro de dicha secuencia peptídica.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas, donde cada una de las dos sondas aminoacídicas ramificadas está fijada al grupo amino de la cadena lateral de residuos de aminoalquil aminoácido diferentes (o separados) dentro de dicha secuencia peptídica.

- 5 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico de la descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas, donde la primera sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino del péptido, la segunda
10 sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo carboxilo del péptido y la tercera sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicha secuencia peptídica.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas, donde la primera sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino del péptido y la segunda
15 y tercera sondas aminoacídicas ramificadas están fijadas, cada una, al grupo amino de la cadena lateral de residuos de aminoalquil aminoácido diferentes dentro de dicha secuencia peptídica.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas, donde la primera sonda aminoacídica ramificadas está unida covalentemente al extremo carboxilo del péptido y la
20 segunda y tercera sondas aminoacídicas ramificadas están fijadas, cada una, al grupo amino de la cadena lateral de residuos de aminoalquil aminoácido diferentes dentro de dicha secuencia peptídica.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas, donde cada una de la primera, segunda y tercera sondas aminoacídicas ramificadas está fijada al grupo amino de la
25 cadena lateral de residuos de aminoalquil aminoácido diferentes dentro de dicha secuencia peptídica.

Parte peptídica del análogo

- 30 El análogo peptídico según la presente descripción comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas.

En una realización de la presente descripción, el péptido del análogo peptídico es cualquier péptido, polipéptido o proteína, en una realización de la presente descripción, este péptido es natural o de origen natural, en una realización
35 de la presente descripción, este péptido es una variante biológicamente activa de un péptido de origen natural.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido es un fragmento de un polipéptido o una proteína más grandes.

40 En una realización de la presente descripción, dicho péptido es un fragmento aminoterminal que comprende de 1-50 de los aminoácidos más aminoterminales de dicha proteína, tal como 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-18, 18-20, 20-25, 25-30, 30- 35, 35-40, 40-45, 45-50 de los aminoácidos más aminoterminales de dicha proteína.

45 En una realización de la presente descripción, dicho péptido es un fragmento carboxiterminal que comprende de 1-50 de los aminoácidos más carboxiterminales de dicha proteína, tal como 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-18, 18-20, 20-25, 25-30, 30- 35, 35-40, 40-45, 45-50 de los aminoácidos más carboxiterminales de dicha proteína.

50 En una realización de la presente descripción, dicho péptido es un fragmento que comprende de 1-50 residuos aminoacídicos consecutivos de dicha proteína, tal como 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-18, 18-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40 -45, 45-50 residuos aminoacídicos consecutivos de dicha proteína.

En algunas realizaciones de la presente descripción, los análogos peptídicos proporcionados en esta solicitud tienen
55 una o más propiedades mejoradas en comparación con el péptido natural.

Un péptido es una cadena polimérica lineal única derivada de la condensación de aminoácidos. Los péptidos se pueden distinguir de las proteínas por el tamaño y, como punto de referencia arbitrario, se puede entender que contienen aproximadamente 75 (tal como 50) o menos residuos aminoacídicos.

60 En una realización, la parte peptídica del análogo peptídico de la presente descripción es un péptido que tiene (que comprende o que consiste en) 2 a 100 residuos aminoacídicos, tal como de 2 a 3, por ejemplo, 3 a 4, tal como 4 a 5, por ejemplo, 5 a 6, tal como 6 a 7, por ejemplo, 7 a 8, tal como 8 a 9, por ejemplo, 9 a 10, tal como 10 a 12, por ejemplo 12 a 14, tal como 14 a 16, por ejemplo, 16 a 18, tal como 18 a 20, por ejemplo, 20 a 25, tal como 25 a 30, por ejemplo,
65 30 a 40, tal como 40 a 50, por ejemplo, 50 a 75, tal como 75 a 100 residuos aminoacídicos.

En una realización, el péptido de la presente descripción es un péptido que tiene menos de 50 residuos aminoacídicos, tal como menos de 40, por ejemplo, menos de 30, residuos aminoacídicos.

La secuencia de residuos aminoacídicos en un péptido natural está definida por la secuencia de un gen, que está codificado en el código genético. En general, el código genético especifica 20 aminoácidos estándar incorporados de forma natural a los polipéptidos (proteínogénicos): Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gin, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Tyr, Thr, Trp, Val, y 2 que se incorporan a las proteínas mediante mecanismos sintéticos singulares: Sec (selenocisteína, o U) y Pyl (pirrolisina, O). Todos estos son estereoisómeros L.

Aparte de los 22 aminoácidos estándar o naturales, hay muchos otros aminoácidos de origen no natural (no protéinogénicos o no estándar). No se encuentran en las proteínas o no son producidos directamente y de forma aislada por la maquinaria celular estándar. Los aminoácidos no estándar se forman normalmente mediante modificaciones de los aminoácidos convencionales, tales como modificaciones postraduccionales. Los ejemplos de residuos aminoacídicos no naturales son Nle (norleucina), Orn (ornitina, arginina desguanilada), Nal (beta-2-naftil-alanina), D-Nal (beta-2-naftil-D-alanina), D-Arg, D-Trp, D-Phe y D-Val.

Cualquier aminoácido según la presente descripción puede estar en la configuración L o D. Si no se especifica nada, se entiende preferiblemente la referencia a la forma isomérica L.

El término péptido también abarca modificaciones postraduccionales introducidas mediante reacciones químicas o catalizadas por enzimas, como se conocen en la técnica. Tales modificaciones postraduccionales se pueden introducir antes de la separación, si se desea. Asimismo, los equivalentes funcionales pueden comprender modificaciones químicas tales como ubicuitinación, marcado (p. ej., con radionúclidos, diversas enzimas, etc.), pegilación (derivatización con polietilenglicol) o inserción (o sustitución mediante síntesis química) de aminoácidos tales como la ornitina, que normalmente no están presentes en las proteínas humanas.

Los péptidos con alquilaciones aminoterminal y esterificaciones carboxiternales también están abarcados en la presente descripción. Los equivalentes funcionales también comprenden conjugados glucosilados y covalentes o de agregación formados con las mismas moléculas, lo que incluye dímeros o restos químicos no relacionados. Tales equivalentes funcionales se preparan mediante enlace de funcionalidades a grupos que se encuentran en un fragmento, lo que incluye uno cualquiera o ambos extremos amino y carboxilo, por medios conocidos en la técnica.

En algunas realizaciones, los péptidos según la presente descripción se modifican mediante acetilación, tal como acetilación aminoterminal. En algunas realizaciones, los péptidos según la presente descripción se modifican mediante amidación carboxiterninal.

Los péptidos de la presente descripción pueden ser cualquier péptido que el experto en la materia sabe que tiene un efecto biológico. En una realización de la presente descripción, la adición de una sonda aminoacídica ramificada al péptido en cuestión influirá en dicho efecto biológico, tal como potenciará o mejorará un efecto biológico.

En una realización, una variante de un péptido de la presente descripción es un péptido derivado del péptido natural mediante fragmentación (tal como fragmentos aminoterminal, fragmentos carboxiternales o fragmentos de dentro de un péptido), eliminación, inserción, mutación o sustitución. de uno o más residuos aminoacídicos (tal como sustitución conservadora de aminoácidos o introducción de residuos aminoacídicos no protéinogénicos) y/o modulación del péptido tal como mediante acetilación, mediante inserción de un aminoácido en la configuración D y mediante otras modificaciones conocidas por el experto en la materia.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido que tiene un efecto inmunomodulador (un péptido inmunomodulador), en una realización, que tiene un efecto antiinflamatorio y/o prorrresolutivo.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido que tiene un efecto metabólico.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido que tiene un efecto cardiovascular.

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido que tiene un efecto protector de órganos y/o tejidos.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende una hormona peptídica, un neurotransmisor, un neuropéptido, un lipopéptido, una enzima, un factor de crecimiento, un metabológeno, un factor de transcripción, un agonista del receptor, un antagonista del receptor, un ligando o una proteína transportadora.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en VIP (péptido intestinal vasoactivo; PHM27), PACAP (péptido activador de la adenilato ciclasa de la

pituitaria), péptido PHI 27 (péptido histidina-isoleucina 27), GHRH 1-24 (hormona liberadora de somatropina 1-24), glucagón, secretina, precursor de la glicentina, GIP (péptido inhibidor gástrico), prealbúmina o transtiretina (TTR), péptido HI-27 y factor liberador de somatropina (GHRF o GHRH), incretinas, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-33), péptido similar al glucagón 2 (GLP-2) y exendina-4, o variantes de los mismos.

5

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un péptido seleccionado del grupo que consiste en somatotropinas (tales como somatotropina u hormona del crecimiento (GH)), tirotropinas (tales como hormona estimulante del tiroides (TSH), corticotropinas (tales como hormona adrenocorticotrópica) (ACTH) y beta-endorfina), lactotropinas (tales como prolactina (PRL), gonadotropinas (tales como hormona luteinizante (LH) y

10

hormona foliculoestimulante (FSH)), hormona antidiurética (ADH o vasopresina), oxitocina, hormona liberadora de somatropina (GHRH), somatostatina, hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc), lactotripéptidos, isoleucina-prolina-prolina (IPP) y valina-prolina-prolina (VPP), y variantes de los mismos.

15

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un péptido opioide (u hormona polipeptídica opioide/neuropéptido opioide), lo que incluye péptidos de proopiomelanocortina (POMC) (lo que incluye péptido aminoterminal de proopiomelanocortina (NPP o pro- γ -MSH), γ -MSH, corticotropina (hormona adrenocorticotrópica, o ACTH), α -melanotropina, α -MSH, péptido intermedio similar a la corticotropina (CLIP), β -lipotropina (β -LPH), lipotropina gamma (γ -LPH), β -MSH, β -endorfina y [met]encefalina); pentapéptidos de encefalina (metencefalina y leuencefalina), péptidos de prodinorfina, dinorfinas (dinorfina A, dinorfina B, α -neoendorfina, β -neoendorfina y dinorfina grande), endorfinas (beta-endorfina, alfa-endorfina, gamma-endorfina, α -neoendorfina y β -neoendorfina), adrenorfina, amidorfina, leumorfina, nociceptina, opiorfina y espinorfina, o variantes de los mismos.

20

25

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un neuropéptido o un neurotransmisor, lo que incluye cininas, neuropéptidos de taquicinina (lo que incluye sustancia P, casinina, neurocinina A (NKA), neurocinina B (NKB), eleodoisina y fisalemina), bradicinina, neuromedinas/péptidos relacionados con la bombesina (lo que incluye neuromedina B (NMB), neuromedina N, neuromedina S y neuromedina U (NmU)); angiotensina, bombesina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), α -CGRP, β -CGRP, carnosina, transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART), péptido inductor del sueño delta (DSIP), FMRFamida, péptidos relacionados con la FMRFamida (FaRP), galanina, péptido similar a la galanina (GALP), péptido liberador de gastrina (GRP), neuropéptido S, neuropéptido Y, neurofisinas (neurofina I y neurofina II), neurotensina, polipéptido pancreático, péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP), RVD-Hpa, hemopresina, VGF (factor de crecimiento nervioso inducible VGF) y péptidos derivados del VGF (TLQP-21), o variantes de los mismos.

30

35

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un péptido de calcitonina, lo que incluye calcitonina, amilina (o polipéptido amiloide de islotes (IAPP)) y AGG01, o variantes de los mismos.

40

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un factor de crecimiento, lo que incluye, en una realización de la presente descripción, adrenomedulina (AM), angiopoyetina (Ang), factor de motilidad autocrina, proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (BMP1, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP10, BMP15), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor neurotrófico derivado de la estirpe celular glial (GDNF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de diferenciación del crecimiento 9 (GDF9), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento derivado de hepatoma (HDGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), IGF-1, IGF-2, factor estimulante de la migración, miostatina (GDF-8), neurotrofinas, neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), trombopoyetina (TPO), factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteínas Wnt, Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16,

50

55

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende un péptido de la familia de insulina/IGF/relaxina, lo que incluye, en una realización de la presente descripción, insulina y factores de crecimiento similares a la insulina, IGF-1, IGF-2, proteínas de unión a IGF, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, hormonas peptídicas de la familia de la relaxina, péptidos similares a la relaxina (RLN), péptidos similares a la insulina (INSL), RLN1 (relaxina 1), RLN2 (relaxina 2), RLN3 (relaxina 3), INSL3 (péptido similar a la insulina 3, péptido similar a la insulina específico de las células de Leydig), INSL4 (péptido similar a la insulina 4, péptido similar a la insulina de la placenta temprana, ELIP), INSL5 (péptido similar a la insulina 5) e INSL6 (péptido similar a la insulina 6), o variantes de los mismos.

60

65

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende una hormona peptídica, lo que incluye,

en una realización de la presente descripción, gastrina, gastrina-34, gastrina-17, gastrina-14, pentagastrina, hormona tiroidea (T4), hormona liberadora de tirotropina (TRH), vasopresina, hormonas proteicas, hormonas glucoproteicas, hormona del crecimiento (GH), insulina, LH, FSH, hormona estimulante del tiroides (tirotropina, TSH), angiotensina (AGT), angiotensina I, angiotensina II, angiotensina III, angiotensina IV, péptido auricular natriurético (ANP), NT-proBNP, péptido natriurético de tipo B (BNP) y péptido auricular natriurético (ANP), o variantes de los mismos.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico comprende una proteína anexina, lo que incluye, en una realización de la presente descripción, anexina A-I (lipocortina I) y anexina A-II (anexina II), o variantes de las mismas, incluidas las mismas, algunas de las cuales se conocen en la técnica.

10

Agonista

En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción comprende un agonista. El término “agonista”, en el presente contexto, se refiere a una sustancia o un péptido como se define en esta solicitud capaz de unirse a, o en algunas realizaciones de la presente descripción, capaz de unir al menos en cierta medida y/o activar un receptor, o en algunas realizaciones de la presente descripción, activar un receptor al menos en cierta medida.

Un agonista puede ser un agonista de varios tipos diferentes de receptores y, por tanto, capaz de unir y/o activar varios tipos diferentes de receptores. Dicho agonista también puede ser un agonista selectivo que solo une y activa un tipo de receptor. El término “antagonista”, en el presente contexto, se refiere a una sustancia capaz de inhibir el efecto de un agonista del receptor.

Los agonistas totales unen (tienen afinidad por) y activan un receptor, presentando eficacia total en ese receptor. Los “agonistas parciales”, en el presente contexto, son péptidos capaces de unir y activar un receptor determinado, pero que solo tienen eficacia parcial en el receptor en comparación con un agonista total. Los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas cuando compiten con un agonista total por la ocupación del receptor y producir una reducción neta en la activación del receptor en comparación con los efectos o la activación observados con el agonista total solo.

Los “agonistas selectivos”, en el presente contexto, son compuestos que son selectivos y, por lo tanto, unen y activan predominantemente un tipo de receptor.

Los péptidos según la presente descripción son, en una realización, un agonista capaz de unir y activar en cierta medida uno o varios receptores y pueden tener afinidades de unión diferentes y/o una eficacia de activación del receptor diferente para diferentes receptores, donde afinidad se refiere al número y tamaño de las fuerzas intermoleculares entre un ligando peptídico y su receptor, y al tiempo de residencia del ligando en su punto de unión al receptor; y eficacia de activación del receptor se refiere a la capacidad del ligando peptídico para producir una respuesta biológica tras unirse al receptor diana y a la magnitud cuantitativa de esta respuesta.

En algunas realizaciones, tales diferencias de afinidad y eficacia de activación del receptor se determinan mediante estudios de unión/activación del receptor que son convencionales en la técnica, por ejemplo, generando valores de CE_{50} y $Emax$ para la estimulación de la unión a ligando en células que expresan uno o varios tipos de receptores, o en tejidos que expresan los diferentes tipos de receptores. Afinidad alta significa que se necesita una concentración inferior de un compuesto para obtener una unión de 50 % de los receptores en comparación con péptidos que tienen afinidad inferior; eficacia de activación del receptor alta significa que se necesita una concentración inferior del péptido para obtener una respuesta de activación del receptor de 50 % (valor de CE_{50} bajo), en comparación con péptidos que tienen afinidad y/o eficacia de actividad del receptor inferiores (valor de CE_{50} superior).

Melanocortinas

50

En una realización, el péptido del análogo peptídico de la presente descripción es una melanocortina.

En una realización de la presente descripción, la melanocortina se selecciona de entre α -MSH, γ -MSH (que comprende γ 1-MSH y γ -MSH) y β -MSH, o variantes de las mismas.

55

En una realización de la presente descripción, la melanocortina se selecciona de entre α -MSH y γ -MSH, o variantes de las mismas.

En una realización de la presente descripción, una variante peptídica es una variante biológicamente activa del péptido, es decir, una variante que conserva al menos una función del péptido natural (no variante).

60

α -MSH Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val SYSMEHFRWGKPV
P01189[138-150], proopiomelanocortina, Homo sapiens
modificación aminoacídica: amida de valina (pos 150)

65

γ 1-MSH Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly YVMGHFRWDRFG

P01189[77-88], proopiomelanocortina, Homo sapiens
modificaciones aminoacídicas: amida de fenilalanina (pos 88)

γ2-MSH Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe YVMGHFRWDRF

5 P01189[77-87], proopiomelanocortina, Homo sapiens
modificaciones aminoacídicas: amida de fenilalanina (pos 87)

Por tanto, un aspecto de la presente descripción es proporcionar un análogo de melanocortina que comprende un péptido de melanocortina y una o más sondas aminoacídicas ramificadas,

- 10 donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido, estando opcionalmente dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido enlazado covalentemente a un segundo residuo de aminoalquil aminoácido, o a un segundo y un tercer residuos de aminoalquil aminoácido, para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de aminoalquil aminoácido, donde la una o más cadenas laterales de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifican, cada una, fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q -AAA; $(aa_3)_p$ -AAA_q; AAA_q -(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p y [AAA-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido y (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,
- 15 donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido están opcionalmente acetilados, donde dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido de melanocortina, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido de melanocortina y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina, con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos.

25 En una realización de la presente descripción, con la condición de que, cuando el análogo de melanocortina comprende una sonda aminoacídica ramificada que comprende uno o más residuos de lisina, dicha sonda aminoacídica ramificada no está fijada al extremo amino de dicha melanocortina.

30 En una realización de la presente descripción, con la condición de que, cuando el péptido de melanocortina del análogo es α-MSH o γ-MSH, o variantes de los mismos, dicha sonda aminoacídica ramificada no está fijada al extremo amino de dicha melanocortina.

En una realización de la presente descripción, con la condición de que, cuando el análogo de melanocortina comprende una sonda aminoacídica ramificada que comprende uno o más residuos de lisina y el péptido de melanocortina del análogo es α-MSH o γ-MSH o variantes de los mismos, dicha sonda aminoacídica ramificada no está fijada al extremo amino de dicha melanocortina.

40 En una realización de la presente descripción, el primer uno o más residuos de aminoalquil aminoácido de la una o más sondas aminoacídicas ramificadas no están enlazados covalentemente al extremo amino de dicho péptido de melanocortina.

En una realización de la presente descripción, el primer uno o más residuos de aminoalquil aminoácido de la una o más sondas aminoacídicas ramificadas no está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido de melanocortina, siempre que i) dichos análogos de melanocortina comprendan una (1) sonda aminoacídica ramificada, ii) dicha sonda aminoacídica ramificada comprenda uno o más residuos de lisina y/o iii) dichos análogos de melanocortina comprendan un péptido de melanocortina seleccionado del grupo que consiste en α-MSH y γ-MSH (que comprende γ1-MSH y γ-MSH), o variantes de los mismos.

50 En una realización de la presente descripción, dicho análogo de melanocortina comprende una sonda aminoacídica ramificada, esta sonda está enlazada covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido, o fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina.

En una realización de la presente descripción, el residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina es un residuo de lisina.

En una realización de la presente descripción, el residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina es un residuo de ornitina.

60 En una realización de la presente descripción, dicho análogo de melanocortina es un análogo de α-MSH y comprende una sonda aminoacídica ramificada fijada al grupo amino ε del residuo de lisina (Lys) comprendido en el péptido de α-MSH natural (subrayado: Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val).

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico de melanocortina comprende 2 sondas aminoacídicas ramificadas, donde i) una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino y otra sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo carboxilo del péptido de melanocortina;

ii) una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo amino y otra sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina; iii) una sonda aminoacídica ramificada está unida covalentemente al extremo carboxilo y otra sonda aminoacídica ramificada está fijada al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina o iv) cada una de las dos sondas aminoacídicas ramificadas está fijada a los grupos amino de la cadena lateral de residuos de aminoalquil aminoácido diferentes (o separados) dentro de dicho péptido de melanocortina.

En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico de la descripción comprende 3 sondas aminoacídicas ramificadas, donde cada una de la primera, la segunda y la tercera sondas aminoacídicas ramificadas están unidas covalentemente al extremo amino del péptido, unidas covalentemente a el extremo carboxilo del péptido o fijadas al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido de melanocortina.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende un péptido de α -MSH, o variantes del mismo.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende un péptido de γ -MSH, o variantes del mismo.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido de melanocortina que tiene la secuencia aminoacídica:

$(aa_1)_n$ -Y-(aa_2)_m-Z

donde Y es una secuencia aminoacídica que consiste en 4 residuos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp; His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

donde Z es una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 residuos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe); y

donde n es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 y (aa_1) puede ser independientemente cualquier residuo aminoacídico natural o no natural, y

donde m es 0 o 1 y (aa_2) puede ser cualquier residuo aminoacídico natural o no natural.

En una realización de la presente descripción, dicho péptido de melanocortina es α -MSH o γ -MSH o se deriva de α -MSH o γ -MSH.

En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n es una secuencia que consiste en de 0 a 5 aminoácidos (n = 0, 1, 2, 3, 4 o 5). En una realización particular de la presente descripción, (aa_1)_n es una secuencia que consiste en 4 o 5 aminoácidos contiguos (n = 4 o 5).

En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu y Ser-Ser-Ile-Ile-Ser, donde dicha Ser aminoterminal está opcionalmente acetilada.

En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu, Ser-Ser-Ile-Ile-Ser, Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu y Ac-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser.

En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n se selecciona del grupo que consiste en Tyr-Val-Met-Gly y Tyr-Val-Nle-Gly.

En una realización de la presente descripción, (aa_2)_m se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp. En una realización adicional de la presente descripción, (aa_2)_m es Gly. En otra realización adicional de la presente descripción, (aa_2)_m es Asp.

En una realización de la presente descripción, Z es Lys-Pro-Val o Lys-Pro-(D-Val). En otra realización de la presente descripción, Z es Arg-Phe-Gly o Arg-(D-Phe)-Gly. En otra realización más de la presente descripción, Z es Arg-Phe o Arg-(D-Phe).

En una realización de la presente descripción, el aminoácido más carboxiterminal del péptido de melanocortina está amidado (-NH₂; -CONH₂). Por tanto, en una realización de la presente descripción, Val o (D-Val) es una amida de valina. En otra realización de la presente descripción, Phe o (D-Phe) es una amida de fenilalanina. En otra realización más de la presente descripción, Gly es amida de glicina.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas

aminoácidas ramificadas y un péptido de α -MSH que tiene la secuencia aminoacídica:
 $(aa_1)_n$ -Y-(aa_2)_m-Z

5 donde n es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 y (aa_1) es independientemente cualquier residuo aminoacídico natural o no natural, y

donde m es 0 o 1 y (aa_2) es cualquier residuo aminoacídico natural o no natural,

10 donde Y se selecciona del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp; His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

donde Z se selecciona del grupo que consiste en Lys-Pro-Val y Lys-Pro-(D-Val), y Val o (D-Val) es opcionalmente amida de valina.

15 En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu, Ser-Ser-Ile-Ile-Ser, Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu y Ac-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser. En una realización adicional de la presente descripción, (aa_2)_m es Gly.

20 En una realización de la presente descripción, el péptido de melanocortina se deriva de α -MSH y (aa_1)_n es Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu o Ser-Ser-Ile-Ile-Ser; Y es His-Phe-Arg-Trp, His-(D-Phe)-Arg-Trp o His-Phe-Arg-(D-Trp); (aa_2)_m es Gly y Z es Lys-Pro-Val.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoácidas ramificadas y un péptido de α -MSH seleccionado del grupo que consiste en

25 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID NO:1),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),

Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID NO:3),
 Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID NO:5),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val), y
 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),

5

donde la Val o (D-Val) más carboxiterminal es opcionalmente una amida de valina.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas
 10 aminoacídicas ramificadas y un péptido de γ -MSH que tiene la secuencia aminoacídica:
 $(aa_1)_n$ -Y-(aa_2)_m-Z

donde n es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 y (aa_1) es independientemente cualquier residuo
 aminoacídico natural o no natural, y

15

donde m es 0 o 1 y (aa_2) es cualquier residuo aminoacídico natural o no natural,

donde Y se selecciona del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp; His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-
 Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

20

donde Z se selecciona del grupo que consiste en Arg-Phe-Gly, Arg-(D-Phe)-Gly, Arg-Phe y Arg-(D-Phe); y Phe o
 (D-Phe) es amida de fenilalanina o Gly es amida de glicina.

En una realización de la presente descripción, (aa_1)_n se selecciona del grupo que consiste en Tyr-Val-Met-Gly y Tyr-

Val-Nle-Gly. En una realización adicional de la presente descripción, (aa₂)_m es Asp.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido de γ 1-MSH seleccionado del grupo que consiste en

5

Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,

Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,

Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,

10

Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly, y

Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,

15

donde la Gly más carboxiterminal es opcionalmente amida de glicina.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoacídicas ramificadas y un péptido de γ 2-MSH seleccionado del grupo que consiste en

20

Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe (SEQ ID NO:11),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe (SEQ ID NO:13),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe), y
 Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),

5 donde la Phe o (D-Phe) más carboxiterminal es opcionalmente una amida de fenilalanina.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoácidas ramificadas y un análogo de lactama cíclica de α -MSH, en una realización de la presente descripción, un análogo de lactama cíclica de α -MSH de cadena lateral.

10

En una realización de la presente descripción, el análogo de lactama cíclica de α -MSH se selecciona del grupo que consiste en Ac-Nle-ciclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-NH₂ (MT-II, melanotán II); SHU9005, SHU9119, [DNaI(1')]-MTII, [NaI(2')]-MTII, un análogo de lactama cíclica de α -MSH(1-13); un análogo de lactama cíclica de cadena lateral de un fragmento de α -MSH; un análogo de lactama cíclica de α -MSH(4-10); MBX36; MBX37; Ac-Nle4-ciclo[Asp5, D-Phe7,
 15 Lys10] α -MSH(4-10)-NH₂; análogo de disulfuro cíclico de α -MSH (4-10); un análogo de lactama cíclica de α -MSH (4-11); Ac-[Nle4,D-Orn5,Glu8]alfa-MSH4-11-NH; Ac-[Nle4,D-Orn5,D-Phe7,Glu8]alfa-MSH4-11-NH₂; [N-acetil-Cys4,D-Phe7,Cys10]- α -MSH (4-13), cíclico; o variantes de los mismos.

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoácidas ramificadas y un análogo de α -MSH ciclado con metal; en una realización de la presente descripción,
 20 [Cys3,4,10,-D-Phe7]-MSH3-13 (DOTA-ReCCMSH) ciclado con ReO acoplado a ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA).

En una realización, el análogo de melanocortina de la presente descripción comprende una o más sondas aminoácidas ramificadas y un puente disulfuro que proporciona un derivado ciclado de α -MSH, tal como, en una realización de la presente descripción, MBJ-06 (WO1998027113).

5 Exención de responsabilidad

En una realización particular de la presente descripción, el análogo peptídico de la presente descripción no comprende un análogo de α -MSH y γ -MSH como se describe en el documento WO 2014/060606.

- 10 En una realización de la presente descripción, el presente análogo peptídico no comprende un péptido de α -MSH y/o γ -MSH, ni variantes de los mismos.

En una realización de la presente descripción, el presente análogo peptídico comprende un péptido distinto de un péptido de α -MSH y/o γ -MSH, o variantes del mismo.

- 15 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico no comprende un péptido de α -MSH y/o γ -MSH que tiene una sonda aminoácida ramificada enlazada covalentemente (o enlazada mediante un enlace peptídico) al aminoácido más aminoterminal de dicho péptido de α -MSH y/o γ -MSH.

- 20 En una realización de la presente descripción, el análogo peptídico no comprende un péptido de α -MSH y/o γ -MSH que tiene una sonda aminoácida ramificada, la cual comprende al menos un residuo de lisina, donde dicha sonda aminoácida ramificada está enlazada covalentemente al aminoácido más aminoterminal de dicho péptido de α -MSH y/o γ -MSH.

- 25 El aminoácido más aminoterminal de α -MSH es Ser (subrayado: Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val).

El aminoácido más aminoterminal de γ -MSH es Tyr (subrayado: Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe(-Gly)).

- 30 En una realización donde el análogo peptídico de la presente descripción comprende una (1) sonda aminoácida ramificada, donde uno o más (o al menos uno) de los residuos de aminoalquil aminoácido de la sonda aminoácida ramificada es lisina y donde el péptido es α -MSH y/o γ -MSH, o variantes de los mismos, dicha sonda aminoácida ramificada no está fijada al extremo aminoterminal de dicho péptido.

- 35 En una realización de la presente descripción, el primer uno o más residuos de aminoalquil aminoácido de la una o más sondas aminoácidas ramificadas no está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, siempre que i) dichos análogos peptídicos comprendan una (1) sonda aminoácida ramificada, ii) dicha sonda aminoácida ramificada comprenda uno o más residuos de lisina y/o iii) dicho análogo peptídico comprenda un péptido de melanocortina seleccionado del grupo que consiste en α -MSH y γ -MSH (que comprende γ 1-MSH y γ -MSH).

- 40 En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción no comprende ni incluye:
Un péptido que consiste en de 8 a 22 residuos aminoácidos que comprenden la secuencia aminoácida: X-(aa₁)_n-Y-(aa₂)_m-Z

donde X comprende una sonda aminoácida ramificada que tiene un primer residuo de lisina (Lys₁) seleccionado de entre Lys y D-Lys, estando dicho primer residuo de lisina enlazado mediante un enlace peptídico a (aa₁)_n,

- 45 estando opcionalmente dicho primer residuo de lisina enlazado mediante enlaces peptídicos a un segundo residuo de lisina (Lys₂), o a un segundo y tercer residuos de lisina (Lys₃), para formar una cadena lineal de un total de 2 o 3 residuos de lisina seleccionados de entre Lys y D-Lys,

donde la una o más cadenas laterales de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de lisina se modifican

- 50 fijando al grupo amino ε de dichos uno o más de cada uno de dichos residuos de lisina una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa₃) es un residuo aminoácido seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

con la condición de que X consista en de 2 a 9 residuos aminoácidos,

- 55 donde Y comprende una secuencia aminoácida que consiste en 4 residuos aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO:16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

donde Z comprende una secuencia aminoácida que consiste en 2 o 3 residuos aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-

- 60 (D-Phe); y

donde n es un número seleccionado de entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5 y (aa₁) puede ser independientemente cualquier residuo aminoácido natural o no natural, y

donde m es 0 o 1 y (aa₂) puede ser cualquier residuo aminoácido natural o no natural.

- 65 En una realización, el análogo peptídico de la presente descripción no comprende ni incluye:
Un péptido que consiste en de 8 a 22 residuos aminoácidos que comprenden la secuencia aminoácida: X-(aa₁)_n-

Y-(aa₂)_m- Z

donde X comprende una sonda aminoacídica ramificada que tiene un primer residuo de lisina (Lys₁) seleccionado entre Lys y D-Lys, estando dicho primer residuo de lisina enlazado mediante un enlace peptídico a (aa₁)_n,

estando dicho primer residuo opcionalmente enlazado mediante enlaces peptídicos a un segundo residuo de lisina (Lys₂), o a un segundo y tercer residuo de lisina (Lys₃), para formar una cadena lineal de un total de 2 o 3 residuos de lisina seleccionados de entre Lys y D- Lys,

donde la una o más cadenas laterales de uno o más de cada dicho primer, segundos y/o tercer residuos de lisina se modifican fijando al grupo amino ε de dichos uno o más de cada uno de dichos residuos de lisina una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p;[(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3 y (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala,

con la condición de que X consista en de 2 a 9 residuos aminoacídicos,

donde Y comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 4 residuos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID NO:16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

donde Z comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 residuos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe); y

donde (aa₁)_n se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu, Ser-Ser-Ile-Ile-Ser, Tyr-Val-Met-Gly and Tyr-Val-Nle-Gly; y donde (aa₂)_m se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp.

Procedimientos de preparación

Los análogos peptídicos según la presente descripción se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por tanto, en algunas realizaciones de la presente descripción, el péptido y la sonda aminoacídica ramificada se preparan, cada uno, mediante técnicas estándar de preparación de péptidos, tales como síntesis en solución o síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS), tal como síntesis en fase sólida de tipo Merrifield.

En una realización, los análogos peptídicos de la presente descripción se preparan mediante síntesis en fase sólida construyendo primero la secuencia peptídica farmacológicamente activa, usando procedimientos estándar de protección, acoplamiento y desprotección muy conocidos, acoplando a continuación secuencialmente la sonda aminoacídica ramificada sobre el péptido activo de una manera similar a la construcción del péptido activo y, por último, escindiendo el análogo peptídico completo del vehículo. Esta estrategia produce un péptido, donde la sonda aminoacídica ramificada está fijada covalentemente al péptido farmacológicamente activo en el átomo de nitrógeno aminoterminal del péptido.

En una realización de la presente descripción, el nitrógeno alfa sobre el aminoácido final de la secuencia aminoacídica ramificada se protege con acetilo, usando técnicas de acilación convencionales, antes o después del acoplamiento de la secuencia aminoacídica ramificada sobre el péptido activo.

Los restos reactivos en los extremos amino y carboxilo, que facilitan el acoplamiento de aminoácidos durante la síntesis, así como los grupos funcionales reactivos de las cadenas laterales, pueden interactuar con los extremos libres u otros grupos de las cadenas laterales durante la síntesis y elongación del péptido e influir negativamente en el rendimiento y la pureza. Por tanto, se desarrollan grupos químicos que se unen a grupos funcionales específicos de los aminoácidos y bloquean, o protegen, el grupo funcional de reacciones inespecíficas. Los aminoácidos individuales purificados se hacen reaccionar con estos grupos protectores antes de la síntesis y a continuación se eliminan selectivamente durante etapas específicas de la síntesis de péptidos. Los ejemplos de grupos protectores aminoterminales son t-Boc y Fmoc, usados habitualmente en la síntesis de péptidos en fase sólida. Los grupos protectores carboxiterminales se usan principalmente en la síntesis en fase líquida. Debido a que la desprotección aminoterminal se produce continuamente durante la síntesis de péptidos, se han creado esquemas de protección en los que los diferentes tipos de grupos protectores de las cadenas laterales (bencilo; Bzl o terc-butilo; tBu) se combinan con Boc o Fmoc, respectivamente, para conseguir la desprotección optimizada.

En una realización particular de la presente descripción, cuando se prepara la sonda aminoacídica ramificada, ejemplificada mediante Ac(Ac-Lys-Lys)Lys-, el grupo de protección para la Lys es Mtt, cuyo aminoácido protegido está comercializado (Fmoc-Lys(Mtt)-OH; N-α-Fmoc-N-ε-4-metiltrilit-L-lisina, n.º CAS 167393-62-6). Lys(Mtt) permite proteger la Lys con acetilo, ya que no está escindido en las condiciones que escinden Fmoc, y se puede eliminar sin escisión de otros grupos protectores de las cadenas laterales.

En algunas realizaciones de la presente descripción, el procedimiento de preparación se optimiza mediante procedimientos habituales en la técnica que pueden aumentar el rendimiento y/o la calidad del péptido sintético así preparado. Por ejemplo, el uso de dipéptidos de pseudoprolina (oxazolidina) en la SPPS con Fmoc de péptidos que contienen serina y treonina puede conducir a mejoras en la calidad y el rendimiento de los productos brutos y puede ayudar a evitar la síntesis repetitiva innecesaria de secuencias fallidas. Estos dipéptidos son fáciles de usar: simplemente se sustituye un residuo de serina o treonina junto con el residuo aminoacídico anterior de la secuencia peptídica con el dipéptido de pseudoprolina apropiado. La secuencia natural se regenera en la escisión y desprotección.

En una realización de la presente descripción, la secuencia del péptido farmacológicamente activo y la sonda aminoácídica ramificada (o partes de la misma) se preparan, cada uno, independientemente, por ejemplo, mediante síntesis en solución, síntesis en fase sólida, técnicas recombinantes o síntesis enzimática, seguida de acoplamiento de las (al menos) dos secuencias mediante procedimientos de condensación de segmentos muy conocidos, indistintamente en solución o usando técnicas en fase sólida, o una combinación de las mismas.

En una realización de la presente descripción, los péptidos se preparan mediante procedimientos de ADN recombinante y la sonda aminoácídica ramificada se prepara mediante síntesis en fase sólida o en solución. En una realización de la presente descripción, la conjugación del péptido y la sonda aminoácídica ramificada se lleva a cabo usando ligadura química. Esta técnica permite el ensamblaje de segmentos peptídicos totalmente desprotegidos de una manera muy específica. En otra realización de la presente descripción, la conjugación se realiza mediante formación de enlaces peptídicos catalizada por proteasas, lo que ofrece una técnica muy específica para combinar segmentos peptídicos totalmente desprotegidos mediante un enlace peptídico.

En una realización de la presente descripción, el aminoácido carboxiterminal de la sonda aminoácídica ramificada o el aminoácido carboxiterminal del péptido se fija al material de soporte sólido por medio de un enlazador común tal como 2,4-dimetoxi-4'-hidroxibenzofenona, ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico, ácido 4-hidroximetilbenzoico, ácido 4-hidroximetilfenoxiacético, ácido 3-(4-hidroximetilfenoxi)propiónico o ácido p-((R,S)- α -[1-(9H-fluoren-9-il)metoxiformamido]-2,4-dimetoxibencil}fenoxiacético (enlazador de amida de Rink).

Los ejemplos de materiales de soporte sólidos (MSS) adecuados son, p. ej., resinas funcionalizadas tales como poliestireno, poliácridamida, polidimetilacrilamida, polietilenglicol, celulosa, polietileno, polietilenglicol injertado sobre poliestireno, látex, perlas magnéticas Dynabeads, etc.

En alguna realización, los análogos peptídicos de la presente descripción producidos se escinden del material de soporte sólido por medio de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, etc., opcionalmente en combinación con un fenol, tioanisol, etc., o, en otras realizaciones, el conjugado peptídico de la presente descripción se escinde del soporte sólido por medio de una base como amoniaco, hidracina, un alcóxido, tal como etóxido de sodio, un hidróxido, tal como hidróxido de sodio, etc.

En otras realizaciones, los análogos peptídicos de la presente descripción se pueden preparar o producir mediante técnicas recombinantes. Por tanto, en un aspecto de la presente descripción, el péptido es producido por células hospedadoras que comprenden una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido o análogo peptídico asociado operativamente con un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión en dichas células hospedadoras. En algunas realizaciones de la presente descripción, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende, o incluso consiste en, un promotor que dirigirá la expresión de la proteína de interés en dichas células. Un experto en la materia podrá identificar fácilmente las segundas secuencias de ácido nucleico útiles (p. ej., vectores y plásmidos) para su uso en una célula hospedadora determinada.

El procedimiento para producir un péptido recombinante en general comprende las etapas de: proporcionar una célula hospedadora, preparar una construcción de expresión genética que comprende un primer ácido nucleico que codifica el péptido enlazado operativamente a un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión de dicha proteína de interés en la célula hospedadora, transformar la célula hospedadora con la construcción y cultivar la célula hospedadora, obteniendo de ese modo la expresión del péptido. En una realización de la presente descripción, el péptido producido recombinantemente es excretado por las células hospedadoras. La célula hospedadora incluye cualquier célula hospedadora adecuada conocida en la técnica, lo que incluye células procariotas, células de levadura, células de insecto y células de mamífero.

En una realización de la presente descripción, el péptido recombinante así producido se aísla mediante cualquier procedimiento convencional y se puede enlazar mediante métodos químicos convencionales de formación de enlaces peptídicos a cualquier resto aminopeptídico ramificado adecuadamente protegido. El experto en la materia podrá identificar las etapas de aislamiento de proteínas adecuadas para purificar el péptido.

Procedimientos de Tratamiento

Un aspecto es proporcionar análogos peptídicos como se definen según la presente descripción para uso como un medicamento.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona procedimientos para el tratamiento, la prevención o el alivio de una afección médica. En una realización, tales procedimientos según la presente descripción comprenden una o más etapas de administración o liberación de una cantidad efectiva de un análogo peptídico según la presente descripción, o una composición farmacéutica que comprende uno o más de tales péptidos, a un individuo que lo necesita. En una realización, tales etapas de administración o liberación según la presente descripción son simultáneas, secuenciales o independientes.

Un individuo que lo necesita, como se denomina en esta solicitud, es un individuo que se beneficia de la administración de un péptido o una composición farmacéutica según la presente descripción. En una realización de la presente descripción, tal individuo padece una enfermedad o afección o corre riesgo de padecerla. En una realización de la presente descripción, el individuo puede ser cualquier ser humano, masculino o femenino, lactante, de edad media o anciano. En una realización de la presente descripción, el trastorno que se va a tratar o prevenir en el individuo está relacionado con la edad del individuo, la salud general del individuo, los medicamentos usados para tratar al individuo y con si el individuo tiene o no antecedentes de padecer enfermedades o trastornos que han o pueden haber inducido el trastorno en el individuo.

Los términos “tratamiento” y “tratar”, como se emplean en esta solicitud, se refieren al tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, enfermedad o trastorno. El término está destinado a incluir el espectro completo de tratamientos para una afección determinada que padece el paciente, tal como la administración del análogo peptídico con el fin de: aliviar o mitigar síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, mantener parcialmente las manifestaciones clínicas de la enfermedad o trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir o reducir el riesgo de adquirir la afección, enfermedad o trastorno, donde “prevenir” o “prevención” se debe entender que se refiere al tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo de aparición de síntomas o complicaciones. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. Sin embargo, el tratamiento de animales, tales como ratones, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y cerdos, también se encuentra dentro del alcance de la presente descripción. Los pacientes que se van a tratar según la presente descripción pueden ser de diversas edades, por ejemplo, adultos, niños, niños menores de 16 años, niños de 6-16 años, niños de 2-16 años, niños de 2 meses a 6 años o niños de 2 meses a 5 años.

En una realización, la presente descripción se refiere a un análogo peptídico según la presente descripción para uso en el tratamiento de una afección isquémica, una afección inflamatoria y/o una afección metabólica.

En una realización, la presente descripción se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una afección isquémica, una afección inflamatoria y/o una afección metabólica, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad efectiva de un análogo peptídico según la presente descripción a un individuo que lo necesita.

Principios activos adicionales

En algunas realizaciones, los análogos peptídicos de la presente descripción pueden combinarse con, o comprender, uno o más principios activos adicionales que se entienden como otros compuestos terapéuticos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por tanto, en una realización, los procedimientos de tratamiento según la presente descripción comprenden además una o más etapas de administración de uno o más principios activos adicionales, simultánea o secuencialmente y en cualquier proporción adecuada.

En una realización, los procedimientos de tratamiento según la presente descripción incluyen una etapa donde la composición farmacéutica o el análogo peptídico como se define en esta solicitud se administra simultánea, secuencial o independientemente en combinación con uno o más principios activos adicionales.

Administración y posología

Según la presente descripción, en una realización, se administra una composición que comprende un análogo peptídico como se define en esta solicitud a individuos que la necesitan en dosis farmacéuticamente efectivas o en una cantidad terapéuticamente efectiva.

En una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva de un péptido según la presente descripción es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo de, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno determinados y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un fin terapéutico particular dependerá de la gravedad y el tipo de trastorno, así como del peso y estado general del sujeto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una “cantidad terapéuticamente efectiva”.

En una realización de la presente descripción, la composición se administra en dosis de 1 µg/día a 100 mg/día; tal como de 1 µg/día a 10 µg/día, tal como 10 µg/día a 100 µg/día, tal como 100 µg/día a 250 µg/día, tal como 250 µg/día a 500 µg/día, tal como 500 µg/día a 750 µg/día, tal como 750 µg/día a 1 mg/día, tal como 1 mg/día a 2 mg/día, tal como 2 mg/día a 5 mg/día o tal como 5 mg/día a 10 mg/día, tal como 10 mg/día a 20 mg/día, tal como 20 mg/día a 30 mg/día, tal como 30 mg/día a 40 mg/día, tal como 40 mg/día a 50 mg/día, tal como 50 mg/día a 75 mg/día o tal como 75 mg/día a 100 mg/día.

En una realización de la presente descripción, se administra una única dosis de la composición y puede comprender

de 1 µg/kg de peso corporal a 100 mg/kg de peso corporal; tal como de 1 a 10 µg/kg de peso corporal, tal como 10 a 100 µg/día, tal como 100 a 250 µg/kg de peso corporal, tal como 250 a 500 µg/kg de peso corporal, tal como 500 a 750 µg/kg de peso corporal, tal como 750 µg/kg de peso corporal a 1 mg/kg de peso corporal, tal como 1 mg/kg de peso corporal a 2 mg/kg de peso corporal, tal como 2 a 5 mg/kg de peso corporal, tal como 5 a 10 mg/kg de peso corporal, tal como 10 a 20 mg/kg de peso corporal, tal como 20 a 30 mg/kg de peso corporal, tal como 30 a 40 mg/kg de peso corporal, tal como 40 a 50 mg/kg de peso corporal, tal como 50 a 75 mg/kg de peso corporal o tal como 75 a 100 mg/kg de peso corporal.

En una realización de la presente descripción, se administra una dosis según la presente descripción una o varias veces al día, tal como de 1 a 6 veces al día, tal como de 1 a 5 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 4 veces al día, tal como de 2 a 3 veces al día.

Vías de administración

Se apreciará que la vía de administración preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar, la ubicación del tejido que se va a tratar en el cuerpo y del principio activo elegido.

Tratamiento sistémico

En una realización de la presente descripción, la vía de administración permite introducir el análogo peptídico en la corriente sanguínea para, en última instancia, dirigirlo a los puntos de acción deseados.

En una realización de la presente descripción, las vías de administración son cualquier vía adecuada, tal como una vía enteral (que incluye la administración oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal e intraperitoneal) y/o una vía parenteral (que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

Las formas farmacéuticas apropiadas para tal administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Administración parenteral

La administración parenteral es cualquier vía de administración que no sea la vía oral/enteral mediante la que el medicamento evita la degradación de primer paso en el hígado. Por consiguiente, la administración parenteral incluye cualquier inyección e infusión, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua, tal como administración intravenosa, administración intramuscular o administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y administración tópica.

Por consiguiente, en una realización de la presente descripción, el análogo peptídico o la composición se administra por vía tópica para atravesar cualquier membrana mucosa de un animal al que se administra la sustancia o el péptido, p. ej., en la nariz, vagina, ojo, boca, tracto genital, pulmones, tracto gastrointestinal o recto, por ejemplo, la mucosa de la nariz o la boca y, por consiguiente, la administración parenteral también puede incluir la administración bucal, sublingual, nasal, rectal, vaginal e intraperitoneal, así como la administración pulmonar y bronquial mediante inhalación o instilación. En algunas realizaciones de la presente descripción, el análogo peptídico se administra por vía tópica para atravesar la piel.

En una realización de la presente descripción, se emplean las formas intravenosa, subcutánea e intramuscular de administración parenteral.

Tratamiento local

En una realización, el análogo peptídico o la composición según la presente descripción se usa como un tratamiento local, es decir, se introduce directamente en el uno o más puntos de acción. Por consiguiente, el péptido se puede aplicar directamente a la piel o la mucosa, o el péptido se puede inyectar en el punto de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o en una arteria terminal que conduce directamente al tejido enfermo.

Formulaciones farmacéuticas

En una realización de la presente descripción, los análogos peptídicos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones o compuestos farmacéuticos según la presente descripción se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocidos según técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.

En el presente contexto, el término "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye sales farmacéuticamente

aceptables, lo que indica una sal que no es perjudicial para el paciente. Tales sales incluyen sales de adición ácidas o básicas farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas, sales de amonio y sales de amonio alquiladas farmacéuticamente aceptables. Un derivado farmacéuticamente aceptable incluye además ésteres, profármacos u otros precursores farmacéuticamente aceptables de un compuesto que pueden ser metabolizados biológicamente para proporcionar el compuesto activo, o formas cristalinas de un compuesto.

La composición farmacéutica o composición farmacéuticamente aceptable se puede formular específicamente para administración mediante cualquier vía adecuada, tal como una vía enteral, la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

En una realización de la presente descripción, las composiciones farmacéuticas o los péptidos de la presente descripción se formulan para atravesar la barrera hematoencefálica.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, pastillas, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando proceda, se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos, o se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del principio activo, tal como liberación mantenida o prolongada, según procedimientos muy conocidos en la técnica. Se pueden combinar dos principios activos en la misma forma farmacéutica sólida para proporcionar la liberación controlada de un principio activo y la liberación inmediata de otro principio activo.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para reconstituirlos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables de absorción lenta también se considera que están dentro del alcance de la presente descripción.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, pomadas, cremas/lociones, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

En una realización, un compuesto o péptido para uso según la presente descripción se utiliza generalmente como la sustancia libre o como un derivado farmacéuticamente aceptable, tal como un éster farmacéuticamente aceptable o tal como una sal del mismo. Los ejemplos de estos últimos son: una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene una funcionalidad de base libre y una sal de adición de base de un compuesto que tiene una funcionalidad de ácido libre. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal no tóxica de un compuesto para uso según la presente descripción, estas sales se preparan generalmente haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o haciendo reaccionar un ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para uso según la presente descripción contiene una funcionalidad de base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para uso según la presente descripción contiene una funcionalidad de ácido libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen la forma aniónica del compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como un ion sodio o amonio. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la descripción y constituyen un aspecto adicional de la presente descripción. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxil-3-naftoato)).

En una realización de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción están en formas cristalinas, por ejemplo, formas cocrystalizadas o hidratos de formas cristalinas.

El término "profármaco" se refiere a péptidos que se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto precursor de las fórmulas anteriores, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre o mediante metabolismo en las células, tales como, por ejemplo, las células de los ganglios basales. Se proporciona una descripción exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drug as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la ACS Symposium Series y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres no tóxicos y farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente descripción. Los ésteres de los compuestos de la presente descripción se pueden preparar según procedimientos convencionales "March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001.

En una realización, para administración parenteral, se emplean soluciones de péptidos según la presente descripción en solución acuosa estéril, en propilenglicol acuoso o en aceite de sésamo o cacahuete. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente cuando proceda y el diluyente líquido se debe hacer isotónico con, p. ej., solución salina o glucosa suficientes. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, 5 intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Se puede disponer fácilmente de todos los medios acuosos estériles que se van a emplear mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen cargas o diluyentes o sólidos inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, 10 talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Asimismo, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación mantenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos según la presente descripción y 15 los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran a continuación fácilmente en un abanico de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma farmacéutica unitaria mediante procedimientos muy conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente descripción para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, 20 tales como cápsulas o comprimidos, que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del principio activo y que pueden incluir un excipiente adecuado.

Además, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

25 Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el uno o más principios activos 30 mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo: diluyentes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar 35 recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes de los Estados Unidos n.º 4 356 108; 4 166 452 y 4 265 874, cuyo contenido se incorpora en esta solicitud por referencia, para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para 40 liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas donde el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, 45 aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el compuesto para uso según la presente descripción mezclado con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural tal, como lecitina, o productos de la 50 condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las 55 suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como una parafina 60 líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar un preparado oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

65 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión

y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que comprenden péptidos para uso según la presente descripción también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma tragacanto; fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semillas de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

- 10 Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante y un agente colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según procedimientos conocidos que usan agentes de suspensión o agentes humectantes y dispersantes adecuados descritos anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convenientemente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave que usa mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

- 25 Las composiciones también pueden estar en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la descripción. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

- 30 Los péptidos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de un abanico de fosfolípidos tales como, pero no limitados a, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 35 Además, algunos péptidos de la presente descripción pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. Tales solvatos también están abarcados dentro del alcance de la descripción.

- 40 Por tanto, una realización adicional proporciona una composición farmacéutica que comprende un péptido para uso según la presente descripción, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 45 La presente descripción también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden la α -MSH, los análogos de γ -MSH, los análogos de GLP-1, los análogos de GLP-2 y los análogos del extremo amino de anexina A1 de la presente descripción, así como los análogos de α -MSH y γ -MSH, los análogos de GLP-1, los análogos de GLP-2 o los análogos de extremo amino de anexina A1 de la presente descripción para uso como un medicamento.

- 50 Específicamente, los análogos de α -MSH y γ -MSH α -MSH, los análogos de γ -MSH, los análogos de GLP-1, los análogos de GLP-2 y los análogos del extremo amino de anexina A1 según la presente descripción son potencialmente adecuados para uso en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o más órganos de un mamífero, donde dicho tratamiento puede ser profiláctico, paliativo o curativo.

- 55 En una realización de la presente descripción, dichas afecciones isquémicas en cuestión pueden ser debidas a, o causadas por, afecciones subyacentes tales como accidente cerebrovascular, lesión, shock séptico, hipotensión sistémica, paro cardíaco debido a ataque cardíaco, arritmia cardíaca, enfermedad ateromatosa con trombosis, embolia del corazón o de un vaso sanguíneo de cualquier órgano, vasoespasmo, aneurisma aórtico o aneurismas en otros órganos, estenosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, miocarditis, mixodemia o endocarditis.

- 60 Además, en una realización de la presente descripción, dicha afección isquémica y/o inflamatoria puede estar asociada a cirugía, tal como cirugía mayor, donde dicha cirugía puede incluir cirugía cardiotorácica, cirugía abdominal, cirugía de la aorta, y/u otros vasos sanguíneos importantes, reparación de una o más válvulas cardíacas, injerto de derivación de la arteria cardíaca (CABG), cirugía en la raíz aórtica o la rama aórtica, lo que incluye las arterias carótidas comunes, y cirugía cardíaca combinada tal como sustitución de una o más válvulas y CABG y/o cirugía de la raíz aórtica.

- 65 Asimismo, en una realización de la presente descripción, dicha afección isquémica y/o inflamatoria puede estar

asociada al trasplante de órganos, tal como el trasplante de órganos sólidos, lo que incluye trasplante de corazón, trasplante de pulmón, trasplante combinado de corazón y pulmón, trasplante de hígado y trasplante de riñón.

- En una realización de la presente descripción, dicha afección isquémica y/o inflamatoria es síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) posquirúrgico o disfunción orgánica posquirúrgica, lo que incluye insuficiencia renal posquirúrgica, tal como lesión renal aguda (IRA), nefrotoxicidad y/o insuficiencia renal crónica (IRC).

En una realización de la presente descripción, dicha afección isquémica y/o inflamatoria es lesión de reperfusión.

- 10 Asimismo, dicha afección isquémica y/o inflamatoria puede ser una enfermedad inflamatoria, lo que incluye, pero no se limita a, artropatía (enfermedad articular), artritis reumatoide (AR), gota, enfermedades inflamatorias del sistema gastrointestinal y esclerosis múltiple.

- Además de las afecciones isquémicas y/o inflamatorias, los análogos de α -MSH y γ -MSH α -MSH, los análogos de γ -MSH, los análogos de GLP-1, los análogos de GLP-2 y los análogos del extremo amino de anexina A1 según la presente descripción son potencialmente adecuados para uso en el tratamiento de una afección metabólica que incluye diabetes sacarina de tipo 1 o tipo 2, afecciones prediabéticas que incluyen intolerancia a la glucosa, obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, diabetes gestacional o enfermedad metabólica asociada al síndrome de ovario poliquístico, donde dicho tratamiento puede ser profiláctico, paliativo o curativo.

- 20 Los péptidos modificados según esta descripción se pueden usar para tratar las mismas enfermedades y afecciones para las que se ha indicado el péptido precursor.

Ejemplos

25

Ejemplo 1: Síntesis de análogos de péptidos de α -MSH modificados con SAR

Análogo 1 de α -MSH:

Ac-(Ac-Lys-Lys)-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

30

Análogo 1 de γ -MSH:

Ac-(Ac-Lys-Lys)-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂.

- Los péptidos se fabrican utilizando síntesis química con Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo). Los péptidos se preparan usando una resina de poliestireno, funcionalizada con un enlazador apropiado, y los péptidos se fabrican a continuación usando un sintetizador de péptidos Intavis. Se añade un exceso de aminoácidos de 4 veces con respecto a la resina y se usó indistintamente HATU hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o HCTU (hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio) en un exceso de 3,95 veces para crear el éster activo. Junto con un exceso de 8 veces de DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) como base, estos reactivos catalizan la adición del siguiente aminoácido. Una vez que el aminoácido está acoplado (cada ciclo incluye un ciclo de acoplamiento doble para asegurar el acoplamiento eficiente), la resina se expone a 20 % de anhídrido acético para terminar ("proteger") cualquier cadena peptídica que no haya añadido el siguiente aminoácido.

- Los aminoácidos se disuelven en NMP (N-metil-2-pirrolidona) o DMF (dimetilformamida) para el lavado. La piperidina se usa para eliminar el grupo Fmoc al final de cada ciclo de acoplamiento, lo que permite añadir el siguiente aminoácido.

El análogo 1 de α -MSH se preparó con Lys(Mtt) en el extremo; se acetiló el péptido, se eliminó el Mtt, se añadió Lys, se añadió Lys y a continuación se volvió a acetilar.

50

- Para el análogo 1 de γ -MSH, la adición de uno o más dipéptidos de pseudoprolina (oxazolidina) durante la síntesis de péptidos que contienen serina y/o treonina dio como resultado mejoras en la calidad del péptido y un aumento en el rendimiento del péptido bruto de longitud completa. En este caso, el péptido se integró al MEHF, se añadió un dipéptido de pseudoprolina (Fmoc-YS), se acopló el siguiente aminoácido "Ser" 3 veces para asegurar que se completara y el péptido se terminó manualmente añadiendo la Lys(Mtt), acetilando y a continuación terminando como se indicó anteriormente.

- En cada caso, los péptidos se secaron usando MeOH (3X), DCM (3X), se escindieron usando 92 % de TFA, 2 % de agua, 2 % de triisopropilsilano, 2 % de tioanisol y 2 % de etanoditiol durante 3-4 h a temperatura ambiente. Los péptidos se precipitaron en dietil éter frío, se centrifugaron (2000 rpm) y los sedimentos se lavaron 2X con éter frío. Después de lavar los péptidos, se solubilizaron en agua que contenía 0,1 % de TFA (tampón A) y se sometieron a CLAR de fase inversa usando columnas C18 (tampón B = 95 % de acetonitrilo/0,1 % de TFA).

- La pureza se determinó mediante CLAR analítica y las masas moleculares monoisotópicas teóricas se confirmaron mediante EM. La integridad de la secuencia se verificó mediante secuenciación por EM/EM en tándem con DIC.

Ejemplo 2: Caracterización farmacológica de análogos de α -MSH modificados con SAR**Procedimiento:**

- 5 Se usan células de B16-F1 murinas que expresan MCr1 para la determinación de la afinidad de unión a, y la actividad agonista contra, el MC1r. Se usan células CHO recombinantes humanas que expresan MC3r, MC4r o MC5r para la determinación de la afinidad por, o la actividad agonista contra, el MC3r, MC4r y MC5r, respectivamente. La afinidad de unión se determina en experimentos realizados como se describe en los procedimientos del catálogo para estudios de unión de radioligandos n.º 0644 (MC1r); n.º 0447 (MC3r); n.º 0420 (MC3r) y n.º 0448 (MC5r), Cerep, Francia. En
- 10 todos los experimentos, los valores de K_i se calculan en base a la capacidad del compuesto de ensayo para desplazar ^{125}I -NDP- α MSH. Los elementos de ensayo se ensayan en un intervalo de concentraciones de 10^{-13} a 10^{-5} M.

- Para determinar la actividad agonista contra los MCR se realizan los procedimientos siguientes: las células se incuban con el elemento de ensayo a concentraciones de 10^{-13} a 10^{-5} M. En todos los ensayos, la acumulación de AMPc se determina después de la incubación y la respuesta a una concentración determinada se expresa como un porcentaje de la respuesta agonista específica máxima del control (respuesta específica medida/respuesta agonista específica del control $\times 100$) cuando se usa NDP- α MSH como control positivo. Los valores de CE_{50} (concentración que produce una respuesta específica semimáxima) se determinan mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de concentración-respuesta generadas con valores medios de los replicados usando el ajuste de curva de la ecuación de
- 20 Hill ($Y = D + [(A-D)/(1 + (C/C_{50})^n)]$), donde Y = respuesta específica, D = respuesta específica mínima, A = respuesta específica máxima, C = concentración de compuesto, $C_{50} = \text{CE}_{50}$ y nH = factor de la pendiente). Para conocer más detalles, véanse los protocolos específicos para el protocolo del estudio Cerep n.º 2147 (MC1r); n.º 0959 (MC3r), n.º 0699 (MC4r) y n.º 1869 (MC5r).

25 Análogos peptídicos de ensayo:

Análogo 1: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

30 Análogo 2: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)-NH₂

Análogo 3: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

Análogo 4: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

35 Péptido de control:

Péptido de control 1 (α MSH): Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

40 Péptido de control 2 (NDP- α MSH): Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-DPhe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

ResultadosValores de K_i (nM):

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Péptido de control 1	4,6	114	128	404
Péptido de control 2	1,5	8,8	7,1	14
Análogo 1	1,2	24	26	193

45

Unión a MCr con respecto al péptido de control 1:

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Análogo 1	4x	5x	5x	2x
Análogo 2		3.3x	8.5x	
Análogo 3		41x	47x	
Análogo 4	9.4x	42x	53x	

Valores de CE_{50} (nM):

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Péptido de control 1	13	62	28	1104
Péptido de control 2	15	24	10	40

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Análogo 1	8,9	53	18	625

Ejemplo 3: Caracterización farmacológica de análogos de γ -MSH modificados con SAR

Análogos peptídicos de ensayo:

Análogo 1: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-DTrp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 2: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 3: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-DPhe-Arg-DTrp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 4: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-DTrp-Asp-Arg-DPhe-Gly-NH₂

Análogo 5: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-DTrp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 6: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 7: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-DPhe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Análogo 8: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-DPhe-Arg-DTrp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Péptidos de control:

Péptido de control 1 (γ 2-MSH): Ac-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Péptido de control 2 (DTrp- γ 2-MSH): Ac-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-DTrp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂

Resultados

Valores de K_i (nM):

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
γ 2MSH	104	37	328	1022
DTrp- γ 2MSH	28	34	173	369
Análogo 1	3,8	15	150	215

Afinidad de unión a MC_r con respecto al péptido de control 1:

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Análogo 1	27x	5x	2x	5x

Afinidad de unión a MC_r con respecto al péptido de control 2:

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Análogo 1	4x	2x	2x	3x

Afinidad de unión a MC_r con respecto a α MSH (Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂):

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Péptido de control 1	0.04x	1.5x	0.1x	0.4x
Péptido de control 2	0.16x	0.36x	0.74x	1.1x
Análogo 1	1.2x	7.6x	0.9x	2x
Análogo 2	0.5x	11.6x	1.2x	
Análogo 3		20x	8.5x	
Análogo 4	7.7x	4.8x	1.3x	
Análogo 5	1.9x	38x	2.8x	
Análogo 6		4.6x	2.9x	

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Análogo 7		46x	37x	
Análogo 8	7.3x	37x	10.7x	

Valores de CE50 (nM):

	MC1r	MC3r	MC4r	MC5r
Péptido de control 1	141	46	279	1787
Péptido de control 2	167	170	56	505
Análogo 1	68	2,0	252	555

Ejemplo 4: Síntesis de péptidos modificados con SAR

5

Similarmente a la síntesis de péptidos de análogos peptídicos de α -MSH modificados con SAR (Ejemplo 1), los péptidos se sintetizaron usando síntesis química con Fmoc estándar usando 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU) o hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU) como reactivos de acoplamiento con base de Hunig (N, N-diisopropiletilamina),

10

DIPEA). Para la ramificación de la lisina como se describe más pormenorizadamente a continuación, se usó una combinación de lisinas protegidas ortogonalmente que incluye Fmoc-Lys MTT-OH, Fmoc-Lys(ivDde)-OH y Fmoc-Lys(Boc)-OH.

Los péptidos se escindieron con cócteles de escisión estándar que incluían ácido trifluoroacético, triisopropilsilano y agua y se precipitaron con éter helado. Todos los péptidos brutos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa en columnas con funcionalidad C-18 y usando gradientes de acetonitrilo, agua desionizada y ácido trifluoroacético como tampones de migración. La pureza se determinó mediante cromatografía líquida de alta presión y se obtuvo información de las masas (EM) y secuencias (EM en tandem) usando un espectrómetro de masas de nanospray.

20

SAR fijada en el extremo carboxilo de la secuencia

Ramificación en la lisina carboxiterminal (PROCEDIMIENTO 1): se añadió N- α -Fmoc-N- ϵ -4-metiltrilit-L-lisina a la resina de amida de Rink después de la desprotección con piperidina. Se añadió la secuencia restante del péptido objetivo y se acetiló la secuencia de longitud total con anhídrido acético. A continuación, se eliminó el grupo metiltrilito usando 1 % de ácido trifluoroacético en diclorometano. A continuación, cuando se deseó, se añadió N- α -Fmoc-N- ϵ -Boc-L-lisina adicional a la cadena lateral y se acetiló.

25

Ramificación en otra lisina distinta de la carboxiterminal: de manera análoga a la fijación de SAR a lisinas en la secuencia entre los extremos amino y carboxilo (PROCEDIMIENTO 2).

30

SAR fijada a lisinas en la secuencia entre los extremos amino y carboxilo

PROCEDIMIENTO 2: se añadió N- α -Fmoc-N- ϵ -4-metiltrilit-L-lisina a la secuencia peptídica, se eliminó el metiltrilito después de finalizar la secuencia y, opcionalmente, se realizó la acetilación aminoterminal. Se añadieron secuencialmente análogos de lisina apropiados tales como Fmoc-Lys(MTT)-OH, Fmoc-Lys(ivDde)-OH y Fmoc-Lys(Boc)-OH y se desprotegeron selectivamente, antes de la acetilación, para garantizar la cadena lateral y la adición de acetilo apropiadas.

35

SAR fijada en el extremo amino de la secuencia

40

Ramificación en la lisina aminoterminal (PROCEDIMIENTO 3): se añadió N- α -Fmoc-N- ϵ -4-metiltrilit-L-lisina al extremo amino de la secuencia, se eliminó Fmoc, se acetiló la secuencia en el extremo amino+ y se eliminó el grupo metiltrilito. A continuación, cuando se deseó, se añadió N- α -Fmoc-N- ϵ -Boc-L-lisina adicional a la cadena lateral y se acetiló.

45

Ramificación en otra lisina distinta de la aminoterminal: de manera análoga a la fijación de SAR a lisinas en la secuencia entre los extremos amino y carboxilo (PROCEDIMIENTO 2).**Péptidos**

50

Análogo 1 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

Ac-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-(Lys-Lys-Ac)Lys-NH₂

Pureza: 99,1 %
EM 546,9, 637,8, 765,2

Análogo 2 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

5 Ac-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-(Lys-Lys-Ac)Lys-NH₂

Pureza: 99,3%
EM 635,5, 762,4, 952,7

10 Análogo 3 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

Ac-His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-(Lys-Lys-Ac)Lys-NH₂

15 Pureza: 96,2%
EM: 605,5, 706,2, 847,2, 1058,8

Análogo 4 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

20 Ac-His-Gly-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp- (Lys-Lys-Ac)Lys-NH₂

Pureza: 95,1%
EM: 603,5, 703,9, 844,4, 1055,3

25 Análogo 5 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

Ac-His-(D-Ala)-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-(Lys-Lys-Ac)Lys-NH₂

30 Pureza: 96,9%
EM 706,2, 847,2, 1058,8

Análogo 6 (mediante el PROCEDIMIENTO 1):

35 Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-Lys-Gln-(D-Ala)-Trp-Phe-Ile-Glu-Asn-Glu-Glu-Gln-Glu-Tyr-Val-Gln-Thr-Val-Lys-Lys-(Lys-Ac)Lys-NH₂

Pureza: 96,0
EM 879,2

Análogo 7 (mediante el PROCEDIMIENTO 2):

40 Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-(Ac-(Lys-Ac)Lys-Lys)Lys-Gln-Ala-Trp-NH₂

Pureza: 97,3
EM: 442,2, 662,9

45 **Ejemplo 5: Caracterización farmacológica de análogos de GLP-1 modificados con SAR**

Procedimiento:

50 Se separaron células CHO-K1 que expresan el receptor GLP-1 humano hechas crecer en medio sin antibiótico lavando suavemente con PBS-EDTA (EDTA 5 mM), se recuperaron mediante centrifugación y se resuspendieron en tampón de ensayo (KRH: KCl 5 mM, MgSO₄ 1,25 mM, NaCl 124 mM, HEPES 25 mM, glucosa 13,3 mM, KH₂PO₄ 1,25 mM, CaCl₂ 1,45 mM, 0,5 g/l de BSA).

55 Se mezclaron 12 µl de células con 12 µl del compuesto de ensayo (solubilizado en PBS/0,5 % de BSA y, por último, diluido a partir de una solución madre de 1 mM) a concentraciones crecientes en placas de 96 pocillos y a continuación se incubaron 30 min a temperatura ambiente. La producción de AMPc se determinó después de la adición de un tampón de lisis y 1 hora de incubación mediante el uso de un inmunoanálisis competitivo usando anti-AMPc marcado

con criptato y AMPc marcado con d2 (kit HTRF de CisBio) con valores porcentuales de delta F calculados según las especificaciones del fabricante. Las curvas de respuesta a la dosis se realizaron en paralelo con los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia.

- 5 La tecnología HTRF es un ensayo de valoración basado en una competencia entre el AMPc marcado (exógeno) y el AMPc producido por la célula después de la activación del MCr. El intervalo dinámico del ensayo fue 3-4 veces, lo que significa que el intervalo lineal (que permite la conversión de los datos sin procesar a nM de AMPc) está dentro de ese intervalo. El margen entre la parte superior e inferior de la curva es superior (alrededor de 100), lo que significa que, al convertir a nM de AMPc, el margen de ensayo del AMPc va de 1 nM (basal) a alrededor de 30 nM (Emáx). Todos los experimentos se realizaron en presencia del inhibidor de fosfodiesterasas no selectivo IBMX (1 mM de concentración final).

Los compuestos de ensayo se ensayaron en un intervalo de concentraciones de 10^{-14} a 10^{-7} M.

- 15 Los datos se presentan como valores medios. La CE50 (es decir, la concentración que induce 50 % de la respuesta máxima) y la pendiente de Hill se determinaron mediante análisis de ajuste óptimo después de la transformación logarítmica usando el software GraphPad (versión 6.0).

Péptido de control:

20

GLP-1 (7-36):

H-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH

25

Resultados:

	GLP-1 (7-36)	Análogo 1	Análogo 2
Eficacia máx. en % de péptido de control		101,3	102,4
CE50 (nM)	0,016	0,016	0,040
Pendiente de Hill	1,28	0,73	0,80

- Tanto el análogo 1 como el 2 presentaron actividad agonista total en comparación con el péptido de control GLP-1 (7-36), con valores de CE50 subnanomolares comparables al péptido de control GLP-1 (7-37). La pendiente de Hill inferior indica que se puede obtener actividad agonista a concentraciones inferiores a las que se observarían con el péptido de control.

30

Ejemplo 6: Caracterización farmacológica de análogos de GLP-2 modificados con SAR

Procedimiento:

35

Se separaron células CHO-K1 que expresan el receptor GLP-2 humano hechas crecer en medio sin antibiótico lavando suavemente con PBS-EDTA (EDTA 5 mM), se recuperaron mediante centrifugación y se resuspendieron en tampón de ensayo (KRH: KCl 5 mM, MgSO4 1,25 mM, NaCl 124 mM, HEPES 25 mM, glucosa 13,3 mM, KH2PO4 1,25 mM, CaCl2 1,45 mM, 0,5 g/l de BSA).

40

Se mezclaron 12 µl de células con 12 µl del compuesto de ensayo (solubilizado en PBS/0,5 % de BSA y, por último, diluido a partir de una solución madre de 1 mM) a concentraciones crecientes en placas de 96 pocillos y a continuación se incubaron 30 min a temperatura ambiente. La producción de AMPc se determinó después de la adición de un tampón de lisis y 1 hora de incubación mediante el uso de un inmunoanálisis competitivo usando anti-AMPc marcado con criptato y AMPc marcado con d2 (kit HTRF de CisBio) con valores porcentuales de delta F calculados según las especificaciones del fabricante. Las curvas de respuesta a la dosis se realizaron en paralelo con los compuestos de ensayo y los compuestos de referencia.

45

- La tecnología HTRF es un ensayo de valoración basado en una competencia entre el AMPc marcado (exógeno) y el AMPc producido por la célula después de la activación del MCr. El intervalo dinámico del ensayo fue 3-4 veces, lo que significa que el intervalo lineal (que permite la conversión de los datos sin procesar a nM de AMPc) está dentro de ese intervalo. El margen entre la parte superior e inferior de la curva es superior (alrededor de 100), lo que significa que, al convertir a nM de AMPc, el margen de ensayo del AMPc va de 1 nM (basal) a alrededor de 30 nM (Emáx). Todos los experimentos se realizaron en presencia del inhibidor de fosfodiesterasas no selectivo IBMX (1 mM de concentración final).

55

Los compuestos de ensayo se ensayaron en un intervalo de concentraciones de 10^{-14} a 10^{-7} M.

Los datos se presentan como valores medios. La CE50 (es decir, la concentración que induce 50 % de la respuesta máxima) y la pendiente de Hill se determinaron mediante análisis de ajuste óptimo después de la transformación logarítmica usando el software GraphPad (versión 6.0).

5 Péptido de control:

GLP-2 (1-34):

H-His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Arg-OH

10

Resultados:

	GLP-2 (1-34)	Análogo 3	Análogo 4	Análogo 5
Eficacia máx. en % de péptido de control		101,3	101,5	95,1
CE50 (nM)	0,36	3,4	5,9	8,9
Pendiente de Hill	0,78	0,97	0,96	1,03

Los tres análogos presentaron actividad agonista total en comparación con el péptido de control GLP-2 (1-34), con valores de CE50 en el intervalo nM. Por consiguiente, los ejemplos actuales de análogos de GLP-2 modificados con SAR son agonistas totales y potentes contra el receptor GLP-2 humano.

15

Ejemplo 7: Caracterización farmacológica de fragmentos aminoterminales de AnxA1 modificados con SAR

Procedimiento:

20

Se separaron células recombinantes que coexpresan apoecucorina mitocondrial y receptor de péptido formilo de tipo 2 (FRP2) humano recombinante que se hicieron crecer durante 18 horas antes del ensayo en medio sin antibióticos lavando suavemente con PBS-EDTA (EDTA 5 mM), se recuperaron mediante centrifugación y se resuspendieron en tampón de ensayo (DHEM/F12 de HAM con HEPES y 0,1 % de BSA exento de proteasas). A continuación, las células se incubaron durante al menos 4 horas a temperatura ambiente con coelenterazina h (de Molecular Probes) antes de que se realizaran los estudios de RD.

25

Se inyectaron 50 µl de suspensión celular en 50 µl del compuesto de ensayo o de control (solubilizado en PBS/0,5 % de BSA y, por último, se diluyeron a partir de una solución madre de 1 mM) a concentraciones crecientes en placas de 96 pocillos y a continuación se incubaron 30 min a temperatura ambiente. La emisión de luz resultante se registró usando el sistema de cribado de fármacos funcional 6000 de Hamamatsu (FDSS6000). Para la estandarización de la emisión de luz registrada a través de las placas y entre experimentos, se añadió digitonina 100 µM o ATP 20 µM a algunos de los pocillos.

30

La actividad agonista se expresó como % de la actividad máxima obtenida con el compuesto de control interno Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met.

35

Los compuestos de ensayo se ensayaron en un intervalo de concentraciones de 10^{-11} a 10^{-5} M.

Los datos se presentan como valores medios. Cuando fue posible, se determinó la CE50 (es decir, la concentración que induce 50 % de la respuesta máxima) mediante análisis de ajuste óptimo después de la transformación logarítmica usando el software GraphPad (versión 6.0).

40

Péptido de control 1:

45

AnxA1 (2-26):

Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-Lys-Gln-Ala-Trp-Phe-Ile-Glu-Asn-Glu-Glu-Gln-Glu-Tyr-Val-Gln-Thr-Val-Lys-OH

Péptido de control 2:

50

AnxA1 (2-12):

Ac-Ala-Met-Val-Ser-Glu-Phe-Leu-Lys-Gln-Ala-Trp-NH₂

55

Resultados:

En la bibliografía, los fragmentos aminoterminales tanto de AnxA1 (2-12) como de AnxA1 (2-26) de la proteína AnxA1 se describen como agonistas al receptor FPR2, ninguno de ellos como significativamente potente, pero en este contexto, ni el péptido de control 1 ni el 2 pudieron inducir actividad agonista en el intervalo de concentraciones aplicado. En contraste con esto, tanto el análogo 6 como el análogo 7 presentaron actividad agonista. Para el análogo 5 6, la actividad agonista alcanzó 33 % de la respuesta máxima observada con el compuesto de control interno Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met. La actividad máxima correspondiente del compuesto de control 1 fue inferior a 1 %. Para el análogo 7, la CE50 se determinó a 1,56 μ M. La respuesta agonista máxima obtenida a la dosis máxima ensayada fue 85 % de la respuesta máxima obtenida con el hexapéptido Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met, mientras que la actividad máxima del péptido de control fue inferior a 1 %.

10

REIVINDICACIONES

1. Un análogo peptídico que comprende un péptido y una o más sondas aminoacídicas ramificadas, donde dicha sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido, estando opcionalmente dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido enlazado covalentemente a un segundo residuo de aminoalquil aminoácido, o a un segundo y un tercer residuos de aminoalquil aminoácido, para formar una cadena lineal de 2 o 3 residuos de aminoalquil aminoácido, donde la cadena lateral de uno o más de dichos primer, segundo y/o tercer residuos de aminoalquil aminoácido se modifica, cada una, fijando al grupo amino de la cadena lateral una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q -AAA; $(aa_3)_p$ -AAA_q; AAA_q -(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p y [AAA-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido y (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala, donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido están opcionalmente acetilados,
- 15 donde dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido está enlazado covalentemente al extremo amino de dicho péptido, enlazado covalentemente al extremo carboxilo de dicho péptido y/o fijado al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de aminoalquil aminoácido dentro de dicho péptido, con la condición de que dicha sonda aminoacídica ramificada consista en 2 a 9 residuos aminoacídicos; donde dicho péptido no es un péptido de α -MSH y/o γ -MSH que tiene una sonda aminoacídica ramificada enlazada covalentemente al aminoácido aminoterminal de dicho péptido de α -MSH y/o γ -MSH.
2. El análogo peptídico según la reivindicación 1, donde dicho residuo de aminoalquil aminoácido comprende un grupo aminoalquilo de la cadena lateral seleccionado del grupo que consiste en metilamina (-CH₂NH₂, grupo amino β), etilamina (-C₂H₄NH₂, grupo amino γ), propilamina (-C₃H₆NH₂, grupo amino δ), n-butilamina (-C₄H₈NH₂, grupo amino ϵ), pentilamina (-C₅H₁₀NH₂, grupo amino ζ), n-hexilamina (-C₆H₁₂NH₂, grupo amino η), heptilamina (-C₇H₁₄NH₂, grupo amino θ), octilamina (-C₈H₁₆NH₂, grupo amino ι), nonilamina (-C₉H₁₈NH₂, grupo amino κ), decilamina (-C₁₀H₂₀NH₂, grupo amino λ), undecilamina (-C₁₁H₂₂NH₂, grupo amino μ) y dodecilamina (-C₁₂H₂₄NH₂, grupo amino ν).
3. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido, estando dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido opcionalmente acetilado, donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido se modifica fijando una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q -AAA; $(aa_3)_p$ -AAA_q; AAA_q -(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p y [AAA-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido (opcionalmente acetilado) y (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.
4. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la sonda aminoacídica ramificada comprende un primer residuo de aminoalquil aminoácido enlazado covalentemente a un segundo residuo de aminoalquil aminoácido para formar una cadena lineal de 2 residuos de aminoalquil aminoácido, estando dicho primer residuo de aminoalquil aminoácido opcionalmente acetilado, donde el grupo amino de la cadena lateral de dicho primer y/o dicho segundo residuos de aminoalquil aminoácido se modifica fijando una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en AAA_q -AAA; $(aa_3)_p$ -AAA_q; AAA_q -(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p y [AAA-(aa₃)]_p; donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; AAA es un residuo de aminoalquil aminoácido (opcionalmente acetilado) y (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala.
5. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido se seleccionan individualmente del grupo que consiste en L-lisina, D-lisina, L-ornitina y D-ornitina.
6. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la molécula que va a fijar a dicho grupo amino de la cadena lateral se selecciona independientemente del grupo que consiste en Lys_q -Lys; $(aa_3)_p$ -Lys_q; Lys_q -(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p; [Lys-(aa₃)]_p; Orn_q-Orn; $(aa_3)_p$ -Orn_q; Orn_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Orn]_p; [Orn-(aa₃)]_p; Orn_p-Lys_p; Lys_p-Orn_p; [Orn-Lys]_p y [Lys-Orn]_p, donde q es un número seleccionado de entre 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de entre 1, 2 y 3; (aa₃) es un residuo aminoacídico seleccionado independientemente de entre Arg, His, Gly y Ala; y cada uno de dichos residuos aminoacídicos de Lys, Orn y (aa₃) están opcionalmente acetilados.
7. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde dichos residuos de aminoalquil aminoácido se seleccionan individualmente del grupo que consiste en L-lisina y D-lisina.
8. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la sonda aminoacídica ramificada consiste en 2 residuos aminoacídicos, tal como 3 residuos aminoacídicos, por ejemplo, 4 residuos aminoacídicos, tal como 5 residuos aminoacídicos, por ejemplo, 6 residuos aminoacídicos, tal como 7 residuos aminoacídicos, por ejemplo, 8 residuos aminoacídicos, tal como 9 residuos aminoacídicos.
9. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la sonda aminoacídica ramificada consiste

en 3 residuos de lisina, opcionalmente acetilados.

10. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde la una o más sondas aminoácidas ramificadas se seleccionan del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-, (Ac-Lys)Lys-Lys-, Ac-(Lys)Lys-Lys-, (Lys)Lys-Lys- ; Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-, Lys-(Ac-Lys)Lys-, Ac-Lys-(Lys)Lys-, Lys-(Lys)Lys- ; Ac-(Ac-Lys-Lys)-Lys-, (Ac-Lys-Lys)-Lys-, Ac-(Lys-Lys)-Lys- and (Lys-Lys)-Lys-.
11. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores que comprende 1 sonda aminoácida ramificada.
- 10 12. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido tiene i) un efecto inmunomodulador, lo que incluye efectos antiinflamatorios y/o prorrresolutivos, ii) un efecto metabólico, iii) un efecto cardiovascular y/o iv) un efecto protector de órganos y/o tejidos.
13. El análogo peptídico según las reivindicaciones anteriores, donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en un análogo de lactama cíclica de α -MSH; un análogo de α -MSH ciclado con metal; VIP (péptido intestinal vasoactivo; PHM27), PACAP (péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria), péptido PHI 27 (péptido histidina-isoleucina 27), GHRH 1-24 (hormona liberadora de somatropina 1-24), glucagón, secretina, precursor de la glicentina, GIP (péptido inhibidor gástrico), prealbúmina o transtiretina (TTR), péptido HI-27 y factor liberador de somatropina (GHRF o GHRH), incretinas, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), GLP-1 (7-37), GLP-1 (7-33), péptido similar al glucagón 2 (GLP-2), exendina-4, somatotropinas (tales como somatotropina u hormona del crecimiento (GH)), tirotropinas (tales como hormona estimulante del tiroides (TSH), corticotropinas (tales como hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y beta-endorfina), lactotropinas (tales como prolactina (PRL), gonadotropinas (tales como hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH)), hormona antidiurética (ADH o vasopresina), oxitocina, hormona liberadora de somatropina (GHRH), somatostatina, hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), CREB (proteína de unión al elemento de respuesta de al AMPc), lactotripéptidos, isoleucina-prolina-prolina (IPP), valina-prolina-prolina (VPP), NPY (neuropéptido Y), PYY (péptido YY), APP (polipéptido pancreático aviar) y PPY/PP (polipéptido pancreático), péptidos de proopiomelanocortina (POMC) (lo que incluye péptido aminoterminal de proopiomelanocortina (NPP o pro- γ -MSH), corticotropina (hormona adrenocorticotrópica, o ACTH), péptido intermedio similar a la corticotropina (CLIP), β -lipotropina (β -LPH), lipotropina gamma (γ -LPH), β -MSH, β -endorfina y [met]encefalina); pentapéptidos de encefalina (metencefalina y leuencefalina), péptidos de prodinorfina, dinorfinas (dinorfina A, dinorfina B, α -neoendorfina, β -neoendorfina y dinorfina grande), endorfinas (beta-endorfina, alfa-endorfina, gamma-endorfina, α -neoendorfina y β -neoendorfina), adrenorfina, amidorfina, leumorfina, nociceptina, opiorfina, espinorfina, cininas, neuropéptidos de taquicinina (lo que incluye sustancia P, casinina, neurocinina A (NKA), neurocinina B (NKB), elodoisina y fisalementina), bradisinina, neuromedinas/péptidos relacionados con la bombesina (lo que incluye neuromedina B (NMB), neuromedina N, neuromedina S y neuromedina U (NmU)); angiotensina, bombesina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), α -CGRP, β -CGRP, carnosina, cocaína y transcripción regulada por cocaína y anfetamina (CART), péptido inductor del sueño delta (DSIP), FMRFamida, péptidos relacionados con la FMRFamida (FaRP), galanina, péptido similar a la galanina (GALP), péptido liberador de gastrina (GRP), neuropéptido S, neuropéptido Y, neurofisinas (neurofisina I y neurofisina II), neurotensina, polipéptido pancreático, péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP), RVD-Hp α , hemopresina, VGF (factor de crecimiento nervioso inducible VGF), péptidos derivados del VGF (TLQP-21), calcitonina, amilina (o polipéptido amiloide de islotes (IAPP)), AGG01, adrenomedulina (AM), angiotropina (Ang), factor de motilidad autocrina, proteínas morfogenéticas óseas (BMP) (BMP1, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP10, BMP15), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor neurotrófico derivado de la estirpe celular glial (GDNF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de diferenciación del crecimiento 9 (GDF9), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento derivado de hepatoma (HDGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), IGF-1, IGF-2, factor estimulante de la migración, miostatina (GDF-8), neurotrofinas, neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), trombopoyetina (TPO), factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteínas Wnt, Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt19B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16, factor de crecimiento placentario (PGF), somatotropina fetal bovina (FBS), insulina y factores de crecimiento similares a la insulina, IGF-1, IGF-2, proteínas de unión a IGF, IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, IGFBP7, hormonas peptídicas de la familia de la relaxina, péptidos similares a la relaxina (RLN), péptidos similares a la insulina (INSL), RLN1 (relaxina 1), RLN2 (relaxina 2), RLN3 (relaxina 3), INSL3 (péptido similar a la insulina 3, péptido similar a la insulina específica de las células de Leydig), INSL4 (péptido similar a la insulina 4, péptido similar a la insulina de la placenta temprana, ELIP), INSL5 (péptido similar a la insulina 5) e INSL6 (péptido similar a la insulina 6), gastrina, gastrina-34, gastrina-17, gastrina-14, pentagastrina, hormona tiroidea (T4), hormona liberadora de tirotropina (TRH), vasopresina, hormonas proteicas, hormonas glucoproteicas, hormona del crecimiento (GH), insulina, LH, FSH, hormona estimulante del tiroides (tirotropina, TSH), angiotensina (AGT), angiotensina I, angiotensina II, angiotensina III, angiotensina IV, péptido auricular natriurético (ANP), NT-proBNP, péptido natriurético de tipo B (BNP) y péptido auricular natriurético (ANP), anexina, anexina A-1 (lipocortina I) y anexina A-II (anexina II), o variantes de los mismos.

14. El análogo peptídico según la reivindicación 1, donde dicho péptido es un péptido de anexina A-1, tal como una variante de anexina A-1.
15. Un análogo peptídico según cualquiera de las reivindicaciones para uso como un medicamento.

Figura 1

