

NUEVOS PÉPTIDOS COMO ANTAGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE LA IL-23

La presente divulgación se refiere a antagonistas del receptor del péptido IL-23 y a su uso médico, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, tal como la enfermedad de Crohn. Los compuestos que se divulgan en el presente documento son péptidos macrolactámicos y muestran solubilidad y estabilidad elevadas en condiciones neutras también en líquidos intestinales y gástricos simulados. Los péptidos macrolactámicos muestran potencia elevada *in vitro* en el receptor de la interleucina 23 (IL-23R) con propiedades físico-químicas favorables.

[ANTECEDENTES]

Cada vez hay más pruebas de que la citocina interleucina-23 (IL-23) está desempeñando un papel fundamental en la patogénesis de la inflamación autoinmunitaria y enfermedades y trastornos relacionados, tales como el asma, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), por ejemplo, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El papel principal del IL-23R podría revelarse mediante modelos de EII en ratón agudos y crónicos y citocinas efectoras resultantes en la patogénesis de la enfermedad. Las células Th17, las células T_γ8, los linfocitos citolíticos naturales (NK), las células dendríticas, los macrófagos y las células linfoides innatas, que se encuentran abundantemente en el intestino son células inmunitarias adaptativas e innatas que expresan el IL-23R. Los pacientes con EII tienen una expresión génica y un nivel de IL-23R en la superficie de la mucosa intestinal aumentados. Existe evidencia de que la IL-23 contribuye a este efecto al promover el desarrollo de una población patógena de linfocitos T CD4⁺ que produce IL-6, IL-17 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

La concentración de IL-23 aumenta en el intestino, donde se cree que juega un papel clave en la regulación del equilibrio entre tolerancia e inmunidad a través de las vías de inflamación intestinal dependientes de linfocitos T e independientes de linfocitos T. Esta regulación tiene efectos sobre las citocinas asociadas a T-auxiliar 1 (Th1) y Th17, además de reprimir las respuestas reguladoras de los linfocitos T en el intestino, promoviendo la inflamación. Además, los polimorfismos del IL-23R se han asociado con la susceptibilidad a la inflamación intestinal, confirmando aún más la importancia de la vía de IL-23 en la homeostasis intestinal.

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel con una prevalencia en la población caucásica de aproximadamente un 2 % a un 3 % y se ha demostrado que está mediada por los mecanismos de respuesta inflamatoria de los linfocitos T del cuerpo. A través de la inducción de la interleucina-17, la activación de los macrófagos y la regulación de los linfocitos T de memoria, la IL-23 es una de las varias interleucinas implicadas como un agente clave en la patogénesis de la psoriasis al mantener la inflamación autoinmunitaria crónica. Los anticuerpos neutralizantes contra IL-23 mostraron inhibición del desarrollo de la psoriasis dependiente de la IL-23 en modelos animales con psoriasis, mientras que se ha demostrado un aumento de la expresión de IL-23 e IL-23R en los tejidos de pacientes con psoriasis.

IL-23 es una parte de la familia de citocinas IL-12 y está compuesta por una subunidad p19 específica de IL-23 y la subunidad p40 de IL-12, que es una citocina implicada en el desarrollo de linfocitos T auxiliares 1 (TH1) productores de interferón-γ (IFN-γ). Aunque IL-23 e IL-12 contienen la subunidad p40, tienen propiedades fenotípicas diferentes. Mientras que los animales con deficiencia de IL-12 son

susceptibles a enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, los animales con deficiencia de IL-23 son resistentes, probablemente debido a un número reducido de linfocitos T CD4⁺ que producen IL-6, IL-17 y TNF en el SNC. La IL-23 se une al IL-23R, que es un receptor heterodimérico compuesto por las subunidades IL-12R β 1 e IL-23R. La unión de la IL-23 al IL-23R activa las moléculas de señalización Jak-Stat, Jak2, Tyk2, Stat1, Stat3, Stat4, y Stat 5, aunque la activación Stat4 es sustancialmente más débil y se forman diferentes complejos de Stat de unión al ADN en respuesta a IL-23 en comparación con IL-12. El IL-23R se asocia constitutivamente con Jak2 y de manera dependiente del ligando con Stat3. A diferencia de la IL-12, que actúa principalmente en linfocitos T CD4(+) indiferenciados, la IL-23 actúa preferentemente en linfocitos T CD4(+) de memoria.

En función de la importancia biológica, la inhibición de la vía de la IL-23 es una opción atractiva para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la IL-23. Se han identificado varios anticuerpos que se unen a IL-23 o IL-23R, incluyendo ustekinumab, un anticuerpo humanizado que se une a IL-23, que ha sido aprobado para el tratamiento de la psoriasis. Más recientemente, se han identificado inhibidores polipeptídicos que se unen al IL-23R e inhiben la unión de la IL-23 al IL-23R (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos n.º US2013/0029907). Los ensayos clínicos en la enfermedad de Crohn o psoriasis con ustekinumab y briakinumab (que se dirigen a la subunidad común p40) y tildrakizumab, guselkumab, brazikumab y risankizumab (que se dirigen a la subunidad única p19 de IL-23) destacan el potencial de bloqueo de la señalización de IL-23 en el tratamiento de enfermedades inflamatorias humanas. Si bien estos hallazgos son prometedores, siguen existiendo problemas con respecto a la identificación de agentes estables y selectivos que se dirijan preferentemente a la vía de la IL-23 en el intestino, que pueden utilizarse para el tratamiento de la inflamación intestinal, tales como las enfermedades intestinales, incluida la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y trastornos relacionados.

Los pacientes con enfermedad del intestino irritable (EII) con inflamación autoinmunitaria en el tubo digestivo pueden beneficiarse de un tratamiento oral-local donde los compuestos se dirigen específicamente a la vía de la IL-23 desde el lado luminal del intestino. La presente divulgación aborda estas necesidades proporcionando nuevos compuestos péptidos que se unen al IL-23R para inhibir la unión y señalización de la IL-23 y que son adecuados para la administración oral.

[DESCRIPCIÓN]

Un problema asociado con el uso de compuestos péptidos como medicamento administrado por vía oral en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otras indicaciones es su limitada estabilidad en el ambiente intestinal. Por lo tanto, las secuencias de péptidos se pueden estabilizar mediante la introducción de aminoácidos no codificados genéticamente y/o se ciclan para mejorar la estabilidad contra las proteasas para permitir la interacción con una diana situada en el lado luminal del intestino.

Por lo tanto, en el desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas, existe la necesidad de variantes con propiedades farmacéuticas mejoradas, en particular mayor estabilidad contra proteasas que están presente en el intestino y/o mayor estabilidad química o física y/o una semivida prolongada *in vivo* y/o mayor potencia/eficacia *in vivo*.

Además, sigue existiendo la necesidad de tratamientos antiinflamatorios que eviten o incluso alivien los efectos secundarios sistémicos comunes de los tratamientos basados en IL-23R (es decir, defensa contra las infecciones), logrando así un fuerte efecto antiinflamatorio con una mejor tolerabilidad.

Los documentos WO2016011208A1, WO2017011820A2, WO2018022937A1, WO2018136646A1, WO2020014646, WO2021007433, WO2021146454, WO2021146458 y WO2021146441, así como Sayago *et al.*, ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9,912-916 divulgan antagonistas peptídicos del receptor de la IL-23 para administración oral. El documento WO2022109328 divulga composiciones de un péptido cíclico con la secuencia Ac-Pen-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Pen-Yae-Nal-Thp-Glu-Asn-Pal-Sar-NH₂, en donde se forma un enlace disulfuro entre Pen-Pen. Una característica estructural común de los compuestos divulgados es un anillo formado por 6 aminoácidos como miembros del anillo.

El documento WO2013063468 divulga péptidos cíclicos que se modifican por grupos de hidrocarburos de cadena larga dando lugar a moléculas anfífilas útiles como sistema de administración de fármacos, incluida la administración de nucleótidos a las células.

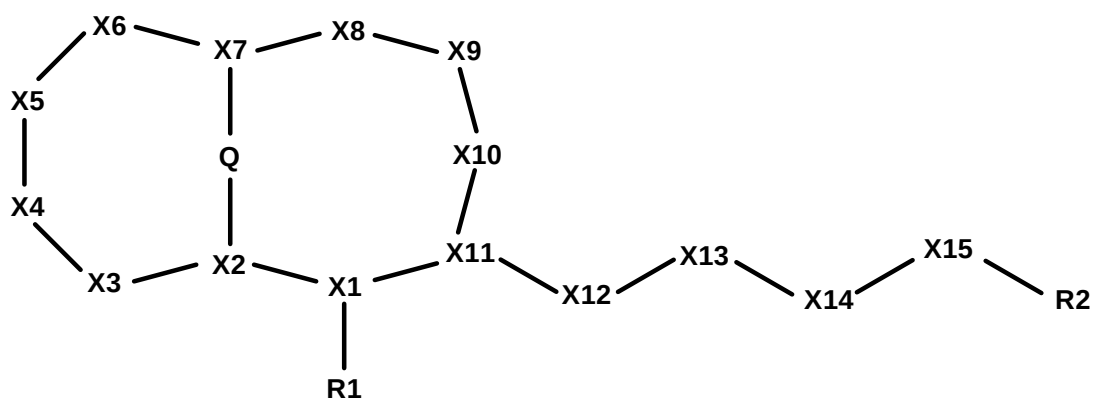
El documento WO2015179438 también divulga péptidos cíclicos de un anillo de 2 a 10 miembros formado por aminoácidos como inhibidores Rac o Rho en una célula o tejido, en donde al menos dos aminoácidos son arginina.

Los compuestos de esta divulgación muestran una elevada afinidad en el receptor de IL-23.

Los motivos estructurales característicos de los compuestos divulgados incluyen un anillo de macrolactama con 34 a 40 átomos, que está formado por 9, 10 u 11 aminoácidos como bloques de construcción, así como un puente de tioéter, disulfuro o éster entre las cadenas laterales de aminoácidos que forman una segunda estructura bicíclica con 5 o 6 aminoácidos como bloques de construcción.

Por lo tanto, se proporcionan nuevos péptidos bicíclicos que tienen afinidad elevada por el receptor de IL-23. Además, se proporcionan usos médicos de estos péptidos bicíclicos.

En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula I:



en donde

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

5 - X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes. En algunas realizaciones, X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

10 en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(αAc),

15 - X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

20 - X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae. En algunas realizaciones, X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

25 - X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

30 - X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

y

35 en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

o una sal o solvato de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) inhiben la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un aspecto adicional de cualquier péptido descrito en el presente documento, los compuestos pueden comprender una o más fracciones de extensión de la semivida y/o una o más fracciones enlazadoras unidas al péptido.

En otro aspecto, los compuestos de la divulgación pueden ser de fórmula (I) como se detalla a continuación.

En otro aspecto, se divulgan composiciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (Ia) como se describe en el presente documento, o una sal o solvato del mismo, en mezcla con un portador.

La divulgación también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) o de fórmula (Ia) como se describe en el presente documento para su uso como medicamento, por ejemplo para el tratamiento de una afección como se describe en la memoria descriptiva.

La divulgación también se refiere a una composición en donde la composición es una composición farmacéuticamente aceptable, y el portador es un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o de la fórmula (Ia) como se describe en el presente documento y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

La divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la divulgación, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso como fármaco.

DEFINICIONES

Aminoácidos. Los aminoácidos se mencionan en la presente por su nombre, sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o por los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB. Por lo tanto, las secuencias de aminoácidos divulgadas en el presente documento contienen los códigos convencionales de una letra y tres letras para los aminoácidos de origen natural, así como los códigos generalmente aceptados de tres letras para otros aminoácidos, tales como Aib para el ácido α -aminoisobutírico, Orn para la ornitina o Ahx para el ácido 6-aminohexanoico.

El término "aminoácido" o la expresión "cualquier aminoácido", como se utiliza en el presente documento, se refiere a todos y cada uno de los aminoácidos, incluidos los aminoácidos de origen natural (por ejemplo, α -aminoácidos), aminoácidos antinaturales, aminoácidos modificados y aminoácidos no naturales. Incluye tanto D- como L-aminoácidos. Los aminoácidos naturales incluyen aquellos que se encuentran en la naturaleza, tales como, por ejemplo, los 22 aminoácidos que se combinan en cadenas de péptidos para formar los bloques de construcción de una amplia gama de proteínas. Estos son principalmente L-estereoisómeros, aunque algunos D-aminoácidos se encuentran en las envolturas bacterianas y algunos antibióticos.

Antinatural o no natural. Los aminoácidos "antinaturales" o "no naturales" son aminoácidos no proteinogénicos (es decir, aquellos que no están codificados de forma natural o se encuentran en el código genético) que ocurren de forma natural o se sintetizan químicamente. Se conocen más de 140 aminoácidos no naturales y miles de combinaciones más son posibles. Ejemplos de aminoácidos "no naturales" incluyen los aminoácidos β (β y $\beta 2$), los homoaminoácidos, los derivados de prolina y ácido pirúvico, los derivados

de la alanina 3-sustituidos, los derivados de la glicina, los derivados de la fenilalanina y la tirosina sustituidos en anillo, los aminoácidos lineales de núcleo, los diaminoácidos, los D-aminoácidos, los aminoácidos alfa-metílicos y los aminoácidos N-metilo. Los aminoácidos antinaturales o no naturales también incluyen aminoácidos modificados. Los aminoácidos "modificados" incluyen aminoácidos (por ejemplo, aminoácidos naturales) que se han modificado químicamente para incluir un grupo, grupos o fracciones químicas que no están presentes naturalmente en el aminoácido.

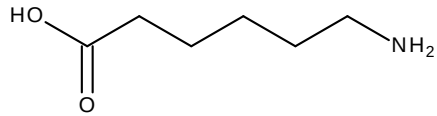
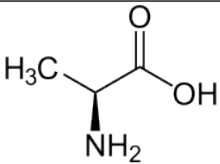
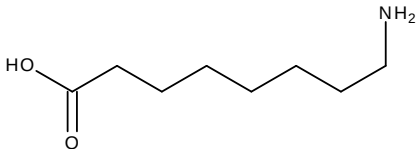
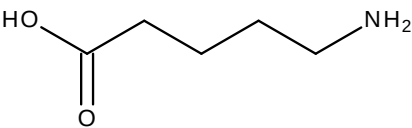
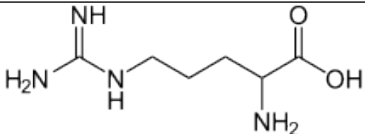
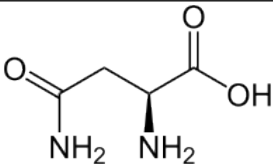
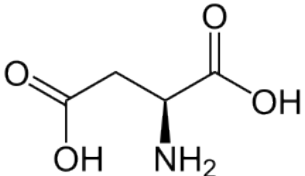
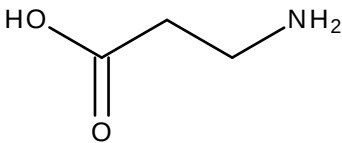
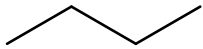
Resto. Dentro de la divulgación, el término "**resto**" pretende referirse a un bloque de construcción dentro de un compuesto peptídico, que resulta de la unión de un aminoácido natural, o de un aminoácido no natural, o de un compuesto tal como Buty o Butyl.

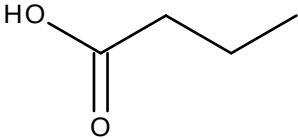
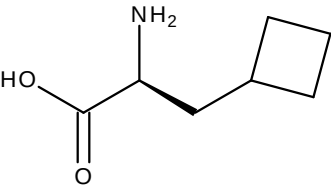
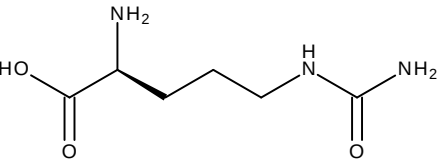
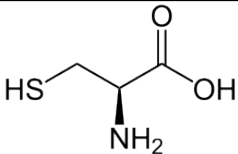
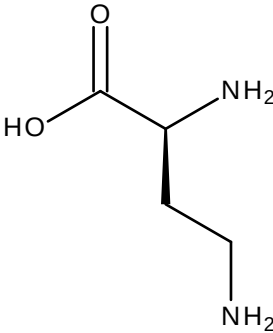
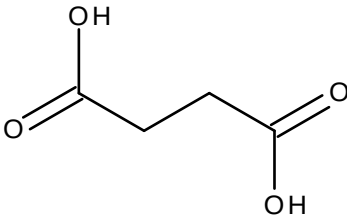
"Inhibir la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23". La expresión "**inhibir la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23**" pretende referirse a una propiedad de un compuesto peptídico de la divulgación para prevenir la unión del receptor de la IL-23 por su ligando IL-23. Esta propiedad se mide como una afinidad de unión y se puede expresar como el "**valor CI_{50}** ", que es la concentración eficaz de un compuesto que induce una disminución semimáxima de la unión de IL-23 a su receptor en un experimento de respuesta a la dosis. Un compuesto de la divulgación tiene una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 de 100 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 100$ nM).

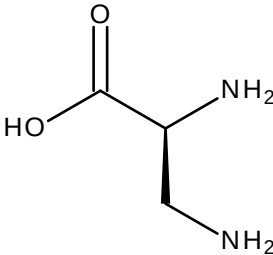
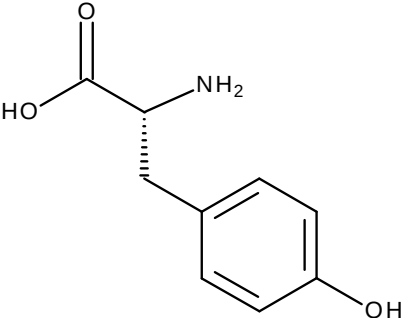
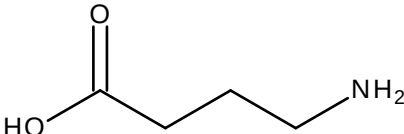
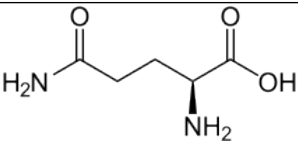
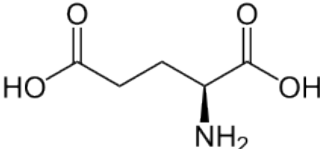
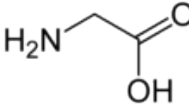
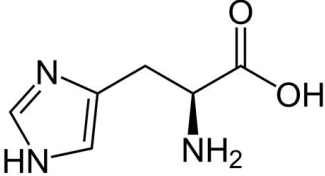
Además, en la **tabla 1** se muestran los códigos utilizados para aminoácidos y otros compuestos.

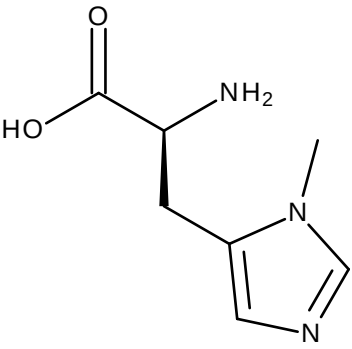
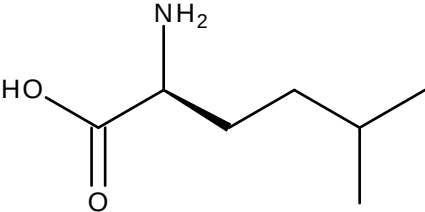
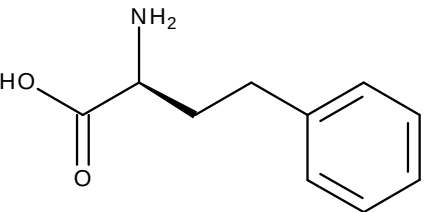
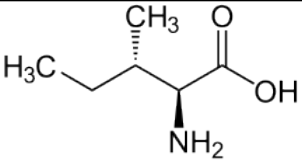
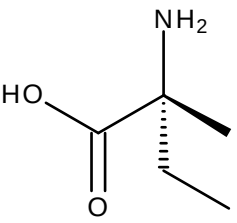
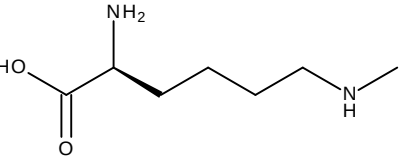
Tabla 1: Aminoácidos naturales y no naturales y otros compuestos

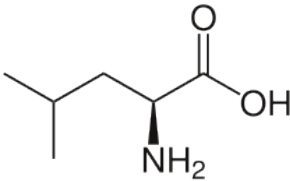
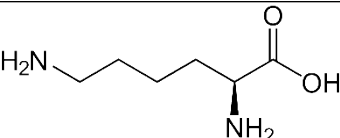
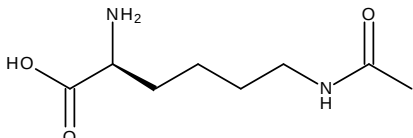
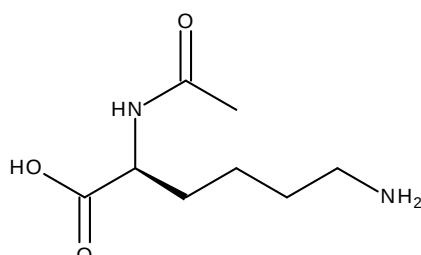
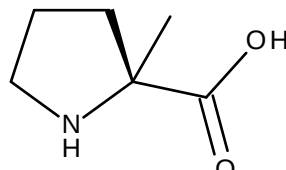
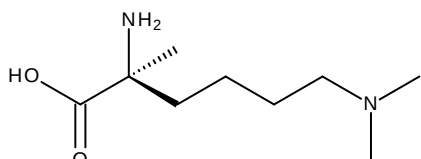
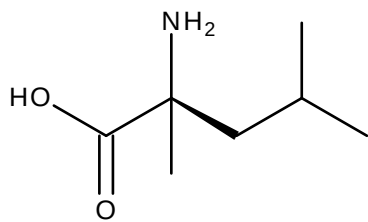
Abreviatura	Nombre	Estructura
Abu	Ácido L-2-aminobutírico	
Ac	ácido acético	
Aib	Ácido 2-aminoisobutírico	

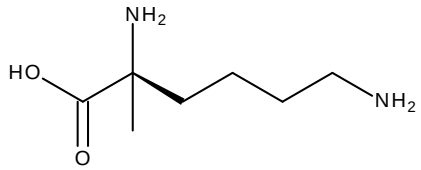
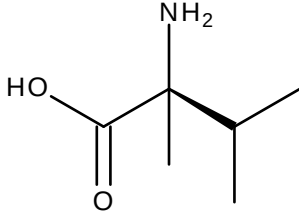
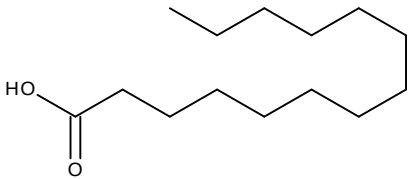
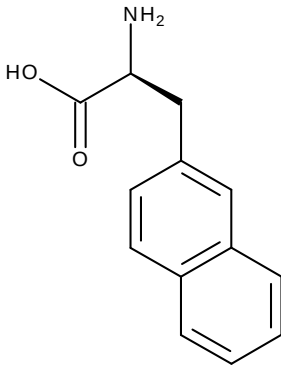
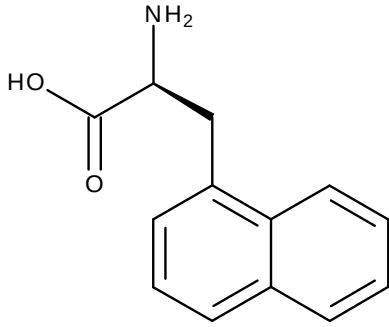
Abreviatura	Nombre	Estructura
Ahx	Ácido 6-aminohexanoico	
Ala	L-alanina Ácido 2-aminopropanoico	
Aoa	Ácido 8-aminooctanoico	
Apt	Ácido 5-aminopentanoico	
Arn	L-arginina Ácido 2-amino-5-guanidinopentanoico	
Asn	L-asparagina Ácido 2-amino-3-carbamoilpropanoico	
Asp	Ácido L-aspártico Ácido 2-aminobutanodioico	
Bal	β -alanina	
Butyl	butano	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Buty	ácido butírico	
Cba	β -ciclobutil-L-alanina	
Cit	L-citrulina	
Cys	L-cisteína Ácido 2-amino-3-sulfanilpropanoico	
Dab	Ácido (2S)-2,4-diaminobutanoico	
Dad	ácido succínico	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Dap	Ácido (2S)-2,3-diaminopropiónico	
Dnmy	N-metil-D-tirosina	
Gab	Ácido 4-aminobutírico	
Gln	L-glutamina Ácido 2-amino-4-carbamoilbutanoico	
Glu	Ácido L-glutámico Ácido 2-aminopentanodioico	
Gly	L-glicina Ácido 2-aminoetanoico	
His	L-histidina Ácido 2-amino-3-(1H-imidazol-5-il)propanoico	

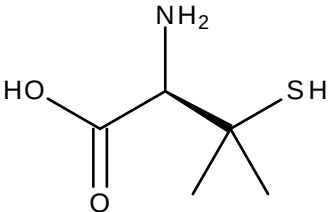
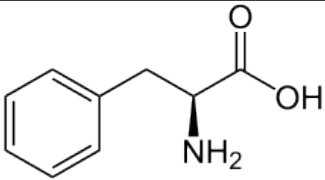
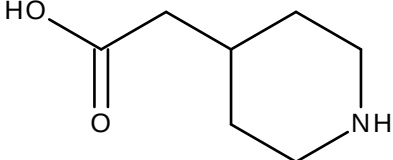
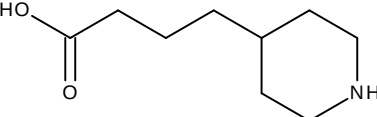
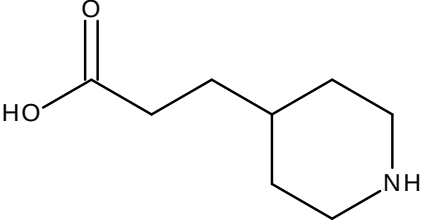
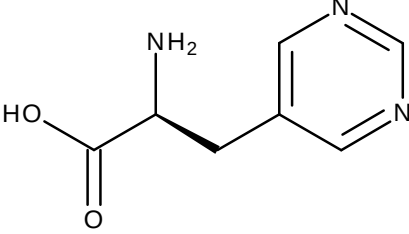
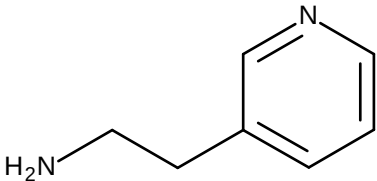
Abreviatura	Nombre	Estructura
Hme	3-metil-L-histidina	
Hol	homo-L-leucina	
Hph	homo-L-fenilalanina	
Ile	L-isoleucina Ácido 2-amino-3-metilpentanoico	
Iva	Isovalina	
Kme	ϵ -metil-L-lisina	

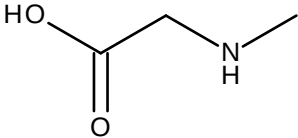
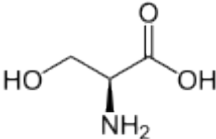
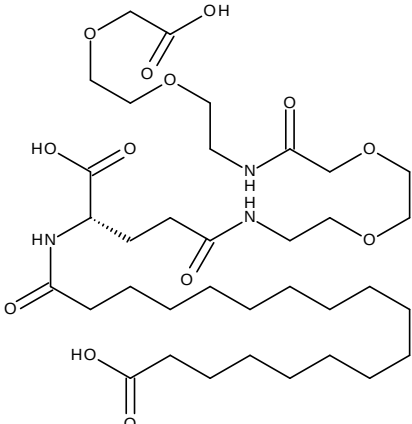
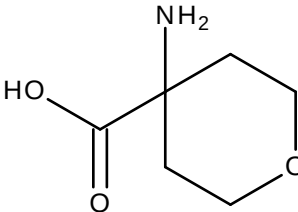
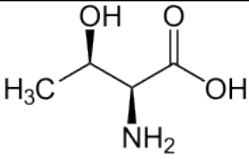
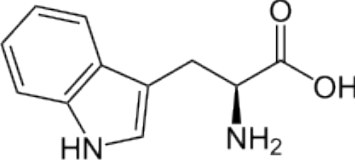
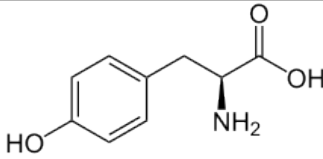
Abreviatura	Nombre	Estructura
Leu	L-leucina Ácido 2-amino-4-metilpentanoico	
Lys	L-lisina Ácido 2,6-diaminohexanoico	
Lys(Ac) K[Ac]	ϵ -acetil-L-lisina	
Lys(αAc) K[aAc]	Ácido (2S)-2-acetoamido-6-amino-hexanoico	
Mep	α -metil-L-prolina	
Mkdm	Ácido (2S)-2-amino-6-(dimetilamino)-2-metil-hexanoico	
Mle	α -metil-L-leucina	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Mly	α -metil-L-lisina	
Mva	α -metil-L-valina	
Myri	ácido mirístico	
Nal	2-naftil-L-alanina	
Nak	1-naftil-L-alanina	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Ndmk	Ácido (2S)-6-amino-2-(dimetilamino)hexanoico	
Nmapt	Ácido 5-(metilamino)pentanoico	
Nmc	N-metil-L-cisteína	
Nmd	Ácido N-metil-L-aspartico	
Nme	Ácido N-metil-L-glutámico	
Nmha	Ácido 6-(metilamino)hexanoico	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Nmn	N-metil-L-asparagina	
Nmt	N-metil-L-treonina	
Ntmk	Ácido (2S)-2-(dimetilamino)-6-(metilamino)hexanoico	
Ornitina	L-ornitina Ácido 2,5-diaminopentanoico	
Pal	L-3-piridil-alanina	
Palm	ácido palmítico	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Pen	Ácido 2-amino-3-metil-3-sulfanilbutanoico	
Phe	L-fenilalanina Ácido 2-amino-3-fenilpropanoico	
Pipa	Ácido 2-(4-piperidilo)acético	
Pipb	Ácido 4-(4-piperidilo)butanoico	
Pipp	Ácido 3-(4-piperidilo)propanoico	
Pyal	L-5-pirimidina-alanina	
PyEA	2-(3-piridil)etanamina	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Sar	Sarcosina	
Ser	L-serina Ácido 2-amino-3-hidroxiopropanoico	
Sema	Ácido 18-oxo-18-[[[(1S)-1-carboxi-4-[2-[2-[2-(2-(carboximetoxi)etoxi]etilamino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etilamino]-4-oxo-butil]amino]octadecanoico	
Thp	Ácido 4-amino-tetrahidropirano-4-carboxílico	
Thr	L-treonina Ácido 2-amino-3-hidroxiбутаноico	
Trp	L-triptófano Ácido 2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoico	
Tyr	L-tirosina Ácido L-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoico	

5

10

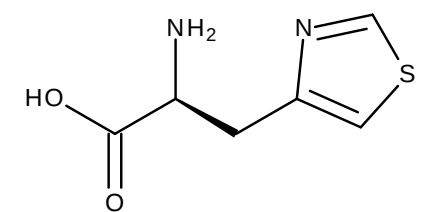
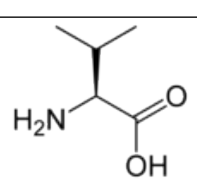
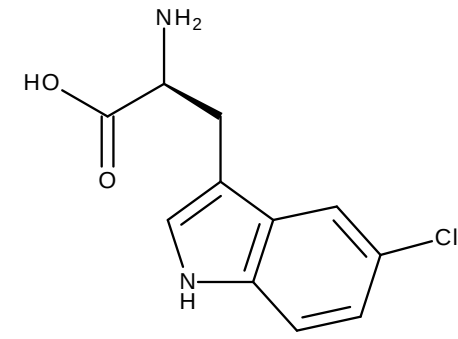
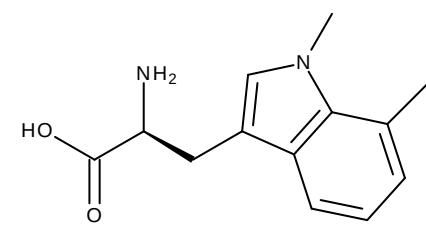
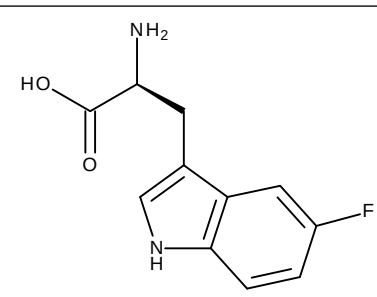
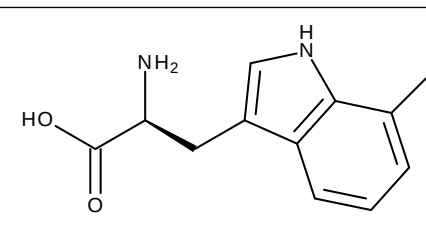
15

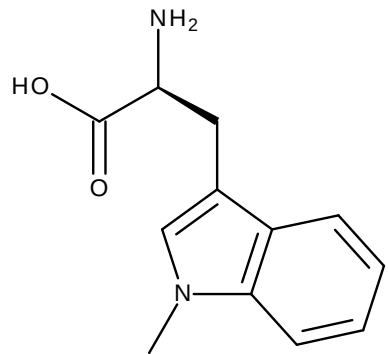
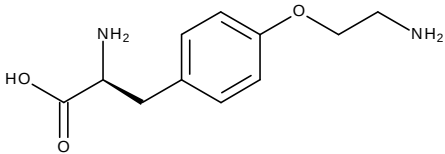
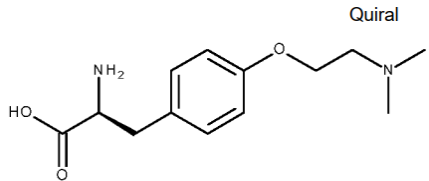
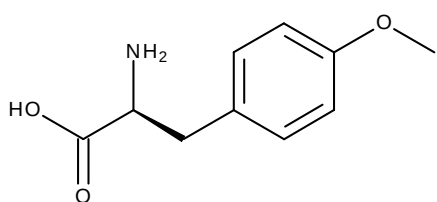
20

25

30

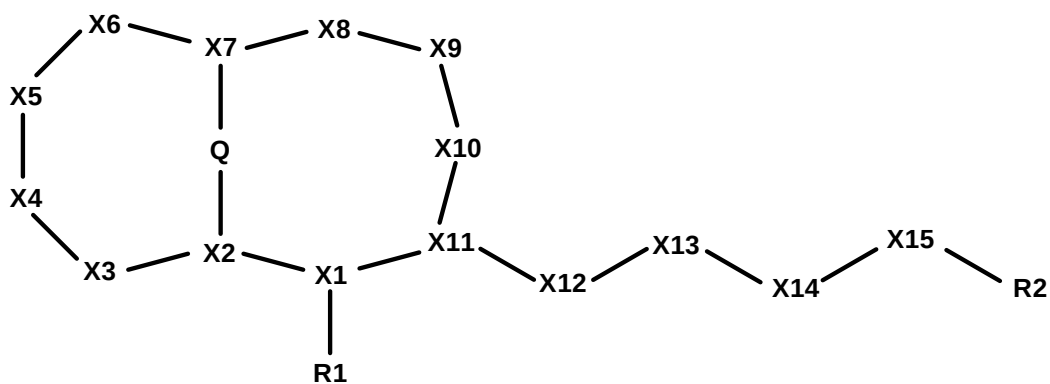
35

Abreviatura	Nombre	Estructura
Tza	β -(4-tiazolil)-alanina	
Val	L-valina Ácido 2-amino-3-metilbutanoico	
Wcl	5-cloro-L-triptófano	
Wdm	Ácido (2S)-2-amino-3-(1,7-dimetilindol-3-il)propanoico	
Wfl	5-fluoro-L-triptófano	
Wim	7-metil-L-triptófano	

Abreviatura	Nombre	Estructura
Wme	1-metil-L-triptófano	
Yae	4-aminoetoxi-L-fenilalanina	
Yde	Ácido (2S)-2-amino-3-[4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]propanoico	
Yme	4-metoxi-L-fenilalanina	

DESCRIPCIÓN DETALLADA**Compuestos peptídicos****Compuestos de fórmula (I)**

En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula (I):



(I)

en donde

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes. En algunas realizaciones, X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae. En algunas realizaciones, X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

o una sal o solvato de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) inhiben la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede ser tal que X2 es:

5 bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp e Yde,

o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un
10 resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede ser tal que cuando X2 es Abu, o sus formas d correspondientes, entonces X8 no es un resto de aminoácido de Yae.

En algunas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I) puede ser tal que cuando X8 es Yae, entonces X2 no es un resto de aminoácido de Abu, o sus formas d correspondientes.

15 En un primer grupo de realizaciones, un compuesto de fórmula (I) es tal que:

- X1 es un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad o Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto de Buty o Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

20 - R1 está ausente, o

si X1 es un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab o Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr o Abu, y sus formas d correspondientes,

25 - X7 es un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Thr o Abu, y sus formas d correspondientes, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk o Lys(αAc),

30 - X4 está ausente, o es un resto de aminoácido de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp o Thr,

- X5 es un resto de aminoácido de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm o Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp o Phe,

35 - X8 es un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp o Yde,

- X9 es un resto de aminoácido de Nal, Nak o Trp,

- X10 es un resto de aminoácido de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm o Thp,

- X11 es un resto de aminoácido de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys u Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido de Asn, Gly, Ser o Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal,

5 Pyal, PyEA, His, Hme o Val, y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy o Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

y

10 en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

o una sal o solvato de los mismos.

En dicho grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) inhiben la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

15 En algunas realizaciones del primer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tales que:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo

20 a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C1-C4 o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt,

25 Thr y Abu,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Asn, Ndmk, Nmn y Lys(αAc),

30 - X4 está ausente o es un resto de aminoácido de Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido de Nal,

35 - X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,
 - X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

5 - X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos.

En un segundo grupo de realizaciones, un compuesto de fórmula (I) es tal que:

10 - X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

15 si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

20 - X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(αAc),

25 - X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

30 - X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

35 - X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

5 y
en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,
o una sal o solvato de los mismos.

En dicho grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) inhiben la unión de la interleucina-
10 23 a un receptor de la interleucina-23.

En algunas realizaciones del segundo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tales que:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

15 o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

20 - X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

25 - X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Asn, Ndmk, Nmn y Lys(αAc),

- X4 está ausente o es un resto de aminoácido de Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp, Yde y Yae,

30 - X9 es un resto de aminoácido de Nal,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

35 - X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido Lys,

- R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

5 o una sal o solvato de los mismos.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R1 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R1 es H.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R1 es acetil.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R2 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R2 es -NH_2 .

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R2 es -OH .

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que R2 es $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$.

Una realización de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que:

15 X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab y Dap, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp y Glu,

o

X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys y Kme,

o

20 X1 es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Ahx, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Apt, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Apt, y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

35 Las realizaciones de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

25 En algunas realizaciones del primer grupo de realizaciones, X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes.

En algunas realizaciones del segundo grupo de realizaciones, X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y Nmc, y sus formas d correspondientes,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro,
o

35 X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Nmc, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace tioéter,

o

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

5 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp, Thr y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace éster.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente,

10 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro,

o

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

15 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace tioéter,

o

20 X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu y Thr y sus formas d correspondientes,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp y Thr y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace éster.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que se selecciona X2-Q-X7 de un grupo de:

Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o

Abu-Q-Cys y Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o

Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.

30 En algunas realizaciones del primer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de:

- Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o

- Abu-Q-Cys y Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o

- Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.

35 En algunas realizaciones del segundo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de:

- Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o

- Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o

- Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2-Q-X7 es Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X2-Q-X7 es Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac).

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Sar.

15 Las realizaciones de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de His.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Lys.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Ala.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Ahx.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Apt.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Arg.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Asn.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Gab.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Gln.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Trp.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Thr.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Ndmk,

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Nmn.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Ntmk.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac).

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 está ausente.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys, Ahx, Apt, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X3 es un resto de aminoácido de Lys (α Ac), y X4 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Arg, Asn, Gln, Trp y Thr.

Las realizaciones de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de His.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Lys.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Ahx.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Apt.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Arg.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Asn.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Gab.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Gln.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X4 es un resto de aminoácido de Thr.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Wcl, Wim, Wdm y Wfl.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido seleccionado de Trp y Wim.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Wme.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Nak.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Wcl.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Wim.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Wdm.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X5 es un resto de aminoácido de Wfl.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva y Val.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Gln.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Aib.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Glu.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Phe.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Ile.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Iva.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Lys.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Lys (Ac).

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Leu.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Mle.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Mly.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Mva.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Thr.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Val.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X6 es un resto de aminoácido de Phe.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

En algunas realizaciones del primer grupo de realizaciones, X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde

30 En algunas realizaciones del segundo grupo de realizaciones, X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Yde y Yae,

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido de Yme.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido de Tyr.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido de Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido de Yde.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X8 es un resto de aminoácido de Yae.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X9 es un resto de aminoácido de Nal.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X9 es un aminoácido Nak.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X9 es un resto de aminoácido de Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Mle, Mly, Mkdm y Thp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Aib.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Cba.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Cit.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de d-Trp.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de d-Tza.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Lys.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Lys (Ac).

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido seleccionado de Leu.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Mle.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Mly.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Gln.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de MkdM.

5 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X10 es un resto de aminoácido de Thp.

Las realizaciones de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ser y Ala.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X12 está ausente.

10 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X12 es un resto de aminoácido de Asn.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X12 es un resto de aminoácido de Ser.

15 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X12 es un resto de aminoácido de Ala.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, His, Mhis, Val, y sus formas d correspondientes.

20 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, d-Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, His, Hme y Val.

Las realizaciones de compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, d-Leu, Pal y His.

25 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal e Ile.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X14 está ausente.

30 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X14 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal e Ile.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X14 es un resto de aminoácido de Sar.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys.

35 Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X15 está ausente.

Las realizaciones de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que X15 es un resto de aminoácido de Lys.

En un tercer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

5 R1 está ausente, o si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino, y

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu,

10 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Asn, Ndmk, Nmn y Lys(αAc),

X4 está ausente, o es un resto de aminoácido de Thr,

X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

15 X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp, Yde y Yae,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp,

20 X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

25 X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,

X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos,

30 y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En el tercer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tales que X2 es:

35 bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp e Yde,

o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp, Yde y Yae.

En un cuarto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

5 X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

10 R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu,

15 en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn y Nmn,

X4 es un resto de aminoácido de Thr,

X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

20 X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp, Yde y Yae,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp,

25 X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

30 X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,

X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

35 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En el cuarto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tales que X2 es:

bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp e Yde,

o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp, Yde y Yae.

En un quinto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk y Lys(αAc),

X4 está ausente,

X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp, Yde y Yae,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,

X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En el quinto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden ser tales que X2 es:

bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp e Yde,

o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Trp, Yde y Yae.

En un sexto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R¹ está ausente o es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto de Apt, y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2 es un resto de aminoácido de Cys,

X7 es un resto de aminoácido de Cys,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro,

X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn y Lys(α Ac),

X4 está ausente, o es un resto de aminoácido de Thr,

X5 es un resto de aminoácido de Wim,

X6 es un resto de aminoácido de Lys(Ac),

X8 es un resto de aminoácido de Yde,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mkdm y Thp,

X11 es un resto de aminoácido de Glu, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 es un resto de aminoácido de Asn,

X13 es un resto de aminoácido de Pal,

X14 es un resto de aminoácido de Sar,

X15 está ausente,

R2 es -NH₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un séptimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 está ausente o es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto de Apt, y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2 es un resto de aminoácido de Cys,

X7 es un resto de aminoácido de Cys,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro,

X3 es un resto de aminoácido de Asn,
 X4 es un resto de aminoácido de Thr,
 X5 es un resto de aminoácido de Wim,
 X6 es un resto de aminoácido de Lys(Ac),
 5 X8 es un resto de aminoácido de Yde,
 X9 es un resto de aminoácido de Nal,
 X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mkdm y Thp,
 X11 es un resto de aminoácido de Glu, y está unido a través de un enlace amida a X1,
 X12 es un resto de aminoácido de Asn,
 10 X13 es un resto de aminoácido de Pal,
 X14 es un resto de aminoácido de Sar,
 X15 está ausente,
 R2 es -NH₂,
 o una sal o solvato de los mismos,
 15 y
 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la
 interleucina-23.

En un octavo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 está ausente o es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una de las funciones amino,

20 X1 es un resto de Apt, y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2 es un resto de aminoácido de Cys,

X7 es un resto de aminoácido de Cys,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro,

X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac),

25 X4 está ausente,

X5 es un resto de aminoácido de Wim,

X6 es un resto de aminoácido de Lys(Ac),

X8 es un resto de aminoácido de Yde,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

30 X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mkdm y Thp,

X11 es un resto de aminoácido de Glu, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 es un resto de aminoácido de Asn,

X13 es un resto de aminoácido de Pal,

X14 es un resto de aminoácido de Sar,

35 X15 está ausente,

R2 es -NH₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un noveno grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 está ausente o, si X1 se selecciona de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Nmc y Abu,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp y Thr,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac),

X4 está ausente,

X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp y Wim,

X6 es un resto de aminoácido de Lys(Ac),

X8 es un resto de aminoácido de Yde,

X9 es un resto de aminoácido de Nal,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mkdm y Thp,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12 es un resto de aminoácido de Gly,

X13 es un resto de aminoácido de PyEA,

X14 está ausente,

X15 está ausente,

R2 está ausente,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un décimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X2-Q-X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac) y X4 está ausente,
 o X3 es un resto de aminoácido de Asn, y X4 es un resto de aminoácido de Thr,
 X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp y Wim,
 X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln y Lys(Ac),
 5 X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Yde y Yae,
 X9 es un resto de aminoácido de Nal,
 X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Mle, Mly, Mkdm y Thp,
 X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto del grupo de Asp, Glu, Kme y Lys, y está
 unido a través de un enlace amida a X1,
 10 X12 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ser y Ala,
 X13 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, d-Leu, Pal y His,
 X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal e Ile,
 X15 está ausente,
 R2 es -NH₂,
 15 o una sal o solvato de los mismos,
 y
 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la
 interleucina-23.

En algunas realizaciones del décimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) pueden
 20 ser tales que:

X2-Q-X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-
 Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster, y X8 es un resto de
 aminoácido seleccionado de un resto de Yme, e Yde, o

25 X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Glu-Q-Thr, en
 donde Q es un enlace éster, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Yde y Yae.

En un undécimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-
 X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Gln-Cys,
 Cys-Asn-Thr-Wim-Gln-Cys,
 30 Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys,
 Abu-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Abu-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys y
 35 Abu-Asn-Thr-Wme-Leu-Cys.

En un duodécimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que
 X2-X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys,
 Abu-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys y
 Abu-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys.

5 En un decimotercer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys y
 Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys.

10 En un decimocuarto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Lys(α Ac)-Trp-Gln-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Gln-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Lys(Ac)-Cys,

15 Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys,
 Nmc-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys,

20 Cys-Apt-Trp-Gln-Cys,
 Abu-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Abu-Lys(α Ac)-Wim-Lys(Ac)-Cys y
 Glu-Apt-Trp-Gln-Thr,
 y X4 está ausente.

25 En un decimoquinto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Lys(α Ac)-Trp-Gln-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Gln-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Lys(Ac)-Cys,

30 Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys,
 Nmc-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys y

35 Cys-Apt-Trp-Gln-Cys,
 y X4 está ausente.

En un decimosexto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Lys(α Ac)-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys y
 Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,
 y X4 está ausente.

5 En un decimoséptimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X8-X9-X10 es X8-Nal-X10, en donde X8 se selecciona de un resto de Yae, Yde y Yme, y X10 se selecciona de un resto de Aib, Mle, Thp, Mkdm y Mly.

En un decimooctavo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X8-X9-X10 es Yde-Nal-X10, en donde X10 se selecciona de un resto de Aib, Mle, Thp, Mkdm y Mly.

10 En un decimonoveno grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X8-X9-X10 se selecciona del grupo de:

Yde-Nal-Aib,
 Yde-Nal-Mle,
 Yde-Nal-Thp,
 15 Yde-Nal-Mkdm,
 Yde-Nal-Mly,
 Yme-Nal-Aib,
 Yae-Nal-Mle,
 Yae-Nal-Thp,
 20 Yme-Nal y
 Yde-Nal-Aib.

En un vigésimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13- se selecciona de Asn-Asn-, Asn-Gly-, Asn-d-Leu-, Ala-Gly-, Ala-d-Leu-, Asn-His-, Ser-His-, Asn-Pal-, Asn-Pyal- y Gly-PyEA-.

25 En un vigésimo primer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13- es Gly-PyEA, X14 está ausente, X15 está ausente y R2 está ausente.

En un vigésimo segundo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13- se selecciona de Asn-Asn-, Asn-Gly-, Asn-d-Leu-, Ala-Gly-, Ala-d-Leu-, Asn-His-, Ser-His-, Asn-Pal- y Asn-Pyal-, X14 está ausente, X15 está ausente, y R2 es NH₂ ausente.

30 En un vigésimo tercer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13-X14- se selecciona de Asn-Pal-Sar-, Asn-Pal-Ile-, Asn-Asn-Ile-, Asn-His-Sar, Asn-His-Bal-, Asn-His-Mep-, Ser-Pal-Sar- y Ala-Pal-Sar-.

En un vigésimo cuarto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13-X14- se selecciona de Asn-Pal-Sar-, Asn-Pal-Ile-, Asn-Asn-Ile-, Asn-His-Sar, Asn-His-Bal-,
 35 Asn-His-Mep-, Ser-Pal-Sar-, Ala-Pal-Sar-, Asn-Asn-ausente-, Asn-Gly-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-, Ala-Gly-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-, Asn-His-ausente-, Ser-His-ausente-, Asn-Pal-ausente-, Asn-Pal-ausente-, Asn-ausente-ausente-, Asn-Pyal-ausente- y Gly-PyEA-ausente-.

En un vigésimo quinto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente.

En un vigésimo sexto grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,
X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Abu-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Abu-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys y

Abu-Asn-Thr-Wme-Leu-Cys,

X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib,

Yde-Nal-Mle,

Yde-Nal-Thp,

Yde-Nal-Mkdm,

Yde-Nal-Mly,

Yme-Nal-Aib,

Yae-Nal-Mle,

Yae-Nal-Thp,

Yme-Nal y

Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyl-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es $-NH_2$, $-OH$ o $-N(C_2H_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un vigésimo séptimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Abu-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Abu-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys y

Abu-Asn-Thr-Wme-Leu-Cys,

X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib,

Yde-Nal-Mle,

Yde-Nal-Thp,

Yde-Nal-Mkdm,

Yde-Nal-Mly,

Yme-Nal-Aib,

Yae-Nal-Mle,

Yme-Nal y

Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es $-NH_2$, $-OH$ o $-N(C_2H_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un vigésimo octavo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X4-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Asn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Gln-Cys,

Cys-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys,

Abu-Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Abu-Asn-Thr-Wme-Leu-Cys,

X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib,

Yde-Nal-Mle,

Yde-Nal-Thp,

Yde-Nal-Mkdm,

Yde-Nal-Mly,

Yme-Nal-Aib,

Yae-Nal-Mle,

Yae-Nal-Thp,

Yme-Nal y

Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-

10 ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

15 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un vigésimo noveno grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,

20 X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de:

Cys-Lys(αAc)-Trp-Gln-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Wim-Gln-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Trp-Lys(Ac)-Cys,

25 Cys-Lys(αAc)-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Wim-Leu-Cys,

Nmc-Lys(αAc)-Wim-Leu-Cys,

30 Cys-Apt-Trp-Gln-Cys,

Abu-Lys(αAc)-Trp- Lys(Ac)-Cys,

Abu-Lys(αAc)-Wim- Lys(Ac)-Cys y

Glu-Apt-Trp-Gln-Thr,

X4 está ausente,

35 X2-Q-X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib, Yde-Nal-Mle, Yde-Nal-Thp, Yde-Nal-Mkdm, Yde-Nal-Mly, Yme-Nal-Aib, Yae-Nal-Mle, Yae-Nal-Thp, Yme-Nal e Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de

Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

o una sal o solvato de los mismos,

y

15 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un trigésimo grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y

20 está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de

Cys-Lys(αAc)-Trp-Gln-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Wim-Gln-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Trp-Lys(Ac)-Cys,

25 Cys-Lys(αAc)-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Lys(αAc)-Wim-Leu-Cys,

Nmc-Lys(αAc)-Wim-Leu-Cys,

30 Cys-Apt-Trp-Gln-Cys,

Abu-Lys(αAc)-Trp- Lys(Ac)-Cys,

Abu-Lys(αAc)-Wim- Lys(Ac)-Cys y

Glu-Apt-Trp-Gln-Thr,

X4 está ausente,

35 X2-Q-X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib, Yde-Nal-Mle, Yde-Nal-Mkdm, Yde-Nal-Mly, Yme-Nal-Aib, Yae-Nal-Mle, Yae-Nal-Thp, Yme-Nal e Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de

Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es $-NH_2$, $-OH$ o $-N(C_2H_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos,

y

15 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

En un trigésimo primer grupo de realizaciones, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que:

R1 es H o acetil, y está unido a una función amino de X1,

20 X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Dab, Dad, Dap y está unido a través de un enlace amida a X11,

X2-X3-X5-X6-X7 se selecciona de

Cys-Lys(α Ac)-Trp-Gln-Cys,

Cys-Lys(α Ac)-Wim-Gln-Cys,

25 Cys-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Lys(α Ac)-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Ndmk-Wim-Lys(Ac)-Cys,

Cys-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys,

30 Nmc-Lys(α Ac)-Wim-Leu-Cys,

Cys-Apt-Trp-Gln-Cys,

Abu-Lys(α Ac)-Trp-Lys(Ac)-Cys,

Glu-Apt-Trp-Gln-Thr,

X4 está ausente,

35 X2-Q-X7 se selecciona de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o

Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster,

X8-X9-X10 se seleccionan del grupo de

Yde-Nal-Aib, Yde-Nal-Mle, Yde-Nal-Thp, Yde-Nal-Mkdm, Yde-Nal-Mly, Yme-Nal-Aib, Yae-Nal-Mle, Yae-Nal-Thp, Yme-Nal e Yde-Nal-Aib,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme y Lys, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 X12-X13-X14-X15 se selecciona del grupo de

Asn-Asn-ausente-ausente-, Asn-Gly-ausente-ausente-, Asn-d-Leu-ausente-ausente-, Ala-Gly-ausente-ausente-, Ala-d-Leu-ausente-ausente-, Asn-His-ausente-ausente-, Ser-His-ausente-ausente-, Asn-Pal-ausente-ausente-, Asn-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-Sar-Lys, Asn-Pal-Ile-ausente-, Asn-Asn-Ile-ausente-, Asn-His-Sar-ausente-, Asn-His-Bal-ausente-, Asn-His-Mep-ausente, Ser-Pal-Sar-ausente-, Ala-Pal-Sar-ausente-, Asn-Pal-ausente-Lys-, Asn-ausente-ausente-Lys, Asn-Pyal-ausente-ausente y Gly-PyEA-ausente-ausente,

R2 está ausente o es $-NH_2$, $-OH$ o $-N(C_2H_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos,

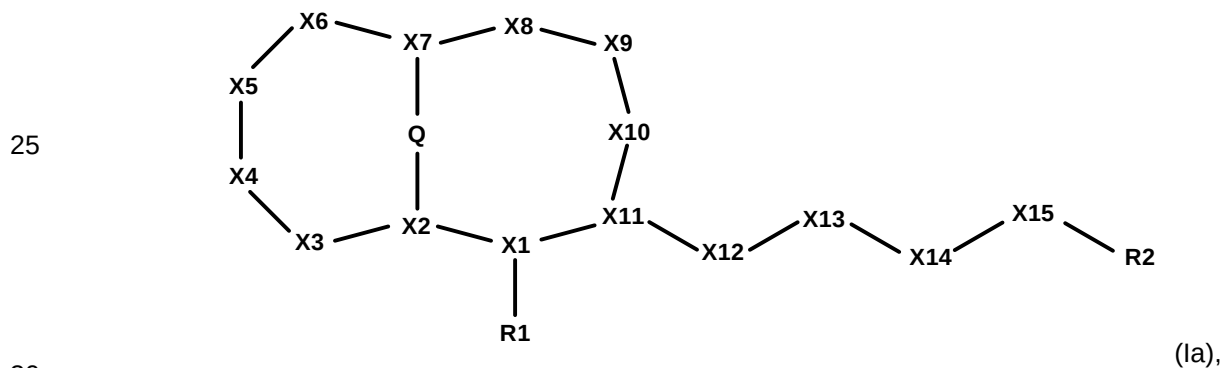
y

15 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Compuestos de fórmula (Ia)

En algunas realizaciones, los compuestos peptídicos descritos en el presente documento comprenden una o más fracciones de extensión de la semivida y/o más fracciones enlazadoras unidas al péptido.

En el presente documento se divulgan compuestos de fórmula (Ia)



en donde

X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

35 R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C_1-C_4 o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

5 en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac),

10 X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae,

15 X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

20 X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

25 X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys, y en donde

los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

30 R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde al menos uno de X10 y X15

es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH_2 , en donde el grupo de cadena lateral -NH_2 es funcionalizado por -C(O)-R_5 , -C(O)O-R_5 , -C(O)NH-R_5 , $\text{-S(O)}_2\text{-R}_5$ o R_5 , por ejemplo, 35 por -C(O)-R_5 , en donde R_5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) inhiben la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Las realizaciones descritas para R1, X1 a X15, y R2 para la fórmula (I) se aplican también para compuestos de fórmula (Ia) con al menos uno de X10 y X15 funcionalizándose como se divulga en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) pueden ser tales que X2 es:

5 bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp e Yde,

10 o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) pueden ser tales que cuando X2 es Abu, o sus formas d correspondientes, entonces X8 no es un resto de aminoácido de Yae.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (Ia) pueden ser tales que cuando X8 es Yae, entonces X2 no es un resto de aminoácido de Abu, o sus formas d correspondientes.

15 Un primer grupo de realizaciones de compuestos de fórmula (Ia) puede ser tal que:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

20 - R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

25 - X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

30 - X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(αAc),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac),

35 Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 - X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

10 - X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

15 y

en donde al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH_2 , en donde el grupo de cadena lateral -NH_2 es funcionalizado por -C(O)-R5 , -C(O)O-R5 , -C(O)NH-R5 , $\text{-S(O)}_2\text{-R5}$ o R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

20 o una sal o solvato de los mismos,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Un segundo grupo de realizaciones de compuestos de fórmula (Ia) puede ser tal que:

25 - X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

30 si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

35 en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac),

5 Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

10 - X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a -X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu,

15 Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme y Val, y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

20 y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

y

en donde al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ es funcionalizado por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

o una sal o solvato de los mismos,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

30 En algunas realizaciones, al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ es funcionalizado por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P.

35 En una realización, X10 o X15 es un resto de aminoácido con un grupo de cadena lateral -NH₂ funcionalizado, tal como Lys, Orn, Mly, Dab o Dap funcionalizados, o Lys o Mly funcionalizados.

Un resto de aminoácido con un grupo de cadena lateral -NH₂, por ejemplo, Lys, Orn, Mly, Dab o Dap, puede ser funcionalizado en el sentido de que al menos un átomo de H del grupo de cadena lateral -

NH₂ se reemplaza por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo, por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P.

En determinadas realizaciones, R5 puede comprender una fracción lipófila, por ejemplo, un grupo hidrocarburo saturado acíclico lineal o ramificado, en donde R5, por ejemplo, comprende un grupo hidrocarburo saturado o insaturado acíclico lineal o ramificado (C₄-C₃₀), y/o un grupo cíclico saturado, insaturado o aromático, por ejemplo un grupo mono, bi o tricíclico que comprende de 4 a 14 átomos de carbono y 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, por ejemplo, ciclohexilo, fenilo, bifenilo, cromanilo, fenantrenilo o naftilo, en donde el grupo acíclico o cíclico puede ser no sustituido o sustituido, por ejemplo, por halógeno, -OH y/o CO₂H.

En algunas realizaciones, R5 puede comprender una fracción lipófila, por ejemplo, un grupo hidrocarburo saturado o insaturado acíclico lineal o ramificado (C₁₂-C₂₂). La fracción lipófila puede estar unida al grupo de cadena lateral -NH₂ por un enlazador en todas las formas estereoisoméricas, por ejemplo, un enlazador que comprende uno o más, por ejemplo, 2, grupos de enlazadores de aminoácidos, tal como el ácido γ-aminobutírico (GABA), el ácido ε-aminohexanoico (ε-Ahx), γ-Glu y/o β-Ala. En una realización, la fracción lipófila está unida al grupo de cadena lateral -NH₂ por un enlazador. En otra realización, la fracción lipófila se une directamente al grupo de cadena lateral -NH₂. Ejemplos específicos de grupos enlazadores de aminoácidos son (β-Ala)₁₋₄, (γ-Glu)₁₋₄, (ε-Ahx)₁₋₄ o (GABA)₁₋₄. Las realizaciones de los grupos enlazadores de aminoácidos son β-Ala, γ-Glu, β-Ala-β-Ala y γ-Glu-γ-Glu.

Los ejemplos específicos de los grupos -C(O)-R5 se enumeran en la siguiente **tabla 2**, que se seleccionan del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo-, 4-hexadecanoilamino-butililo-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo-, 4-octadecanoilamino-butililo-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo-, 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo-, hexadecanoilo-, (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butililo-, (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo-, (S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-, 3-(3-

hexadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-, 3-hexadecanoilamino-propionilo-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino)-butirilo-, tetradecanoilo-, 11-carboxi-undecanoilo-, 11-benziloxicarbonil-undecanoilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilamino)-butirilo-, 6-[hidroxi-(naftaleno-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo-, 6-[hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo-, 4-(naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butirilo-, 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-((S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-((S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino)-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo- y (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-[2-

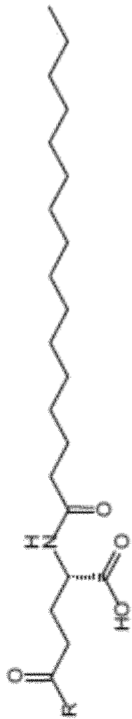
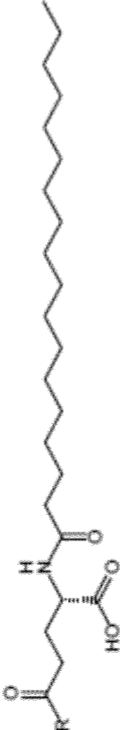
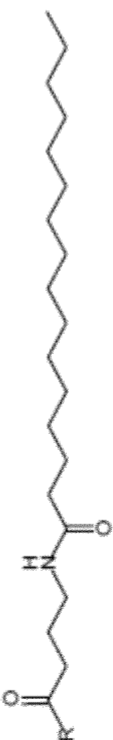
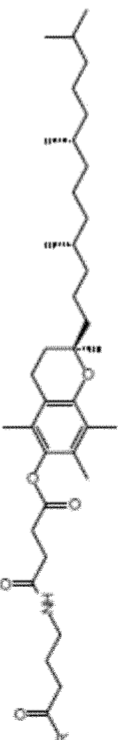
(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-butirilamino}-butirilo-.

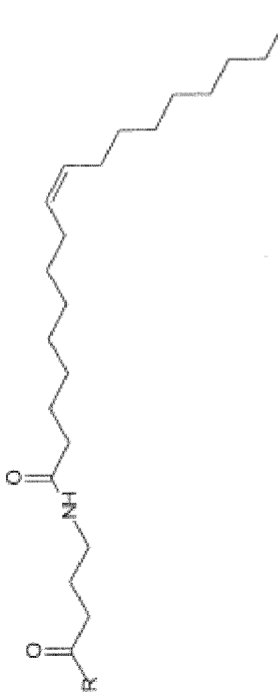
Otros ejemplos específicos para los grupos -C(O)-R5 son el tetradecanoilo, el hexadecanoilo y el 2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilamino]-etoxi}-etoxi)-acetilo-.

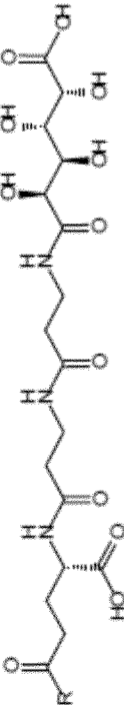
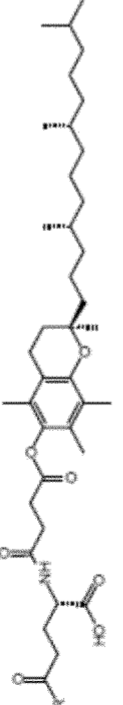
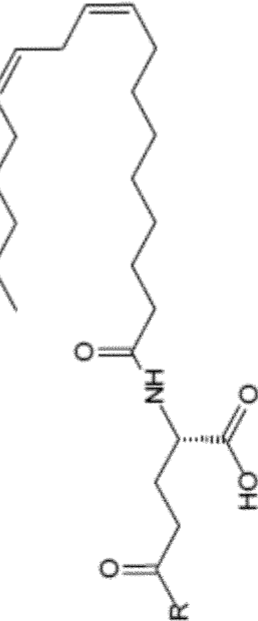
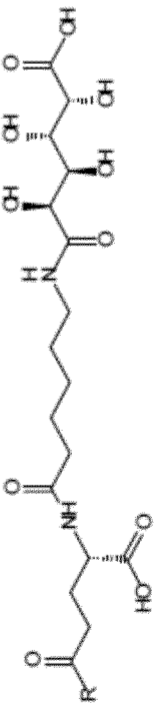
Otros ejemplos específicos para los grupos -C(O)-R5 se enumeran en la **tabla 2** como Myri, Palm y Sema.

Otras realizaciones son estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros de estos grupos, ya sea enantiómeros S o R. El término "R" en la **tabla 2** pretende significar el sitio de unión de -C(O)-R5 en la cadena principal peptídica, es decir, por ejemplo, el grupo ε-amino de Lys o Mly.

Tabla 2: Grupos -C(O)R5 funcionalizadores

estructura	IUPAC	nombre
	(S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butirilo-	VE-x53
	(S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butirilo-	VE-x70
	4-hexadecanoilamino-butirilo-	GABA-x53
	4-(3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino)-butirilo-	GABA-x60
	4-octadecanoilamino-butirilo-	GABA-x70

5 10 15 20 25 30 35		4-((Z)-octadec-9-enilamino)-butirilo-GABA-x74	
Fosfo 1		6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo-	
x53		Hexadecanoilo-	
x52		(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilo-	

(S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-butirilo-}		VE-x59
(S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino)-butirilo-}		VE-x60
(S)-4-carboxi-4-[(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butirilo-		VE-x61
(S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butirilo-		VE-x64

(S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahydroxi-pentanoilamino)-butirilo-	The structure shows a central carbon atom bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) on the left, an amide group (-NH-) on the right, and two hydroxyl groups (-OH) on the top and bottom. The amide group is connected to a pentanoic acid chain with four stereocenters: C2 (S), C3 (R), C4 (S), and C5 (R). The C5 is a carboxylic acid group.	YE-x65
(S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butirilo-	The structure shows a central carbon atom bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) on the left, an amide group (-NH-) on the right, and two hydroxyl groups (-OH) on the top and bottom. The amide group is connected to a long tetradecanoic acid chain.	YE-x69
(S)-4-(11-benziloxycarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butirilo-	The structure shows a central carbon atom bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) on the left, an amide group (-NH-) on the right, and two hydroxyl groups (-OH) on the top and bottom. The amide group is connected to an undecanoic acid chain, which is further connected to a benziloxycarbonyl group at the 11th position.	YE-x72
(S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butirilo-	The structure shows a central carbon atom bonded to a carboxylic acid group (HO-C=O) on the left, an amide group (-NH-) on the right, and two hydroxyl groups (-OH) on the top and bottom. The amide group is connected to an undecanoic acid chain, which is further connected to a hexamethylenediamine chain with five stereocenters: C2 (S), C3 (R), C4 (R), C5 (R), and C6 (R). The C6 is a carboxylic acid group.	YE-x73

5

10

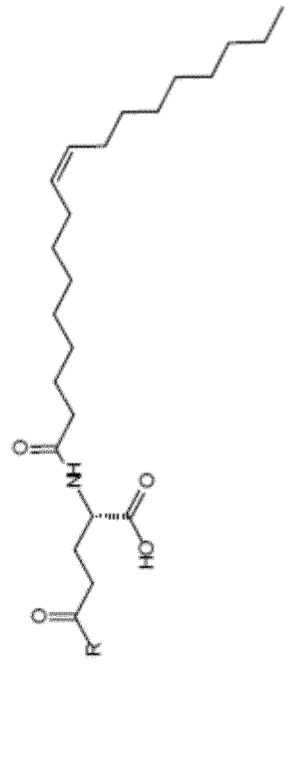
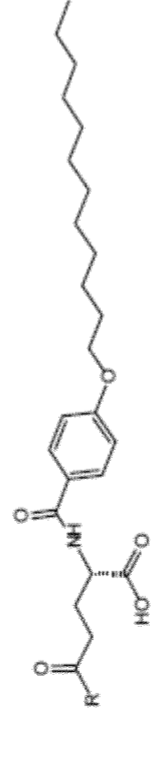
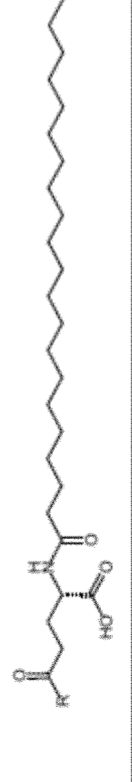
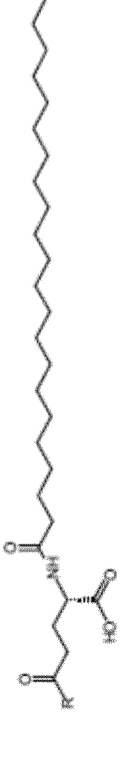
15

20

25

30

35

	(S)-4-carboxy-4-((Z)-octadec-9-enoylamino)-butyric acid	γE-x74
	(S)-4-carboxy-4-(4-dodecylphenoxy)-butyric acid	γE-x75
	(S)-4-carboxy-4-henicosanoylamino-butyric acid	γE-x76
	(S)-4-carboxy-4-docosanoylamino-butyric acid	γE-x77

5

10

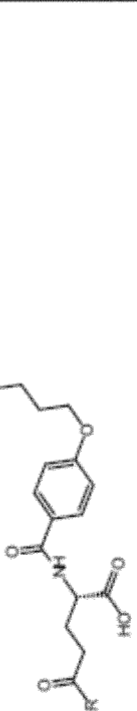
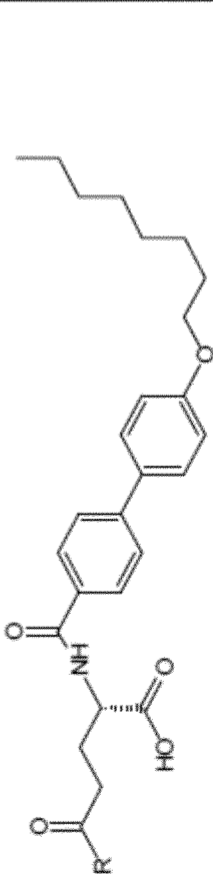
15

20

25

30

35

 (S)-4-carboxy-4-(Z)-nonadec-10-enoilamino-butirilo-	VE-x79
 (S)-4-carboxy-4-(4-deciloxybenzoylamino)-butirilo-	VE-x80
 (S)-4-carboxy-4-[4'-(4-octyloxybiphenyl)-4-carboxyl]-amino-butirilo-	VE-x81

5

10

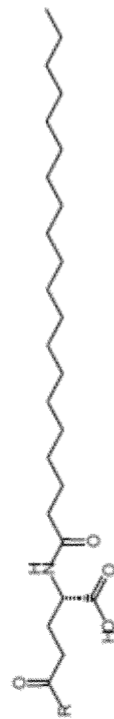
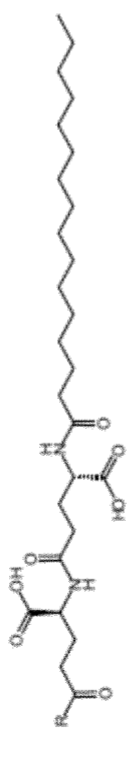
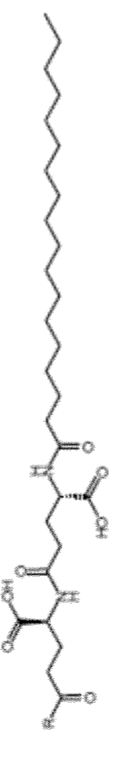
15

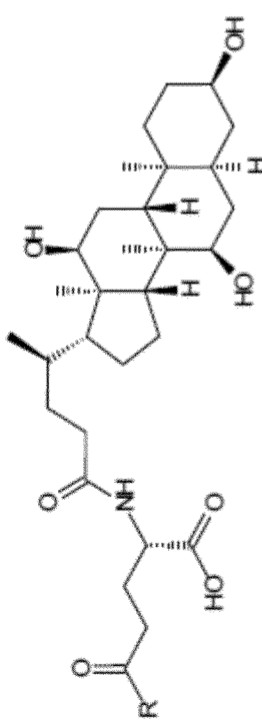
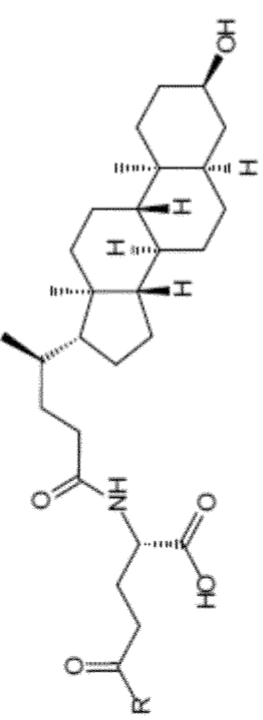
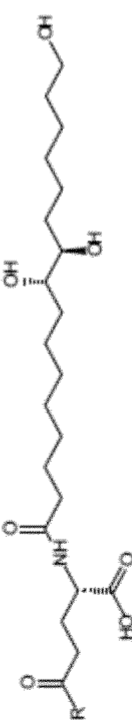
20

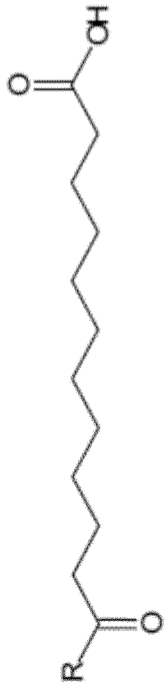
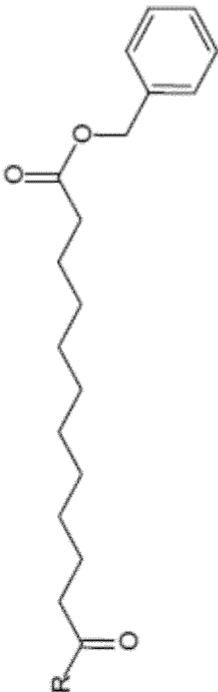
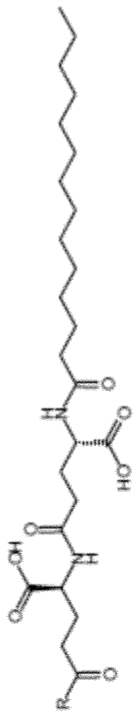
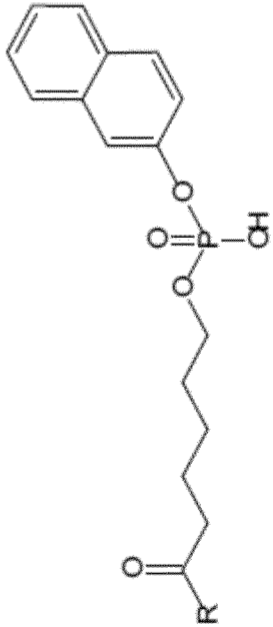
25

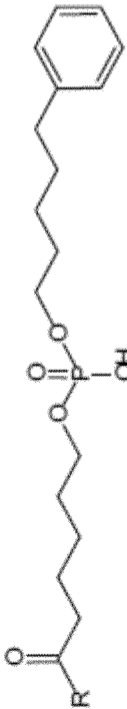
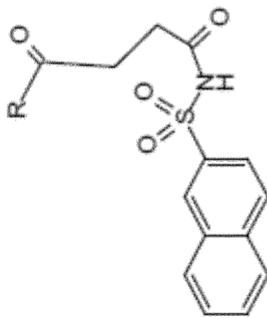
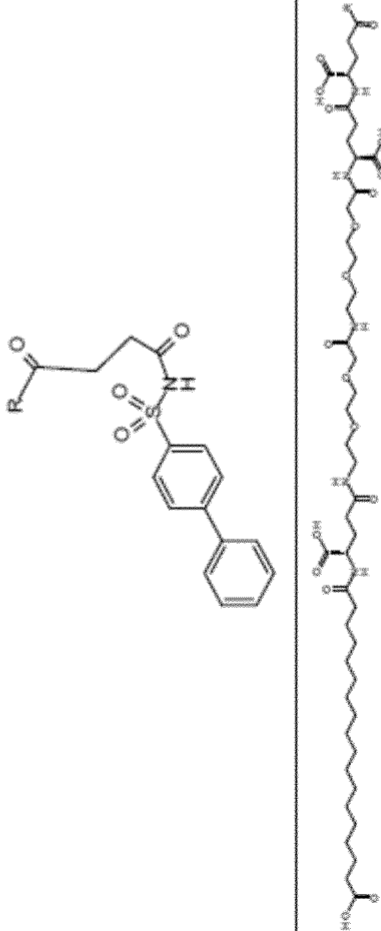
30

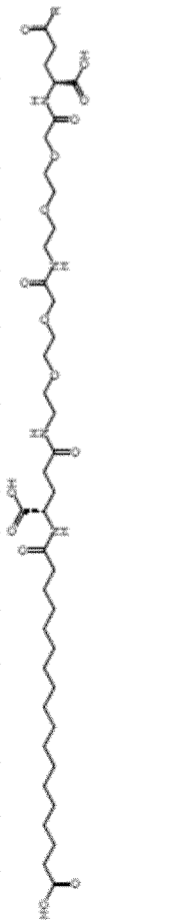
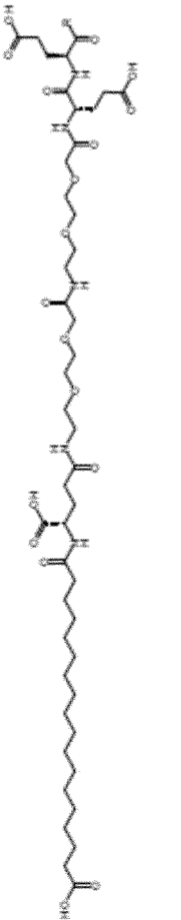
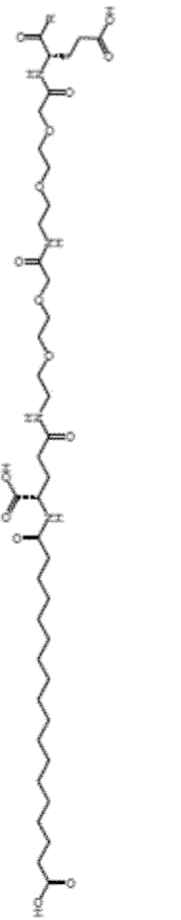
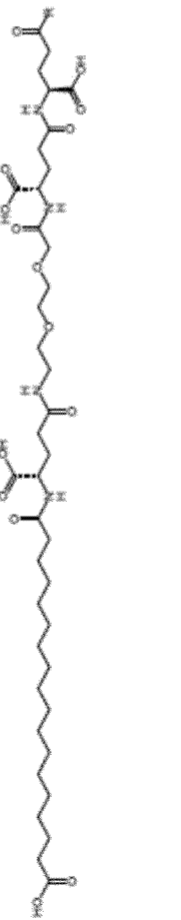
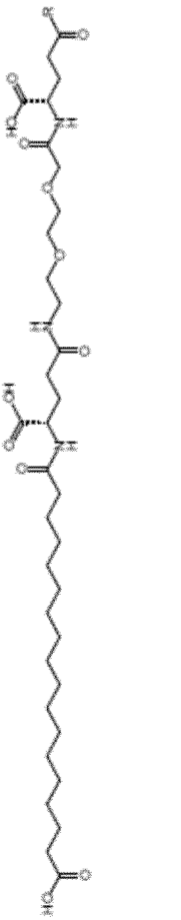
35

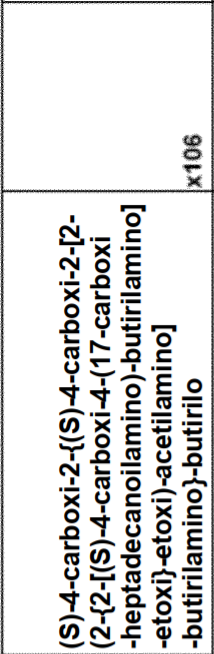
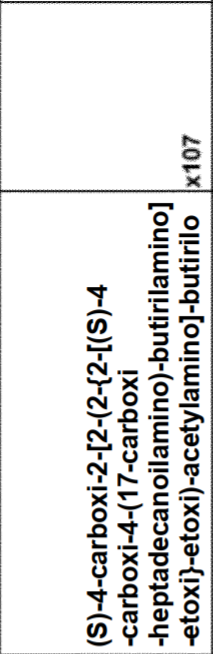
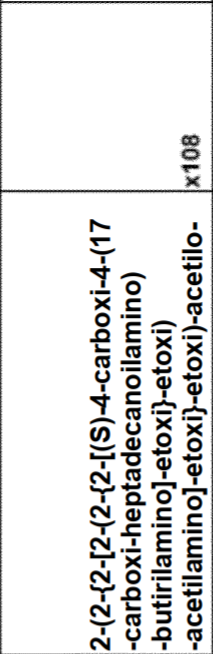
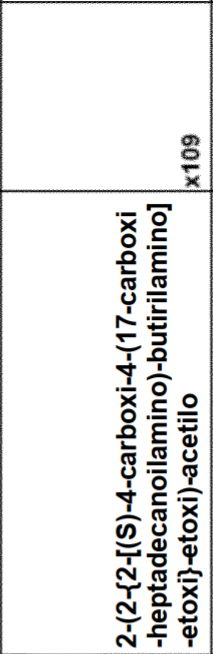
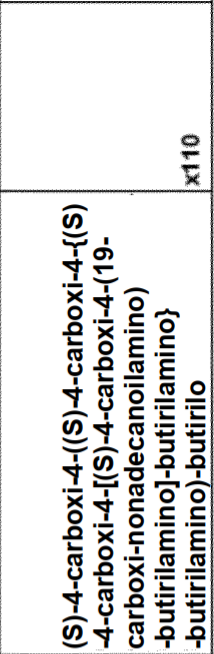
	(S)-4-carboxy-4-(12-phenil-dodecanoilamino)-butirilo-	γ E-x82
	(S)-4-carboxy-4-icosanoilamino-butyrio-	γ E-x95
	(S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-hexadecanoilamino-butyramino)-butirilo-	γ E- γ E-x53
	(S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-octadecanoilamino-butyramino)-butirilo-	γ E- γ E-x70
	3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-	β -Ala- β -Ala-x70
	3-(3-hexadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-	β -Ala- β -Ala-x53
	3-hexadecanoilamino-propionilo-	β -Ala-x53

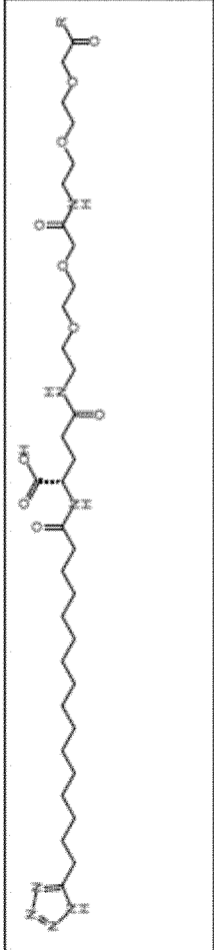
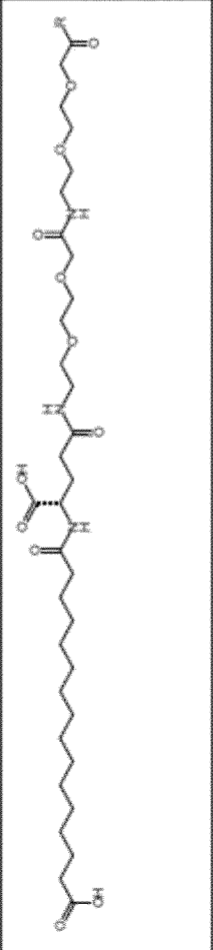
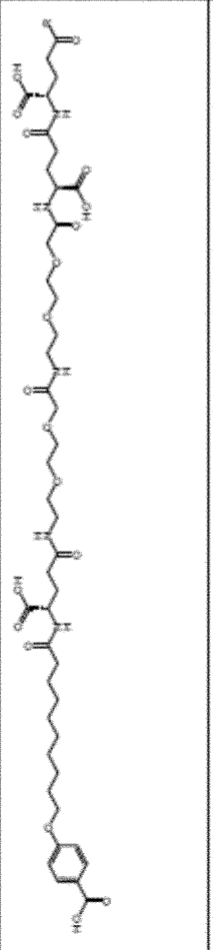
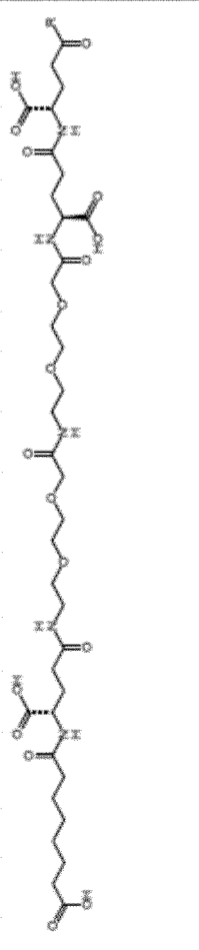
(S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butirilo-		VE-x16
(S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butirilo-		VE-x19
(S)-4-carboxi-4-[(9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino]-butirilo-		VE-x25
tetradecanoilo-		x69

5 10 15 20 25 30 35		11-carboxy-undecanoilo- x71	
		11-benziloxycarbonyl-undecanoilo- x72	
		(S)-4-carboxy-4-((S)-4-carboxy-4-tetradecanoylamino-butirilo)- yE-yE-x69	
		6-[(hidroxi-(naftaleno-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo- Fosfo 2	

5		Fosfo 3	
10		6-[hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo-	
15			
20		Sulfonamida 1	
25		4-(naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butirilo-	
30			
35		Sulfonamida 2	
		(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-etoxi)-etoxi]-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-	x100

	(S)-4-carboxy-2-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilo- x101
	(S)-4-carboxy-2-[(S)-4-carboxy-2-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilamino)-butirilo x102
	(S)-4-carboxy-2-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilo x103
	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilamino] x104
	(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(S)-4-carboxy-4-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy]-acetilamino]-butirilo x105

	(S)-4-carboxy-2-[(S)-4-carboxy-2-[(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-acetilamino]-butirilamino]-butirilamino]-butirilamino x106
	(S)-4-carboxy-2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-acetilamino]-butirilamino]-butirilamino x107
	2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-acetilamino]-butirilamino x108
	2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-acetilamino x109
	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino x110

	2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxy-4-(16-1H-tetrazol-5-yl)-hexadecanoylamino}-butirilamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetilamino)-butirilo x111
	2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxy-4-(16-carboxy-hexadecanoylamino)-butirilamino)-ethoxy]-ethoxy}-acetilamino)-butirilo x112
	(S)-4-carboxy-4-{(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-(17-carboxy-heptadecanoylamino)-butirilamino]-butirilamino}-butirilo x113
	(S)-4-carboxy-4-{(S)-4-carboxy-4-[2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxy-4-(7-carboxy-heptanoylamino)-butirilamino)-ethoxy]-ethoxy]-acetilamino)-butirilo x114
	(S)-4-carboxy-4-{(S)-4-carboxy-4-[2-{2-[2-(2-{(S)-4-carboxy-4-(7-carboxy-heptanoylamino)-butirilamino)-ethoxy]-ethoxy]-acetilamino)-butirilo x115

5

10

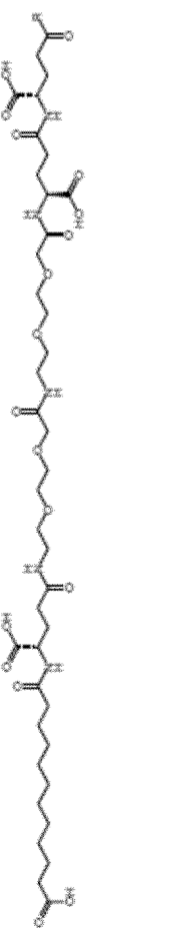
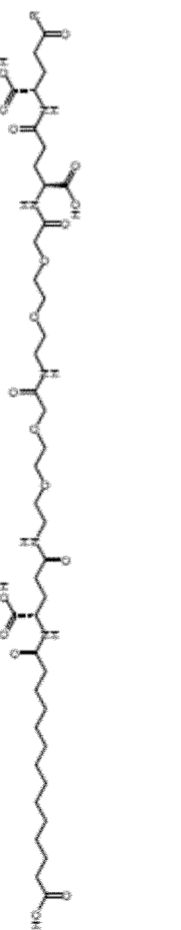
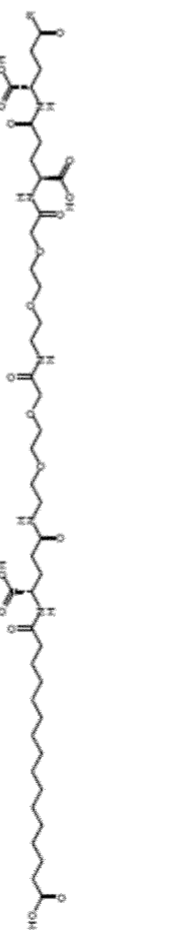
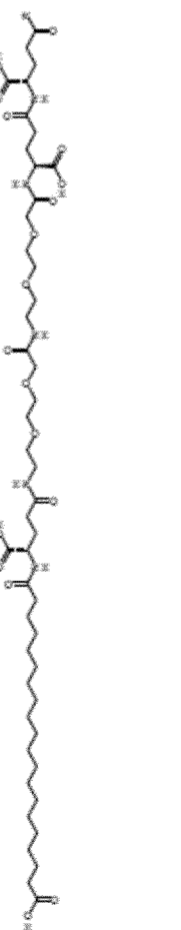
15

20

25

30

35

	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(11-carboxy-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-butirilamino]-butirilamino]-butirilo x116
	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(13-carboxy-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilamino]-butirilo x117
	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(15-carboxy-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilamino]-butirilo x118
	(S)-4-carboxy-4-[(S)-4-carboxy-4-[2-(2-[2-(2-{2-[(S)-4-carboxy-4-(19-carboxy-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxy)-etoxy]-acetilamino]-butirilamino]-butirilo x119

De acuerdo con una realización, R5 se selecciona del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γE-x53), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γE-x70), 4-hexadecanoilamino-butililo (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo- (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butililo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (GABA-x74), 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo 1), hexadecanoilo (x53),), tetradecanoilo (x69), (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo (x52), (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butililo (γE-x59), (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (γE-x60), (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo (γE-x61), (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo (γE-x64), (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxi-pentanoilamino)-butililo (γE-x65), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo (γE-x69), (S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butililo (γE-x72), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo (γE-x73), (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (γE-x74), (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butililo (γE-x75), (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo (γE-x76), (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butililo (γE-x77), (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo (γE-x79), (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butililo (γE-x80), (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butililo (γE-x81), (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo (γE-x82), (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo (γE-x95), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo (γE-γE-x53), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo (γE-γE-x70) y 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo (β-Ala-β-Ala-x70).

De acuerdo con otra realización, R5 se selecciona del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γE-x70), (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γE-x53) y hexadecanoilo (x53).

De acuerdo con otra realización, R5 es (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γE-x53).

En algunas realizaciones, la posición X10 o X15 representa Lys o Mly. De acuerdo con algunas realizaciones, Lys o Mly en la posición X10, Lys en la posición X15 está funcionalizado, por ejemplo, con un grupo -C(O)R5 como se describe anteriormente.

En otras realizaciones, X15 está ausente y X10 es Mly funcionalizado con -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo con -C(O)-R5, en donde R5 es como se define anteriormente.

En otras realizaciones, X10 no está funcionalizado y X15 es Lys funcionalizado con -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo con -C(O)-R5, en donde R5 es como se define anteriormente.

En otras realizaciones, X10 no está funcionalizado, X14 está ausente y X15 está funcionalizado con -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo con -C(O)-R5, en donde R5 es como se define anteriormente.

En algunas realizaciones, X15 está ausente y X10 es Mly funcionalizado con C(O)-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γ E-x53), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γ E-x70), 4-hexadecanoilamino-butililo (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butililo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (GABA-x74), 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo 1), hexadecanoilo (x53), (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo (x52), (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butililo (γ E-x59), (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (γ E-x60), (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo (γ E-x61), (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo (γ E-x64), (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-butililo (γ E-x65), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo (γ E-x69), (S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butililo (γ E-x72), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo (γ E-x73), (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (γ E-x74), (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxibenzoilamino)-butililo (γ E-x75), (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo (γ E-x76), (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butililo (γ E-x77), (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo (γ E-x79), (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxibenzoilamino)-butililo (γ E-x80), (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butililo (γ E-x81), (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo (γ E-x82), (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo (γ E-x95), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo (γ E- γ E-x53), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo (γ E- γ E-x70) y 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo (β -Ala- β -Ala-x70).

En algunas realizaciones, X10 no está funcionalizado y X15 es Lys funcionalizado con C(O)-R5, en donde R5 se selecciona del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo (γ E-x53), (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo (γ E-x70), 4-hexadecanoilamino-butililo (GABA-x53), 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (GABA-x60), 4-octadecanoilamino-butililo (GABA-x70), 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (GABA-x74), 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo (Fosfo 1), hexadecanoilo (x53), (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo (x52), (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butililo (γ E-x59), (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo (γ E-x60), (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo (γ E-x61), (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo (γ E-x64), (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-butililo (γ E-x65), (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo (γ E-x69), (S)-4-(11-benziloxicarbonil-undecanoilamino)-4-carboxi-butililo (γ E-x72), (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo (γ E-x73), (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo (γ E-x74), (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxibenzoilamino)-butililo (γ E-x75), (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo (γ E-x76), (S)-4-carboxi-4-

docosanoilamino-butililo (γ E-x77), (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo (γ E-x79), (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butililo (γ E-x80), (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butililo (γ E-x81), (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo (γ E-x82), (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo (γ E-x95), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo (γ E- γ E-x53), (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo (γ E- γ E-x70) y 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo (β -Ala- β -Ala-x70).

Ejemplos específicos de compuestos peptídicos de fórmula (I) y fórmula (Ia) son compuestos de SEQ ID NO: 1-158, o una sal o un solvato de los mismos.

Ejemplos específicos de compuestos peptídicos de fórmula (I) son compuestos de SEQ ID NO: 1-66, 68-70, 72-74, 76-82, 84-95, 98, 102-106, 108-158, o una sal o un solvato de los mismos.

Ejemplos específicos de compuestos peptídicos de fórmula (Ia) son compuestos de SEQ ID NO: 67, 71, 75, 83, 96, 97, 99, 100, 101, 107 y 108, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1-158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 74, 101 a 106, 115, 116, 122, 126, 127, y 149 a 158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 75 a 100, 107 a 114, 117 a 121, 123 a 125, y 128 a 148, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 70, 72 a 74, 101 a 106, 115, 116, 122, 126, 127, y 149 a 158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 71, 75 a 100, 107 a 114, 117 a 121, 123 a 125, y 128 a 148, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 74, 102 a 106, 122, 126, 127, y 149 a 158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 75 a 101, 107 a 121, 123 a 125, y 128 a 148, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 74, 102 a 106, 122, 126, y 149 a 158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 75 a 101, 107 a 121, 123 a 127, y 128 a 148, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación se seleccionan de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 38, 40 a 74, 108 a 106, 126, 127, 149, 151, 152 y 154-158, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son compuestos de SEQ ID NO: 67, 71, 75, 83, 96, 97, 99, 100, 101, 107 y 108, o una sal o un solvato de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de la divulgación son compuestos de SEQ ID NO: 35, 66, 113, 128, 144, 146, 147, 147, 148 y 149, o de una sal o un solvato de los mismos.

En la **tabla 3** se muestran las estructuras de los compuestos de SEQ ID NO: 1 a 158.

Tabla 3: Compuestos de SEQ ID NO: 1 a 158

SEQ ID NO:	Secuencia
1	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-E(\$1)-N-N-NH ₂
2	Ahx(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-E(\$1)-N-N-NH ₂
3	Ahx(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-D(\$1)-N-N-NH ₂
4	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-E(\$1)-N-G-NH ₂
5	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-E(\$1)-N-N-NH ₂
6	Ahx(\$1)-C(@2)-Nmn-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-D(\$1)-N-N-NH ₂
7	K[Ac](\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-D(\$1)-N-N-NH ₂
8	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(\$1)-N-N-NH ₂
9	Ahx(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-D(\$1)-N-G-NH ₂
10	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(\$1)-N-(D-Leu)-NH ₂
11	Dad(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-K(\$1)-N-N-NH ₂
12	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-E(\$1)-N-N-NH ₂
13	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Thp-E(\$1)-N-N-NH ₂
14	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Mle-E(\$1)-N-N-NH ₂
15	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-E(\$1)-N-G-NH ₂
16	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Thp-E(\$1)-N-G-NH ₂
17	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Thp-E(\$1)-A-G-NH ₂
18	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Mle-E(\$1)-A-G-NH ₂
19	Nmapt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-E(\$1)-A-(D-Leu)-NH ₂
20	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(\$1)-N-H-NH ₂
21	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(\$1)-N-H-NH ₂
22	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(\$1)-N-H-NH ₂
23	Dad(\$1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(\$1)-N-H-NH ₂
24	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(\$1)-N-Pal-Sar-NH ₂
25	Dad(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-Kme(\$1)-N-N-NH ₂
26	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(\$1)-N-N-NH ₂
27	Apt(\$1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(\$1)-N-N-NH ₂
28	Apt(\$1)-C(\$3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(\$1)-N-N-NH ₂

SEQ ID NO:	Secuencia
5	29 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-G-NH2
	30 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-G-NH2
	31 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-G-NH2
	32 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-A-G-NH2
	33 Apt(§1)-C(§3)(@2)- K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-A-(D-Leu)-NH2
10	34 Nmapt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Thp-E(§1)-A-(D-Leu)-NH2
	35 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	36 Apt(§1)-C(@2)-NdmK-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	37 Apt(§1)-C(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Ile-NH2
	38 Apt(§1)-C(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-N-Ile-NH2
15	39 Ahx(§1)-E(@2)-Apt-W-Q-T(@2)-Yme-Nal-Aib-D(§1)-N-N-NH2
	40 Nmha(§1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-D(§1)-N-(D-Leu)-NH2
	41 Nmapt(§1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-N-NH2
	42 Nmapt(§1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-N-NH2
20	43 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-S-H-NH2
	44 Nmapt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Mle-E(§1)-A-(D-Leu)-NH2
	45 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-H-Sar-NH2
	46 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-H-Sar-NH2
	47 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-H-Sar-NH2
25	48 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-H-Bal-NH2
	49 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-H-Bal-NH2
	50 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-H-Bal-NH2
	51 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-NH2
	52 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-H-NH2
30	53 Ahx(§1)-C(@2)-Apt-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-D(§1)-A-G-NH2
	54 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-(D-Leu)-NH2
	55 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-H-Mep-NH2
	56 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-S-Pal-Sar-NH2
35	57 Apt(§1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-N-Ile-NH2
	58 Apt(§1)-C(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	59 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	60 Nmapt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-H-NH2

SEQ ID NO:	Secuencia
5	61 Nmapt(§1)-C(@2)-NdmK-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	62 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	63 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	64 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	65 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
10	66 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	67 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly[Palm]-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	68 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-Mle-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
15	69 Dad(§1)-Nmc(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-Mle-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	70 Dad(§1)-Nmc(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-Mle-Kme(§1)-A-Pal-Sar-NH2
	71 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-K[Sema]-NH2
	72 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	73 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
20	74 Dad(§1)-Nmc(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	75 Ahx(§1)-C(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yae-Nal-Aib-D(§1)-N-K[Sema]-NH2
	76 Apt(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-NH2
	77 Apt(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
25	78 Apt(§1)-Abu(@2)-N-T-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	79 Nmapt(§1)-Abu(@2)-N-T-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	80 Nmha(§1)-Abu(@2)-N-T-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	81 Nmha(§1)-Abu(@2)-N-T-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-D(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	82 Nmapt(§1)-Abu(@2)-N-T-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Thp-D(§1)-N-Pal-Sar-NH2
30	83 Apt(§1)-C(@2)-Apt-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-K[Sema]-NH2
	84 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	85 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	86 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	87 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Ile-NH2
35	88 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	89 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	90 Apt(§1)-C(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Ile-NH2

SEQ ID NO:	Secuencia
5	91 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	92 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-Q-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-NH2
	93 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-NH2
	94 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-Mly-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	95 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
10	96 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly-E(§1)-N-Pal-K[Sema]-NH2
	97 Apt(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly-E(§1)-N-Pal-Sar-K[Sema]-NH2
	98 Dad(§1)-Nmc(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	99 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly(Myri)-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
15	100 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly(Myri)-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	101 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly(Palm)-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	102 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	103 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
20	104 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	105 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	106 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	107 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-K[Sema]-NH2
25	108 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mly(Myri)-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	109 Dad(§1)-Nmc(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	110 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
30	111 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	112 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	113 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-G-PyEA
35	114 Dad(§1)-Nmc(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-N(Et)2
	115 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	116 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2

SEQ ID NO:	Secuencia
5	117 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	118 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-YdeNal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	119 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	120 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
10	121 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	122 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	123 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	124 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
15	125 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	126 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wme-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-ThpE(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	127 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	128 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-G-PyEA
20	129 Nmapt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	130 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	131 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	132 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
25	133 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	134 Apt(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	135 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	136 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	137 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
30	138 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	139 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	140 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	141 Dad(§1)-Abu(@2)-N-T-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Thp-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
35	142 Dad(§1)-Abu(§3)(@2)-K[aAc](@3)-W-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	143 C(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2

SEQ ID NO:	Secuencia
5	144 C(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-G-PyEA
	145 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	146 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-G-PyEA
	147 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wme-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-G-PyEA
10	148 Nmc(Butyl§1)(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wme-L-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-G-PyEA
	149 Apt(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-E(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	150 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-NH2
	151 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
15	152 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	153 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-Q-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	154 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	155 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-K(§1)-A-Pal-Sar-NH2
	156 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-MKdm-Kme(§1)-N-Pal-Sar-NH2
20	157 Dad(§1)-C(@2)-N-T-Wim-K[Ac]-C(@2)-Yde-Nal-Aib-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2
	158 Dad(§1)-C(§3)(@2)-K[aAc](@3)-Wim-L-C(@2)-Yde-Nal-Mle-K(§1)-N-Pal-Sar-NH2

(@2) indica la formación de un éster, un tioéter o un puente disulfuro entre los restos de aminoácidos.

(§1) indica la formación de un puente lactámico entre los restos de aminoácidos.

25 C(§3), Nmc(§3) o Abu(§3) y K[aAc](@3) indican la formación de un enlace peptídico entre el grupo épsilon-NH2 de K[aAc] y el extremo C de C, Nmc o Abu.

[Ac] indica la acetilación en R1 del resto de aminoácido X1 o la acetilación de una cadena lateral de un aminoácido.

30 Los compuestos divulgados en el presente documento tienen una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 determinada mediante el método descrito en los ejemplos (es decir, ELISA humano IL23/IL23R) de 100 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 100$ nM), o 50 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 50.0$ nM), o 10 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 10.0$ nM), e incluso de 5 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 5.0$ nM).

35 El término "**actividad**", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir el receptor humano de la interleucina-23. Por ejemplo, el término "actividad", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la capacidad de un compuesto para estimular la fosforilación de STAT3 intracelular. A veces, también se puede hacer referencia al término "**potencia**" o "**potencia *in vitro***" en lugar de "**actividad**". Por consiguiente, la "**potencia**" es una medida de la capacidad de un compuesto para inhibir los receptores de la interleucina-23 en un ensayo basado en células.

Numéricamente, se expresa como el "**valor CI_{50}** ", que es la concentración eficaz de un compuesto que inhibe un aumento semimáximo de la respuesta (por ejemplo, formación de fosforilación de STAT3) en un experimento de respuesta a la dosis.

Los compuestos divulgados en el presente documento tienen afinidad por el receptor de la interleucina-23. Este término se refiere a la capacidad de unirse al receptor de la interleucina-23 e inhibir una vía de transducción de señal que da lugar a la activación celular Th17 u otros efectos fisiológicos como se conoce en la materia. Por ejemplo, los compuestos divulgados en el presente documento se pueden analizar para determinar la afinidad o actividad del receptor de la interleucina-23 mediante el uso de los ensayos descritos en los métodos y los resultados se muestran en la **tabla 10** en el presente documento.

En una realización adicional, los compuestos divulgados en el presente documento son suficientemente estables de forma química en solución a diferentes pH.

Los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estabilidad química en solución a pH 1.2 de menos del 30 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C, o menos del 25 %.

Los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estabilidad química en solución a pH 6.5 de menos del 5 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C, o menos del 2 %.

Los compuestos divulgados en el presente documento tienen una estabilidad química en solución a pH 7.4 de menos del 5 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C, o menos del 3 %.

En una realización adicional, los compuestos divulgados en el presente documento son suficientemente estables en el ambiente intestinal como para ejercer un efecto farmacológico.

Síntesis de péptidos

El experto conoce una variedad de métodos diferentes para preparar péptidos. Estos métodos incluyen, de modo no taxativo, enfoques sintéticos y expresión génica recombinante. Por lo tanto, una forma de preparar péptidos es la síntesis en solución o en un soporte sólido y el posterior aislamiento y purificación.

Una forma de preparar los compuestos divulgados en el presente documento es la síntesis en fase sólida en una resina adecuada. La síntesis de péptidos en fase sólida es una metodología bien establecida (véase, por ejemplo: Stewart y Young, Solid Phase Peptide Synthesis, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill., 1984; E. Atherton y R. C. Sheppard, Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach, Oxford-IRL Press, Nueva York, 1989). La síntesis en fase sólida se inicia uniendo un aminoácido protegido en el extremo N con su extremo carboxilo a un soporte sólido inerte que lleva un enlazador escindible. Este soporte sólido puede ser cualquier polímero que permita el acoplamiento del aminoácido inicial, por ejemplo, una resina de tritilo, una resina de clorotritilo, una resina de Wang o una resina de Rink, en la que el enlace del grupo carboxi (o carboxamida para la resina de Rink) a la resina es sensible al ácido (cuando se utiliza la estrategia Fmoc). El soporte polimérico debe ser estable en las condiciones utilizadas para desproteger el grupo α -amino durante la síntesis de péptidos.

Después de que el primer aminoácido protegido en el extremo N se ha acoplado al soporte sólido, se elimina el grupo protector α -amino de este aminoácido. Los aminoácidos protegidos restantes se acoplan luego uno después del otro o con un dipéptido, tripéptido o tetrapéptido preformado o con un bloque de

construcción de aminoácidos con una cadena lateral modificada como, por ejemplo, ácido N-alfa-(9-fluorenilmetiloxycarbonil)-N-épsilon-(N-alfa'-octadecandionil-t-butil éster-L-glutámico alfa'-t-butil éster-2-[2-[2-[[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil)-L-lisina, ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-2-metil-6-(tetradecanoilamino)hexanoico o ácido (2S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-6-(hexadecanoilamino)-2-metil-hexanoico, en el orden representado por la secuencia peptídica usando reactivos de acoplamiento de amida apropiados, por ejemplo, BOP, HBTU, HATU o DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida)/HOBt (1-hidroxibenzotriazol), en donde BOP, HBTU y HATU se usan con bases de amina terciaria. Alternativamente, el extremo N liberado puede funcionalizarse con grupos distintos de aminoácidos, por ejemplo, ácidos carboxílicos.

Por lo general, los grupos de cadena lateral reactiva de los aminoácidos se protegen con grupos de bloqueo adecuados. Estos grupos protectores se eliminan después de que se hayan ensamblado los péptidos deseados. Se eliminan simultáneamente con la escisión del producto deseado de la resina en las mismas condiciones. Los grupos protectores y los procedimientos para introducir grupos protectores se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a ed., Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Wiley & Sons (Nueva York: 1999).

En algunos casos, podría ser deseable tener grupos protectores de cadena lateral que puedan eliminarse selectivamente mientras que otros grupos protectores de cadena lateral permanecen intactos. En este caso, la funcionalidad liberada se puede funcionalizar selectivamente. Por ejemplo, una lisina puede protegerse con un grupo protector ivDde ([1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutil] (S.R. Chhabra *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 39, (1998), 1603) que es lábil a una base muy nucleófila, por ejemplo, 4 % de hidrazina en DMF (dimetilformamida). Por lo tanto, si el grupo amino N-terminal y todas las funcionalidades de la cadena lateral se protegen con grupos protectores lábiles a los ácidos, el grupo ivDde se puede eliminar selectivamente usando un 4 % de hidrazina en DMF y el grupo amino libre correspondiente se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante acilación. La lisina puede acoplarse alternativamente a un aminoácido protegido y el grupo amino de este aminoácido puede desprotegerse dando como resultado otro grupo amino libre que puede acilarse o unirse a aminoácidos adicionales.

Finalmente, el péptido se escinde de la resina. Esto se puede lograr utilizando el cóctel de King (D. S. King, C. G. Fields, G. B. Fields, *Int. J. Peptide Protein Res.* 36, 1990, 255-266) o cócteles de escisión similares conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, EDT se puede reemplazar por DODT o se puede usar una mezcla de TIS, agua y TFA. A continuación, la materia prima se puede purificar mediante cromatografía, por ejemplo, RP-HPLC preparativa, si es necesario.

Todos los materiales de partida, tales como aminoácidos y productos químicos, se han encargado a los proveedores. Por ejemplo, el ácido (2S)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hexanoico se compró a Fisher Scientific (eKat). Otros proveedores son Bachem AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf, Suiza; Iris Biotech GmbH, Adalbert-Zoellner-Str. 1, 95615 Marktredwitz; Gyros Protein Technologies, Uppsala Science Park, Dag Hammarskjölds väg 54, SE-751 83 Uppsala, Suecia; Thermo Fisher Scientific, 168 Third Avenue, Waltham, MA USA 02451

Ciclación/Formación de lactama

Los métodos para la formación de enlaces de lactama son conocidos por la persona experta en la materia. En los ejemplos se dan métodos ilustrativos. El resto de aminoácido homoserina (hSer) u homoserina (Br) en su forma no unida puede tomar la forma de ácido 2-aminobutírico (Abu) cuando participa en un enlace intramolecular de acuerdo con la presente divulgación.

La síntesis de Sema se describe en el documento WO2011080102, que se incorpora por referencia.

Potencia

Como se utiliza en el presente documento, el término "**potencia**" o "**potencia *in vitro***" es una medida de la capacidad de un compuesto para inactivar el receptor para interleucina-23 en un ensayo basado en células. Numéricamente, se expresa como el "**valor CI_{50}** ", que es la concentración eficaz de un compuesto que induce una disminución semimáxima de la respuesta (por ejemplo, estado de STAT3 intracelular) en un experimento de respuesta a la dosis.

Usos terapéuticos

El término "**enfermedad o trastorno**" se refiere a cualquier estado patológico o insano, en particular, a enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, tales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la psoriasis.

Por "**tratar**" o "**que trata**" se entiende administrar un compuesto o composición o una combinación de compuestos o composiciones a un sujeto con el fin de eliminar una enfermedad o trastorno; detener o ralentizar una enfermedad o trastorno en un sujeto; inhibir o ralentizar el desarrollo de una nueva enfermedad o trastorno en un sujeto; disminuir la frecuencia o gravedad de los síntomas y/o recaídas en un sujeto que actualmente tiene o que previamente ha tenido una enfermedad o trastorno; y/o prolongar, es decir, aumentar, la esperanza de vida del sujeto. Por ejemplo, la expresión "**que trata/tratamiento de una enfermedad o trastorno**" incluye curar, acortar la duración, mejorar, ralentizar o inhibir la progresión o el empeoramiento de una enfermedad o trastorno o los síntomas de los mismos.

"**Prevenir**" o "**que previene**" significa administrar un compuesto o composición o una combinación de compuestos o composiciones a un sujeto para inhibir o retrasar el inicio de una enfermedad o trastorno en un sujeto.

El término "**sujeto**" significa, de acuerdo con la divulgación, un sujeto para tratamiento, en particular un sujeto enfermo (también denominado "**paciente**"), que incluye seres humanos, primates no humanos u otros animales, en particular mamíferos, tales como vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos, conejos o roedores, tales como ratones, ratas, cobayas y hámsteres. En una realización, un sujeto/paciente es un ser humano.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación incluye métodos para inhibir la señalización de IL-23 por una célula, que comprende poner en contacto la IL-23 con un compuesto peptídico divulgado en el presente documento. En determinadas realizaciones, la célula es una célula de mamífero. En realizaciones particulares, el método se realiza *in vitro* o *in vivo*. En algunas realizaciones, la inhibición de la señalización de la IL-23 puede determinarse mediante la medición de los cambios en los niveles de fosfo-STAT3 en la célula.

En algunas realizaciones, la inhibición de la unión de IL-23 a IL-23R ocurre en órganos o tejidos particulares del sujeto, por ejemplo, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso/colon, la mucosa intestinal, la lámina propia, las placas de Peyer, los ganglios linfáticos mesentéricos o los conductos linfáticos.

5 Además, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o (Ia) de la divulgación, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de la divulgación, en la preparación de una composición farmacéutica, por ejemplo, para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria.

10 La enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria puede ser, por ejemplo, una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica e hidrosadenitis supurativa.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o trastorno es inflamación autoinmunitaria y enfermedades y trastornos relacionados, tales como esclerosis múltiple, asma, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (EII), EII juvenil, EII adolescente, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante (espondilartritis axial), artritis psoriásica o psoriasis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es psoriasis (por ejemplo, psoriasis en placas, psoriasis en gotas, psoriasis de pliegues, psoriasis pustulosa, pustulosis palmoplantar, psoriasis vulgar o psoriasis eritrodérmica), dermatitis atópica, acné ectópica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca (celiaquía), enteropatía asociada a artropatías seronegativas, colitis microscópica, colitis colagenosa, gastroenteritis/esofagitis eosinofílica, colitis asociada a radioterapia o quimioterapia, colitis asociada a trastornos de inmunidad innata como en deficiencia de adhesión leucocitaria-1, enfermedad granulomatosa crónica, glucogenosis de tipo Ib, síndrome de Hermansky-Pudlak, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Wiskott-Aldrich, reservoritis resultante después de una proctocolectomía y una anastomosis ileoanal, cáncer gastrointestinal, pancreatitis, diabetes *mellitus* dependiente de insulina, mastitis, colecistitis, colangitis, cirrosis biliar primaria, enteropatía asociada a virus, pericolangitis, bronquitis crónica, sinusitis crónica, asma, uveítis o enfermedad de injerto contra huésped.

En una realización relacionada adicional, la presente divulgación incluye un método para inhibir la inflamación gastrointestinal (GI) y/o infiltración de neutrófilos en el GI, que comprende proporcionar a un sujeto que lo necesita un compuesto peptídico divulgado en el presente documento.

30 **Composiciones farmacéuticas**

La expresión "**composición farmacéutica**" indica una mezcla que contiene ingredientes que son compatibles cuando se mezclan y que pueden administrarse. Una composición farmacéutica puede incluir uno o más fármacos. Además, la composición farmacéutica puede incluir portadores, tampones, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, disolventes, adyuvantes, ajustadores de tonicidad, emolientes, expansores, conservantes, estabilizadores físicos y químicos, por ejemplo, tensioactivos, antioxidantes y otros componentes, ya sea que estos se consideren principios activos o inactivos. Ejemplo de conservantes son alcohol bencílico o compuestos fenólicos como fenol o m-cresol.

Una composición farmacéutica puede incluir uno o más compuestos de la divulgación y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Un "**portador farmacéuticamente aceptable**" es un portador que es fisiológicamente aceptable (por ejemplo, pH fisiológicamente aceptable) mientras conserva las propiedades terapéuticas de la sustancia con la que se administra. Un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a una relleno, diluyente, material encapsulante o auxiliar de formulación sólido, semisólido o líquido no tóxico de cualquier tipo.

Los portadores farmacéuticos aceptables convencionales y sus formulaciones son conocidos por un experto en la materia y se describen, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20.^a ed.) ed. A. R. Gennaro A. R., 2000, Lippencott Williams & Wilkins y en R.C.Rowe *et al.* (Ed), Handbook of Pharmaceutical excipients, PhP, actualización de mayo de 2013. Un ejemplo de un portador farmacéuticamente aceptable es una solución salina fisiológica.

La expresión "**sal farmacéuticamente aceptable**" significa sales de los compuestos divulgados en el presente documento que son seguras y eficaces para su uso en mamíferos, por ejemplo, sales de acetato, sales de cloruro o sales de sodio.

El término "**solvato**" significa complejos de los compuestos divulgados en el presente documento o sales de estos con moléculas de disolvente, por ejemplo, moléculas de disolvente orgánico y/o agua.

Los portadores o diluyentes farmacéuticos aceptables incluyen aquellos utilizados en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, nasal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y transdérmica).

En determinadas realizaciones, las composiciones se administran por vía oral, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intrarrectal, tópica (como mediante polvos, ungüentos, gotas, supositorios o parche transdérmico), mediante inhalación (tal como aerosol intranasal), ocular (tal como intraocular) o yugal. El término "**parenteral**", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los modos de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrastemal, subcutánea, intradérmica e intraarticular. En consecuencia, en determinadas realizaciones, las composiciones se formulan para su administración mediante cualquiera de estas vías de administración.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles, para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, β ciclodextrina, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. Puede producirse

una absorción prolongada de una forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación, o la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación, se suspende en una matriz de liberación sostenida. Una matriz de liberación sostenida, como se utiliza en el presente documento, es una matriz hecha de materiales, generalmente polímeros, que son degradables por hidrólisis enzimática o ácido-base o por disolución. Una vez insertada en el cuerpo, las enzimas y los líquidos corporales actúan sobre la matriz. Deseablemente se elige una matriz de liberación sostenida de materiales biocompatibles, tales como liposomas, polilactidas (ácido poliláctico), poliglicólidos (polímero de ácido glicólico), coglicólidos de polilactida (copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico), polianhídridos, poli(orto)ésteres, polipéptidos, ácido hialurónico, colágeno, sulfato de condroitina, ácidos carboxílicos, ácidos grasos, fosfolípidos, polisacáridos, ácidos nucleicos, poliaminoácidos, aminoácidos, tales como fenilalanina, tirosina, isoleucina, polinucleótidos, polivinilo propileno, polivinilpirrolidona y silicona. Una realización de una matriz biodegradable es una matriz de una de polilactida, poliglicólido o coglicólido de polilactida (copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico).

Las formas de depósito inyectables incluyen aquellas hechas mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto peptídico en uno o más polímeros biodegradables, tales como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres), poli(anhídridos) y (poli)glicoles, tales como PEG. En función de la relación de péptido respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto peptídico. También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto peptídico en liposomas o microemulsiones compatibles con el tejido corporal.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso.

La administración tópica incluye la administración en la piel o la mucosa, incluidas las superficies del pulmón y el ojo. Las composiciones para la administración pulmonar tópica, incluidas aquellas para inhalación e intranasal, pueden implicar soluciones y suspensiones en formulaciones acuosas y no acuosas y pueden prepararse como un polvo seco que se puede presurizar o no presurizar. En las composiciones de polvo no presurizado, el principio activo puede estar finamente dividido en forma de mezcla con un portador inerte farmacéuticamente aceptable de mayor tamaño que comprende partículas con un tamaño, por ejemplo, de hasta 100 micrómetros de diámetro. Los portadores inertes adecuados incluyen azúcares, tales como lactosa.

Alternativamente, la composición puede estar presurizada y contener un gas comprimido, tal como nitrógeno, o un propulsor de gas licuado. El medio propulsor licuado y, de hecho, la composición total pueden ser de tal manera que el principio activo no se disuelva en él en ninguna medida sustancial. La composición presurizada también puede contener un agente activo superficial, tal como un agente activo

superficial no iónico líquido o sólido o puede ser un agente activo superficial aniónico sólido. En algunas realizaciones, se puede utilizar el agente activo superficial aniónico sólido en forma de sal de sodio.

Otra forma de administración tópica es en el ojo. Un compuesto peptídico de la divulgación puede administrarse en un vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable, de tal manera que el compuesto peptídico se mantiene en contacto con la superficie ocular durante un período de tiempo suficiente para permitir que el compuesto peptídico penetre en las regiones corneal e interna del ojo, como, por ejemplo, la cámara anterior, la cámara posterior, el cuerpo vítreo, el humor acuoso, el humor vítreo, la córnea, el iris/ciliar, la lente, el coroides/la retina y la esclerótica. El vehículo oftálmico farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un ungüento, aceite vegetal o un material encapsulante. Alternativamente, los compuestos peptídicos divulgados en el presente documento pueden ser inyectados directamente en el humor vítreo y acuoso.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal incluyen supositorios que pueden prepararse mediante la mezcla de los péptidos de esta divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria, que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Los compuestos peptídicos divulgados en el presente documento también pueden administrarse en liposomas u otros portadores basados en lípidos. Como se conoce en la materia, los liposomas generalmente proceden de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las composiciones presentes en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto peptídico divulgado en el presente documento, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. En determinadas realizaciones, los lípidos comprenden fosfolípidos, incluidos las fosfatidil colinas (lecitinas) y serinas, tanto naturales como sintéticas. Los métodos para formar liposomas se conocen en la materia.

Las composiciones farmacéuticas que se utilizarán en la divulgación adecuadas para la administración parenteral pueden incluir soluciones acuosas estériles y/o suspensiones de los compuestos peptídicos isotónicos con la sangre del receptor, generalmente utilizando cloruro sódico, glicerina, glucosa, manitol, sorbitol y similares.

Administración oral

Un ejemplo de la forma de administración de un compuesto divulgado en el presente documento o de una composición farmacéutica del mismo es la administración oral.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica para administración oral. Las composiciones y los péptidos de la presente divulgación pueden prepararse para administración oral de acuerdo con cualquiera de los métodos, técnicas y/o vehículos de administración descritos en el presente documento. Además, uno experto en la materia apreciará que los péptidos de la presente divulgación se pueden modificar o integrar en un sistema o vehículo de administración que no se divulga en el presente

documento, pero que es bien conocido en la materia y compatible para su uso en la administración oral de péptidos.

En determinadas realizaciones, las formulaciones para administración oral pueden comprender adyuvantes (por ejemplo, resorcinolos y/o tensioactivos no iónicos, tales como éter de polioxietileno oleilo y éter de n-hexadecilpolietileno) para aumentar de manera artificial la permeabilidad de las paredes intestinales, y/o inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) o Trasylol) para inhibir la degradación enzimática. En determinadas realizaciones, el compuesto peptídico de una forma de dosificación de tipo sólida para la administración oral se puede mezclar con al menos un aditivo, tal como sacarosa, lactosa, celulosa, manitol, trehalosa, rafinosa, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, tragacanto, goma arábiga, gelatina, colágeno, caseína, albúmina, polímero sintético o semisintético, o glicérido. Estas formas de

dosificación también pueden contener otro(s) tipo(s) de aditivos, por ejemplo, agente diluyente inactivo, lubricante, tal como estearato de magnesio, parabeno, agente conservante, tal como ácido sórbico, ácido ascórbico, tocoferol α , antioxidantes, tal como cisteína, desintegradores, aglutinantes, espesantes, agentes tamponantes, agentes ajustadores del pH, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes perfumantes.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación oral o dosis unitarias compatibles para su uso con los compuestos peptídicos divulgados en el presente documento pueden incluir una mezcla de compuesto peptídico y componentes no farmacológicos o excipientes, así como otros materiales no reutilizables que se pueden considerar como un ingrediente o envase. Las composiciones orales pueden incluir al menos una forma de dosificación líquida, sólida y semisólida. En algunas realizaciones, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico, en donde la forma de dosificación comprende al menos una de una píldora, un comprimido, una cápsula, un gel, una pasta, una bebida, un jarabe, ungüento y supositorio. En algunos casos, se proporciona una forma de dosificación oral que se diseña y configura para lograr la liberación retardada del compuesto peptídico en el intestino delgado y/o el colon del sujeto.

En una realización, una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto peptídico divulgado en el presente documento comprende un recubrimiento entérico que está diseñado para retrasar la liberación del compuesto peptídico en el intestino delgado. En al menos algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto peptídico divulgado en el presente documento y un inhibidor de la proteasa, tal como aprotinina, en una formulación farmacéutica de liberación retardada. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden un recubrimiento entérico que es soluble en el jugo gástrico a un pH de aproximadamente 5.0 o superior. En al menos una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un recubrimiento entérico que comprende un polímero con grupos carboxílicos dissociables, tales como derivados de la celulosa, incluido el ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, el ftalato de acetato de celulosa y

el trimellitato de acetato de celulosa y derivados similares de la celulosa y otros polímeros de hidratos de carbono.

En una realización, una composición farmacéutica que comprende un compuesto peptídico divulgado en el presente documento se proporciona en un recubrimiento entérico, estando diseñado el recubrimiento entérico para proteger y liberar la composición farmacéutica de una manera controlada dentro del sistema gastrointestinal inferior del sujeto, y para evitar efectos secundarios sistémicos. Además de los recubrimientos entéricos, los compuestos peptídicos de la presente divulgación se pueden encapsular, recubrir, enganchar o asociar de otra manera dentro de cualquier sistema o componente compatible de administración oral de fármacos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un compuesto peptídico divulgado en el presente documento se proporciona en un sistema portador de lípidos que comprende al menos uno de hidrogeles poliméricos, nanopartículas, microesferas, micelas y otros sistemas lipídicos.

Para superar la degradación peptídica en el intestino delgado, algunas realizaciones divulgadas en el presente documento comprenden un sistema portador de polímero de hidrogel en el que está contenido un compuesto peptídico divulgado en el presente documento, por lo que el polímero de hidrogel protege el compuesto peptídico de la proteólisis en el intestino delgado y/o el colon. Los compuestos peptídicos divulgados en el presente documento se pueden formular además para su uso compatible con un sistema portador que está diseñado para aumentar la cinética de la disolución y mejorar la absorción intestinal del péptido. Estos métodos incluyen el uso de liposomas, micelas y nanopartículas para aumentar la permeación de los péptido en el tracto gastrointestinal.

Varios sistemas biosensibles también pueden combinarse con uno o más compuestos peptídicos divulgados en el presente documento para proporcionar un agente farmacéutico para la administración oral. En algunas realizaciones, un péptido de la presente divulgación se utiliza junto con un sistema biosensible, tal como hidrogeles y polímeros mucoadhesivos con grupos de unión de hidrógeno (por ejemplo, PEG, ácido poli(metacrílico) [PMAA], celulosa, Eudragit®, quitosano y alginato) para proporcionar un agente terapéutico para la administración oral. Otras realizaciones incluyen un método para optimizar o prolongar el tiempo de residencia del fármaco para un compuesto peptídico divulgado en el presente documento, en donde la superficie de la superficie del compuesto peptídico se modifica para comprender propiedades mucoadhesivas a través de enlaces de hidrógeno, polímeros con mucinas unidas o/e interacciones hidrófobas. Estas moléculas peptídicas modificadas pueden demostrar un mayor tiempo de residencia del fármaco dentro del sujeto, de acuerdo con una característica deseada de la divulgación. Además, los sistemas mucoadhesivos dirigidos pueden unirse específicamente a los receptores en los enterocitos y las superficies de las células M, aumentando así aún más la absorción de partículas que contienen el compuesto peptídico.

Potenciador de la permeación

Otras realizaciones comprenden un método para la administración oral de un compuesto peptídico divulgado en el presente documento, en donde el compuesto peptídico se proporciona a un sujeto junto con potenciadores de la permeación que promueven el transporte de los péptidos a través de la mucosa

intestinal mediante el aumento de la permeación paracelular o transcelular. Varios potenciadores de la permeación y métodos para la administración oral de productos terapéuticos se describen en Bray den, D. J., Mrsny, R. J., 201 1. Oral peptide delivery: prioritizing the leading technologies. Ther. Delivery 2 (12), 1567-1573.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones y formulaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento comprenden un compuesto peptídico divulgado en el presente documento y uno o más potenciador de la permeación. Ejemplos de potenciadores de la absorción pueden incluir sales biliares, ácidos grasos, tensioactivos (aniónicos, catiónicos y no iónicos), quelantes, Zonular OT, ésteres, ciclodextrina, sulfato de dextrano, azona, éteres de corona, EDTA, ésteres de sacarosa y fosfotidil colina, por ejemplo. Aunque los potenciadores de la absorción no suelen ser portadores por sí mismos, también
10 están ampliamente asociados con otros portadores para mejorar la biodisponibilidad oral mediante el transporte de péptidos y proteínas a través de la mucosa intestinal. Dichas sustancias se pueden añadir a la formulación como excipientes o incorporarse para formar interacciones no específicas con el compuesto peptídico previsto.

15 Los componentes dietéticos y otras sustancias de origen natural que se afirman que mejoran la permeación de la unión estrecha y se consideran seguras (GRAS, del inglés *Generally Recognized As Safe*) incluyen, por ejemplo, como glicéridos, acilcarnitinas, sales biliares y ácidos grasos de cadena media. También se sugirió que las sales de sodio de los ácidos grasos de cadena media (AGCM) fueran potenciadores de la permeación. El AGCM más ampliamente estudiado es el caprato de sodio, una sal del
20 ácido cáprico, que comprende del 2 al 3 % de los ácidos grasos en la fracción de grasa de la leche. Hasta la fecha, el caprato de sodio se utiliza principalmente como excipiente en una formulación supositoria (Doktacillin™) para mejorar la absorción de ampicilina en el recto. Se demostró *in vitro* que las propiedades de permeación de otro AGCM dietético, el caprilato de sodio (8-carbono), eran inferiores en comparación con el caprato de sodio. El caprilato de sodio y un fármaco peptídico se formularon en una mezcla con otros
25 excipientes en aceite para generar una suspensión oleosa (SO) que mejoró la permeabilidad (Tuvia, S. et al., Pharmaceutical Research, vol. 31, n.º 8, págs. 2010-2021 (2014).

Por ejemplo, en una realización, un potenciador de la permeación se combina con un compuesto peptídico, en donde el potenciador de la permeación comprende al menos uno de un ácido graso de cadena media, un ácido graso de cadena larga, una sal biliar, un surfactante anfífilo y un agente quelante. En
30 determinadas realizaciones, las sales de ácidos grasos de cadena media promueven la absorción mediante el aumento de la permeabilidad paracelular del epitelio intestinal. En una realización, un potenciador de la permeación que comprende N-[hidroxibenzoil]amino]caprilato de sodio se utiliza para formar una asociación no covalente débil con el péptido de la presente divulgación, en donde el potenciador de la permeación favorece el transporte por la membrana y la disociación adicional una vez que alcanza la
35 circulación sanguínea. En otra realización, un compuesto peptídico divulgado en el presente documento está unido a la oligoarginina, aumentando así la penetración celular del péptido en varios tipos celulares. Además, en al menos una realización se proporciona un enlace no covalente entre un compuesto peptídico divulgado en el presente documento y un potenciador de la permeación seleccionado del grupo que

consiste en una ciclodextrina (CD) y un dendrímero, en donde el potenciador de la permeación reduce la agregación del péptido y aumenta la estabilidad y solubilidad para la molécula del compuesto peptídico.

En determinadas realizaciones, una composición o formulación farmacéutica comprende un compuesto peptídico divulgado en el presente documento y un potenciador transitorio de la permeabilidad (PTP). Los potenciadores de la permeación y los PTP se pueden utilizar para aumentar la biodisponibilidad oral del compuesto peptídico. Un ejemplo de un PTP que puede utilizarse es una formulación de suspensión oleosa que dispersa un polvo que contiene caprilato de sodio y un agente terapéutico (Tuvia, S. *et al.*, Pharmaceutical Research, vol. 31, n.º 8, págs. 2010-2021 (2014).

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica y las formulaciones pueden incluir un compuesto peptídico divulgado en el presente documento y uno o más potenciadores de la absorción, inhibidores enzimáticos o polímeros adhesivos de mucosa.

En algunas realizaciones, los compuestos péptidos divulgados en el presente documento se formulan en un vehículo de formulación, tales como, por ejemplo, emulsiones, liposomas, microesferas o nanopartículas.

Otras realizaciones divulgadas en el presente documento proporcionan un método para tratar a un sujeto con un compuesto peptídico divulgado en el presente documento que tiene una semivida aumentada. En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto peptídico que tiene una semivida de al menos varias horas a un día *in vitro* o *in vivo* (por ejemplo, cuando se administra a un sujeto humano) suficiente para la dosificación diaria (c.d.) o dos veces al día (c2d) de una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra realización, el compuesto peptídico tiene una semivida de tres días o más suficiente para la dosificación semanal (c.s.) de una cantidad terapéuticamente eficaz. Además, en otra realización, el compuesto peptídico tiene una semivida de ocho días o más suficiente para la dosificación quincenal o mensual de una cantidad terapéuticamente eficaz. En otra realización, el compuesto peptídico se derivatiza o modifica de tal manera que tiene una semivida más larga en comparación con el compuesto peptídico subderivatizado o no modificado. En otra realización, el compuesto peptídico contiene una o más modificaciones químicas para aumentar la semivida en suero.

Cuando se utiliza en al menos uno de los tratamientos o sistemas de administración descritos en el presente documento, un compuesto peptídico divulgado en el presente documento se puede emplear en forma pura o, cuando dichas formas existen, en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

El uso diario total de los compuestos peptídicos y de las composiciones divulgadas en el presente documento lo puede decidir el médico tratante dentro del alcance del juicio médico sano. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen: a) el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; b) la actividad del compuesto específico empleado; c) la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; d) el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto peptídico específico empleado; e) la duración del tratamiento; f) los fármacos utilizados junto con, o coincidentes con, el compuesto peptídico específico empleado, y factores similares bien conocidos en la materia médica.

Dosificación

La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente pero no tóxica del compuesto para proporcionar el efecto deseado. La cantidad de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico elegido, el uso previsto, el modo de administración y la condición clínica del paciente. Una cantidad "**eficaz**" adecuada en cualquier caso individual la puede determinar un experto en la materia mediante experimentación de rutina. Por ejemplo, la "**cantidad terapéuticamente eficaz**" de un compuesto de fórmula (I) o (Ia) es de aproximadamente 0.01 a 50 mg/dosis, o de 0.02 a 1 mg/dosis o, por ejemplo, de 0.0001 a 300 mg/kg de peso corporal al día o de 1 a 300 mg/kg de peso corporal al día.

En caso de aplicación parenteral, podría ser favorable que las formulaciones correspondientes incluyan al menos un conservante antimicrobiano para inhibir el crecimiento de microbios y bacterias entre administraciones.

Unidad de administración, paquete, dispositivo de pluma y administración

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden preparar para su uso en composiciones farmacéuticas adecuadas. Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden estar en forma de una o más unidades de administración.

Las composiciones se pueden preparar mediante cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que los compuestos divulgados en el presente documento y el portador (que puede consistir en uno o más ingredientes adicionales) se ponen en contacto.

Las unidades de administración pueden ser, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, grageas, sobres de gránulos, gotas, soluciones, suspensiones, liofilizados y polvos, cada uno de los cuales contiene una cantidad definida del compuesto o compuestos divulgados en el presente documento.

Cada una de las unidades de administración mencionadas anteriormente del compuesto o compuestos divulgados en el presente documento o composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento (unidades de administración) se puede proporcionar en un paquete para un fácil transporte y almacenamiento. Las unidades de administración se envasan en envases convencionales monodosis o multidosis, cuya forma, material y formato dependen del tipo de unidades preparadas.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona kits que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (Ia), en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y un conjunto de instrucciones relacionadas con el uso del compuesto para los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el kit comprende además uno o más portadores y/o diluyentes inertes. En algunas realizaciones, el kit comprende además uno o más compuestos farmacológicamente activos, tales como los descritos en el presente documento.

En determinadas realizaciones, las unidades de administración pueden proporcionarse junto con un dispositivo para su aplicación, por ejemplo, junto con una jeringa, una pluma de inyección o un autoinyector. Dichos dispositivos pueden proporcionarse por separado de una composición farmacéutica o precargados con la composición farmacéutica.

Un "**dispositivo de inyección de tipo pluma**", a menudo denominado brevemente "pluma de inyección", es normalmente un dispositivo de inyección que tiene una forma alargada que se asemeja a una pluma estilográfica para escribir. Aunque tales plumas suelen tener una sección transversal tubular, fácilmente podrían tener una sección transversal diferente, como triangular, rectangular o cuadrada, o cualquier variación en torno a estas geometrías. En general, los dispositivos de inyección de tipo pluma comprenden tres elementos principales: una sección de cartucho que incluye un cartucho a menudo contenido dentro de un alojamiento o soporte; un conjunto de aguja conectado a un extremo de la sección de cartucho; y una sección de dosificación conectada al otro extremo de la sección de cartucho. El cartucho, a menudo también denominado "ampolla", generalmente incluye un depósito que se llena con un medicamento, un tapón o tapón de goma móvil ubicado en un extremo del depósito del cartucho y una parte superior que tiene un sello de goma perforable ubicado en el otro extremo, a menudo rebajado. Normalmente se utiliza una banda metálica anular engarzada para mantener el sello de goma en su lugar. Si bien la carcasa del cartucho puede estar hecha típicamente de plástico, los depósitos de cartucho históricamente se han hecho de vidrio.

Terapia combinada

En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento comprenden proporcionar un compuesto peptídico divulgado en el presente documento (es decir, un primer agente terapéutico) a un sujeto que lo necesita junto con un segundo agente terapéutico. En determinadas realizaciones, el segundo productos terapéutico se proporciona al sujeto antes y/o simultáneamente con y/o después de que el compuesto peptídico se administre al sujeto. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antiinflamatorio. En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, esteroide o agente modulador inmunitario.

En otra realización, el método comprende administrar al sujeto un tercer agente terapéutico. En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un anticuerpo que se une a IL-23 o a IL-23R.

Las combinaciones de principios activos se pueden utilizar especialmente para una mejora sinérgica en la acción. Se pueden aplicar ya sea mediante administración separada de los principios activos al paciente o en forma de productos combinados en los que está presente una pluralidad de principios activos en una preparación farmacéutica. La cantidad del compuesto divulgado en el presente documento y los otros principios farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. La administración de la combinación puede ser simultáneamente en: (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye todos los principios farmacéuticamente activos; o (2) composiciones farmacéuticas separadas que incluyen cada una al menos uno de los principios farmacéuticamente activos. Alternativamente, la combinación se puede administrar por separado de manera secuencial, en donde un agente de tratamiento se administra primero y el otro agente de tratamiento se administra en segundo lugar, o viceversa. Cuando los principios activos se administran por administración separada de los principios activos, esto se puede hacer de forma simultánea o sucesiva.

Otras sustancias activas que son adecuadas para tales combinaciones incluyen, por ejemplo, aquellas que potencian el efecto terapéutico de una o más sustancias activas con respecto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten reducir la dosis de una o más sustancias activas.

5 En otro aspecto, esta divulgación se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la divulgación o una sal fisiológicamente aceptable del mismo combinado con al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como un compañero de combinación, para preparar un medicamento que es adecuado para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden verse afectadas por la unión al receptor de la interleucina-23 y por la modulación de su actividad. Esto es, por ejemplo, una enfermedad en el contexto del sistema inmunitario, por ejemplo, una de las enfermedades o afecciones
10 enumeradas anteriormente, por ejemplo, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, la psoriasis y la colitis ulcerosa o complicaciones de las mismas.

El uso de los compuestos de acuerdo con la divulgación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, junto con una o más sustancias activas puede tener lugar simultáneamente, por separado o secuencialmente.

15 El uso del compuesto de acuerdo con la divulgación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, junto con otra sustancia activa puede tener lugar simultáneamente o en tiempos escalonados, pero, por ejemplo, dentro de un corto espacio de tiempo. Si se administran simultáneamente, los dos principios activos se administran al paciente juntos.

En consecuencia, en otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un medicamento que
20 comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación o una sal fisiológicamente aceptable de dicho compuesto y al menos una de las sustancias activas descritas anteriormente como compañeros de combinación, opcionalmente junto con uno o más portadores y/o diluyentes inertes.

El compuesto de acuerdo con la divulgación, o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo, y la sustancia activa adicional que se combinará con este pueden estar presentes juntos en una
25 formulación, por ejemplo, un comprimido, cápsula o solución, o por separado en dos formulaciones idénticas o diferentes, por ejemplo, como el llamado kit de partes.

Otro objeto divulgado en el presente documento son los procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) y sus sales y solvatos, mediante los cuales se pueden obtener los compuestos, y que se ejemplifican a continuación.

30

35

[EJEMPLOS]**MÉTODOS**

Las abreviaturas empleadas son las siguientes:

5	AA	aminoácido
	ACN	acetonitrilo
	Aib	ácido alfa-aminoisobutírico
	Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	tBu	butilo terciario
10	VC	Volumen de columna
	DCM	diclorometano
	DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	dimetil formamida
15	DODT	3,6-dioxa-1,8-octanoditiol
	DPBS	solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EDT	etanoditiol
	Fmoc	fluorenilmetiloxicarbonilo
20	g	gramo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametil-uronio
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
25	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	LC/MS	Cromatografía líquida/Espectrometría de masas
	mM	milimolar
	Mmt	monometoxi-tritilo
	n.d.	no disponible
30	n.d.	no determinado
	nM	nanomolar
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	Pfp	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
35	tBU	t-butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	Trt	tritilo/trifenilmetilo
	TSTU	tetrafluorborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio
	UPLC	Cromatografía de líquidos de rendimiento ultra alto

UV ultravioleta

MATERIALES

Se utilizaron diferentes resinas de Rink-Amida (por ejemplo, resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetamido-norleucilaminometilo, Merck Biosciences; resina de 4-[(2,4-dimetoxifenil)(Fmoc-amino)metil]fenoxi acetamido metilo, Agilent Technologies) para la síntesis de amidas peptídicas con cargas en el intervalo de 0.2 a 0.7 mmol/g.

Se adquirieron aminoácidos naturales protegidos con Fmoc de Protein Technologies Inc., Senn Chemicals, Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech, Bachem, Chem-Impex International o MATRIX Innovation. Se utilizaron los siguientes aminoácidos convencionales durante las síntesis: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-D-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH y Fmoc-Cys(Trt)-OH.

Además, se adquirieron los siguientes aminoácidos especiales de los mismos proveedores que se ha indicado anteriormente: Fmoc-L-1-Nal-OH, Fmoc-L-2-Nal-OH, Fmoc-L-Phe(2-Ae-Boc)-OH (Fmoc-L-Yae(Boc)-OH), Fmoc-L-Phe(Me)-OH (Fmoc-L-Yme-OH), Fmoc-Yde-OH, Fmoc-L-Orn(Boc), Fmoc-L-Trp(Me)-OH, Fmoc-L-Agb(Pbf)-OH, Fmoc-Ahx-OH, Fmoc-Aoa-OH, Fmoc-Apt-OH, Fmoc-Bal-OH, Fmoc-Hme-OH, Fmoc-Kme(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Ac)-OH, ϵ -Fmoc-L-Lys(α Ac)-OH, Fmoc-Mkdm-OH, Fmoc-Mle-OH, Fmoc-Mep-OH, Fmoc-Mly(Boc)-OH, ϵ -Fmoc-Ndmk-OH, Fmoc-Nmapt-OH, Fmoc-Nmc(Trt)-OH, Fmoc-Nmd(O-tBu)-OH, Fmoc-Nme(O-tBu)-OH, Fmoc-Nmha-OH, Fmoc-Nmn(Trt)-OH, Fmoc-Pal-OH, Fmoc-Pen(Trt)-OH, Fmoc-Pyal-OH, Fmoc-Sar-OH y Fmoc-Thp-OH.

Además, el ácido dicarboxílico Dad se adquirió y utilizó de los mismos proveedores mencionados para los aminoácidos en forma de éster de di-N-hidroxisuccinimida: Dad(Di-O-Succ).

Síntesis de Mkdm

Se trataron 470 mg de (2S)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)hexanoico con 5 ml de TFA durante dos horas. A continuación, se añadieron 100 ml de agua, y la solución se congeló y liofilizó. El residuo se tomó con 10 ml de metanol. Después, se añadieron 129 mg de DIPEA, 126 mg de NaCNBH₃ y 50 mg de formaldehído, y se agitó la mezcla durante una hora. El producto se purificó mediante cromatografía para dar un rendimiento de 230 mg.

MÉTODOS ANALÍTICOS UPLC/UV/MS

Método A: detección a 214 nm

HPLC: Waters i-class UPLC

columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μ m (75 $\times$ 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.045 % (flujo 0.7 ml/min)

gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (1 min) a 20:80 (12 min) a 5:95 (12.5 min) a 5:95 (13.5 min) a 95:5 (14 min) a 95:5 (16 min)

con analizador de masas: Waters Xevo G2-XS QToF, modo de iones positivos por electroaspiración, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de resolución

Método B: detección a 214 nm

HPLC: Agilent 1290 Infinity II UPLC

columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 µm (150 × 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.035 % (flujo 0.5 ml/min)

gradiente: 80:20 (0 min) a 80:20 (3 min) a 25:75 (23 min) a 2:98 (23.5 min) a 2:98 (30.5 min) a

5 80:20 (31 min) a 80:20 (37 min)

con analizador de masas: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Dual Jet Stream ESI+, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de intervalo dinámico extendido (2 Ghz)

Método C: detección a 214 nm

HPLC: Agilent 1290 Infinity II UPLC

10 columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 µm (150 × 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.035 % (flujo 0.5 ml/min)

gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (3 min) a 40:60 (23 min) a 2:98 (23.5 min) a 2:98 (30.5 min) a 95:5 (31 min) a 95:5 (37 min)

15 con analizador de masas: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Dual Jet Stream ESI, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de intervalo dinámico extendido (2 Ghz)

Método D: detección a 220 nm

HPLC: Shimadzu Nexera X2

columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 µm (100 × 2.1 mm) a 40 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.1 %: ACN + TFA al 0.1 % (flujo 0.5 ml/min)

20 gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (3 min) a 40:60 (23 min) a 2:98 (23.5 min) a 2:98 (30.5 min) a 95:5 (31 min) a 95:5 (37 min)

con analizador de masas: LCMS 2020, DL-temp: 250C, Flujo de gas de nebulización: 1.5 l/min, voltaje del detector: 1.4 KV

Método E: detección a 214 nm

25 HPLC: Agilent 1290 Infinity II UPLC

columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 µm (150 × 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.035 % (flujo 0.5 ml/min)

gradiente: 99:1 (0 min) a 99:1 (3 min) a 70:30 (18 min) a 2:98 (18.5 min) a 2:98 (25.5 min) a 99:1 (26 min) a 99:1 (32 min)

30 con analizador de masas: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Dual Jet Stream ESI, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de intervalo dinámico extendido (2 Ghz)

Método F: detección a 214 nm

HPLC: Agilent 1290 Infinity II UPLC

35 Columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 µm (150 × 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.045 % (flujo 0.5 ml/min)

gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (3 min) a 80:20 (25 min) a 2:98 (25.5 min) a 2:98 (30.5 min) a 95:5 (31 min) a 95:5 (35 min)

con analizador de masas: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Dual Jet Stream ESI, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de intervalo dinámico extendido (2 Ghz)

Método G: detección a 214 nm

HPLC: Agilent 1290 Infinity II UPLC

5 Columna: Waters ACQUITY UPLC® CSH™ C18 1.7 μ m (150 $\times$ 2.1 mm) a 50 °C disolvente: H₂O + TFA al 0.05 %: ACN + TFA al 0.045 % (flujo 0.5 ml/min)
 gradiente: 95:5 (0 min) a 95:5 (3 min) a 80:20 (30 min) a 2:98 (30.5 min) a 2:98 (34.5 min) a 95:5 (35 min) a 95:5 (40 min)

10 con analizador de masas: Agilent 6230 Accurate-Mass TOF, Agilent Dual Jet Stream ESI, intervalo de masas: 300-3200 m/z, modo de intervalo dinámico extendido (2 Ghz)

PROCEDIMIENTO GENERAL DE PURIFICACIÓN POR HPLC PREPARATIVA

Los compuestos peptídicos brutos se purificaron en un sistema purificador Äkta, un sistema de HPLC semiprep. Jasco, un sistema de autopurificación de Waters, un sistema de HPLC Agilent 1100 o un sistema de HPLC similar. Se utilizaron columnas de RP-C18-HPLC preparativas de diferentes tamaños y con diferentes caudales dependiendo de la cantidad de péptido bruto a purificar, por ejemplo, se han
 15 utilizado las siguientes columnas: Waters XSelect CSH C18 OBD Prep 5 μ m 30 $\times$ 250 mm, Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μ m 30 $\times$ 250 mm, Waters SunFire C18 OBD Prep 5 μ m 50 $\times$ 150 mm y Phenomenex Luna Prep C18 5 μ m 21.2 $\times$ 250 mm. Se emplearon acetonitrilo (B) y agua + TFA al 0.1 % (A) o agua + TFA al 0.1 % (A) como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y liofilizaron para
 20 obtener el producto purificado, típicamente como sal de TFA.

Alternativamente, los compuestos peptídicos se pueden aislar como sales de acetato mediante el siguiente procedimiento: El compuesto peptídico se disuelve en agua y la solución se ajusta a pH 7.05 con NaHCO₃. A continuación, el compuesto disuelto se purificó con un RP Kinetex 21.2 $\times$ 250 mm (Volumen de columna VC 88 ml, 5 μ m, C18, 100A, Äkta avant 25): La columna se equilibró con disolvente A (3 $\times$ VC),
 25 el compuesto se inyectó y luego se lavó con una mezcla de disolvente A (95 %) y disolvente B (5 %) con 3 VC. Luego, se procesó un disolvente de gradiente A:B (95:5) a A:B (20:80) con 15 VC. El péptido purificado se recogió y se liofilizó.

SÍNTESIS GENERAL DE COMPUESTOS PEPTÍDICOS

Síntesis de péptidos en fase sólida

30 Las síntesis de péptidos en fase sólida se realizaron en un sintetizador de péptidos Prelude (Protein Technologies) o un sintetizador automatizado similar utilizando química Fmoc convencional y activación HBTU/DIPEA o HATU/DIPEA. Se utilizó DMF como disolvente.

Desprotección: 20 % piperidina/DMF durante 2 $\times$ 2.5 min.

Lavados: 7 $\times$ DMF.

35 Acoplamiento: 5/5/13 AA 200 mM/HBTU 500 mM en DMF/DIPEA 2 M en NMP 2 $\times$ durante 20 min.
 Lavados: 5 $\times$ DMF.

Se utilizó la activación HBTU/DIPEA para todos los acoplamientos convencionales.

Para los péptidos acetilados aminoterminales, el grupo protector aminoterminal Fmoc fue retirado y el péptido se trató dos veces con solución de anhídrido de ácido acético al 10 % y DIPEA durante 20 minutos con agitación.

Los péptidos se escindieron de la resina con un cóctel de escisión de King que consiste en TFA al 82.5 %, fenol al 5 %, agua al 5 %, tioanisol al 5 % y EDT al 2.5 % o un cóctel de escisión modificado que consiste en TFA al 82.5 %, fenol al 5 %, agua al 5 %, tioanisol al 5 % y DODT al 2.5 %. Los péptidos brutos se precipitaron luego en éter dietílico o diisopropílico, se centrifugaron y se liofilizaron. Los péptidos se analizaron mediante HPLC analítica y se verificaron mediante espectrometría de masas ESI. Los péptidos brutos se purificaron mediante un procedimiento de purificación preparativa convencional de RP-HPLC como se describe en la sección de HPLC.

Síntesis de péptidos para PyEA en la posición X13

En el caso de PyEA en la posición X13, se utilizó resina Wang. La síntesis en fase sólida se inició a partir de la unión carboxiterminal del aminoácido X12 a la resina, siguiendo la acumulación de la secuencia en la resina, la escisión del péptido de la resina y la posterior ciclación.

El ácido carboxílico carboxiterminal libre del péptido se trató con TSTU (1 eq), DIPEA (2 eq) en DMF durante 1 hora. A continuación, se añadió PyEA (1 eq) a la solución para dar el producto deseado. La mezcla se purificó mediante cromatografía como se describe en la sección de UPLC.

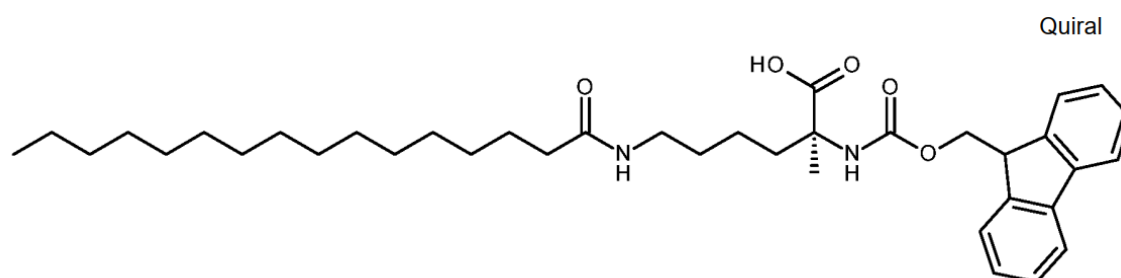
Síntesis de péptidos con un ácido dicarboxílico (Dad) en la posición X1

El péptido purificado se disolvió en DMF. Se añadieron 10 eq de DiPEA y después se añadieron gota a gota 0.95 eq de Di-OSu-éster en DMF y se mezcló durante 5 min a TA. La mezcla se purificó después mediante cromatografía.

Síntesis de péptidos de acuerdo con la fórmula (Ia)

Síntesis del compuesto de SEQ ID NO: 67

Síntesis de Fmoc-Mly-Palm-OH



Se disolvieron 31 g de ácido (2S)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-2-metil-hexanoico en 50 ml de TFA (90 %). A continuación, se añadieron 1000 ml de agua y la solución se liofilizó. El residuo se tomó en 150 ml de DMF y se añadieron 10.5 g de DIPEA seguidos de 9.6 g de hexadecanoato de (2,5-dioxopirrolidina-1-il). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la solución se concentró en vacío, se añadieron 500 ml de agua y la mezcla se liofilizó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (16 g).

Este derivado de aminoácidos se utilizó en la posición X10 de la misma manera que un aminoácido regular durante SPPS y el péptido se obtuvo como se describe para el método general de síntesis SPPS.

Síntesis del compuesto de SEQ ID NO: 71

La síntesis de Sema se describe en el documento WO2011080102, que se incorpora por referencia.

5 Para la cadena lateral Sema, la lisina protegida por Fmoc (1 eq) y 1000 mg (1 eq) de *terc*-butilo 18-oxo-18-[[rac-(1S)-1-*terc*-butoxicarbonil-4-[2-[2-[2-[2-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi-2-oxo-etoxi]etoxi]etilamino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etilamino]-4-oxo-butil]amino]octadecenoato (es decir, el ácido 8-oxo-18-[[[(1S)-1-carboxi-4-[2-[2-[2-[2-(carboximetoxi)etoxi]etilamino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etilamino]-4-oxo-butil]amino]octadecanoico activa con éster de succinimida, en donde el grupo carboxi del ácido glutámico
10 y el grupo carboxi terminal están protegidos con *terc*-butiléster) se trataron con TSTU (1.5 eq.) en DMF (30 ml) y DIPEA (4 eq.) y se agitaron durante 15 minutos. La solución se concentró en vacío, se añadió agua (100 ml) y se liofilizó.

Este aminoácido derivatizado se utilizó en el SPPS. Las cisteínas en la posición X2 y X7 se utilizaron en forma de Fmoc-Cys(Mmt)-OH. La resina se enjuagó con diclorometano y después se trató con
15 una solución de yodo en metanol (5 eq.) (16 mg/ml). Los residuos de yodo se eliminaron con ácido ascórbico después de 30 minutos para dar el producto oxidado. Después del enjuague con diclorometano (100 ml), el grupo de protección Fmoc se escindió mediante el engrosamiento de la resina con DMF (50 ml) y la adición de piperidina (8 eq., 40 ml) durante 10 minutos. Este procedimiento se repitió una vez.

A continuación, el péptido (0.1 mmol) se escindió de la resina con 100 ml de cóctel de King (85 ml
20 de TFA/5.355 g de fenol/5 ml de H₂O/5 ml de tioanisol/2.5 ml de etanditiol) durante 3 horas a temperatura ambiente. El péptido disuelto se vertió en éter frío (700 ml). El péptido precipitado se centrifugó y se lavó con éter (800 ml). La suspensión se filtró, y el péptido sólido se secó al vacío durante 1 hora. A continuación, el péptido se disolvió en 600 ml de agua/ácido acético 99/1 (1 hora) y se liofilizó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

25 Se disolvieron 30 mg del péptido seco en 10 ml de DMF y se añadieron 10 eq. de diisopropiletilamina. Se añadieron 0.95 eq. de succinato de disuccinimidil y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró y purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado (16 mg).

Ciclación del péptido

Ciclación de disulfuros

En el caso de péptidos con dos fracciones de sulfhidrilo, los compuestos se suspendieron (parcialmente disueltos) en acetonitrilo/agua (2 mg/ml) y la mezcla se trató gota a gota con una solución de ácido acético/yodo (5 ml/80 mg) hasta que la solución tuvo un color amarillo brillante. A continuación, se
añadió ácido ascórbico (1.7 g en 100 ml de agua) hasta que el color amarillo desapareció.

35 La solución se diluyó con agua y se liofilizó. El péptido bruto se purificó mediante un procedimiento de purificación preparativa convencional de RP-HPLC como se describe en la sección de método de HPLC. Las fracciones que contenían producto puro se liofilizaron después en un liofilizador.

Ciclación de lactama

La posterior ciclación del péptido se realizó en atmósfera de argón. El péptido se disolvió en DMF, después se añadieron 10 eq. de DIPEA, 3 eq. de HOAT y 2 eq. de EDC, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

El péptido que contenía el tiol libre (por ejemplo, cisteína, homocisteína (hCys)) y homoserina (OTBDMS) se ensambló en una resina de Rink Amide-MBHA siguiendo el procedimiento general de Fmoc-SPPS.

Ciclación por formación de tioéter (X2 es Abu y X7 es Cys)

Para la formación de un tioéter se utilizó cisteína protegida con mono-metoxi-tritilo (Mmt). El grupo Mmt se escindió con TFA al 2 % en diclorometano (DCM) y TIPS al 0.5 % durante 15 minutos. El procedimiento se repitió dos veces. La resina se lavó con DCM tres veces. La cloración se realizó con diclorotriphenilfosforano (6 eq) junto con depuradores de pineno (6 eq) y tioanisol (4 eq) a temperatura ambiente durante 4 horas. El péptido se escindió de la resina mediante tratamiento con reactivo de escisión, ácido trifluoroacético al 90 %, agua al 5 %, 1,2-etanoditiol al 2.5 %, tri-isopropilsilano al 2.5 %. Los péptidos escindidos se precipitaron en éter dietílico frío seguido de dos lavados con éter etílico. El filtrado se vertió y se añadió una segunda alícuota de éter frío, y el procedimiento se repitió. El péptido bruto se disolvió en una solución de acetonitrilo:agua (7:3 con TFA al 1 %) y se filtró dando el péptido bruto no ciclado deseado. El péptido bruto que posee un tiol libre (por ejemplo, Cys, hCys, (D)Cys o (D)hCys) y el halogenuro de alquilo (hSer(Cl)) en la posición X2 y X7 o en la posición X7 y X2 se disuelve en tampón TRIS 0.1 M pH 8.5. Se permitió que la ciclación tuviera lugar durante la noche a TA. A continuación, la mezcla de disolventes se purificó diluyéndola dos veces con agua y después cargando en un equipo de HPLC de fase inversa. Las fracciones que contenían producto puro se liofilizaron en un liofilizador.

Ciclación de lactama

Alternativamente, el péptido se disolvió en DMF, se enfrió a 0 °C antes de añadir 20 eq. de NaHCO₃, 3 eq. de HOAT y 2.5 eq de EDC.HCl. La reacción se agitó y se permitió que llegara al equilibrio lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se filtro por gravedad NaHCO₃ y la fracción soluble se secó bajo evaporación rotativa. El péptido cíclico bruto se disolvió en ACN:agua y se liofilizó. El producto peptídico cíclico deseado se aisló mediante un procedimiento de purificación preparativa convencional de RP-HPLC.

En el caso de Yae en la secuencia, después de la escisión de la resina con el cóctel de escisión de King y, si se aplica, el cierre del anillo de disulfuro en las condiciones descritas anteriormente, el extremo N se mantuvo protegido con Fmoc, la fracción Yae desprotegida se protegió con BOC-OSu (2 eq.) y diisopropiletilamina en DMF. A continuación, el grupo aminoterminal Fmoc se escindió con piperidina (20 eq.). Después de la elaboración y purificación con RP-HPLC, se realizó la ciclación del péptido. Finalmente, el grupo protector BOC se escindió con TFA (50 eq.). El producto peptídico cíclico deseado se aisló mediante un procedimiento de purificación preparativa convencional de RP-HPLC.

Ciclación con butanodial o ácido 4-oxo-butanoico (X1 es Buty o Butyl)

Después de la escisión de la resina y la purificación mediante HPLC, el péptido liofilizado se disolvió en metanol. Se añadió cianoborohidrato sódico (1 eq.) y DIPEA (1 eq.), y la mezcla se agitó durante 16

horas. En caso de butanodial uno eq. se añadió junto con DIPEA. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC y se liofilizó para dar el péptido deseado.

Péptidos con Pen como X2 y Pen o Cys en X7

Los siguientes compuestos peptídicos en los que Cys en la posición X2, o en las posiciones X2 y X7 se reemplaza(n) con Pen (compuesto peptídico Pen) donde se preparó según se describe para los compuestos de la divulgación.

Tabla 4: Compuestos peptídicos con Pen como X2 y X7

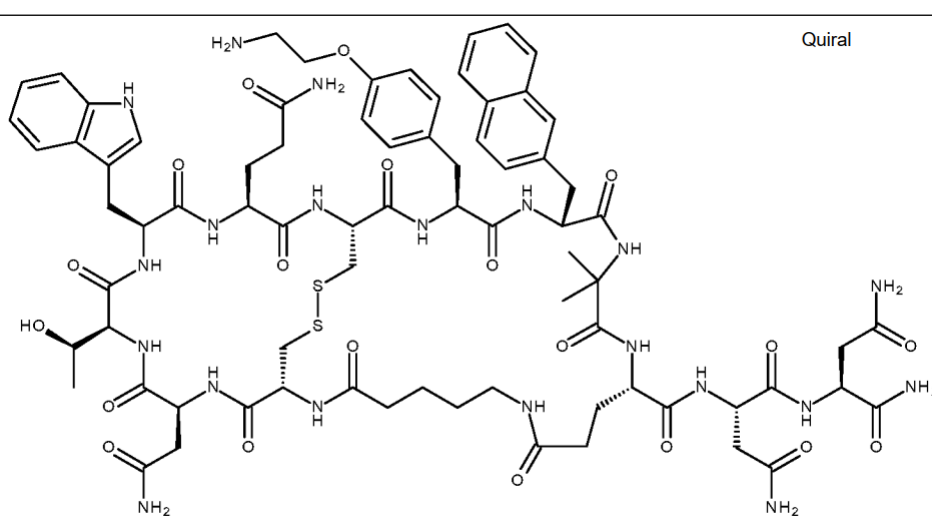
SEQ ID NO:	SECUENCIA
159	Apt(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-Pen(@2)-Yme-Nal-Aib-E(§1)-N-N-NH ₂
160	Ahx(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-Pen(@2)-Yme-Nal-Aib-E(§1)-N-N-NH ₂
161	Ahx(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-Pen(@2)-Yme-Nal-Thp-E(§1)-N-G-NH ₂
162	Ahx(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-Pen(@2)-Yme-Nal-Mle-D(§1)-N-N-NH ₂
163	Apt(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-Pen(@2)-Yae-Nal-Thp-E(§1)-N-N-NH ₂
164	Ahx(§1)-Pen(@2)-N-T-W-Q-C(@2)-Yme-Nal-Aib-D(§1)-N-N-NH ₂

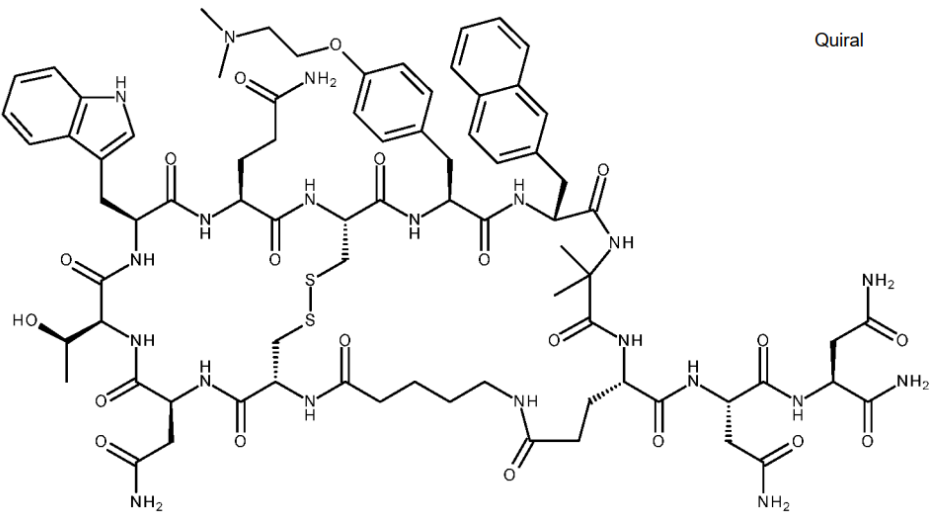
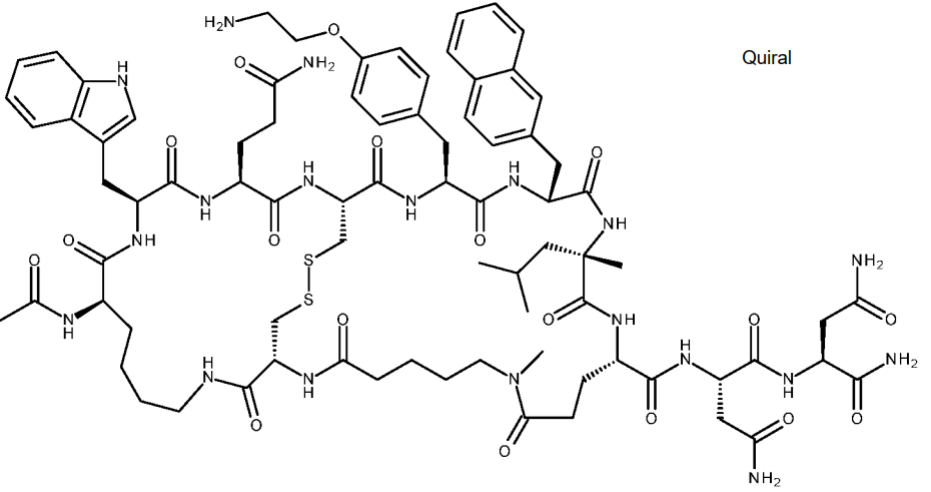
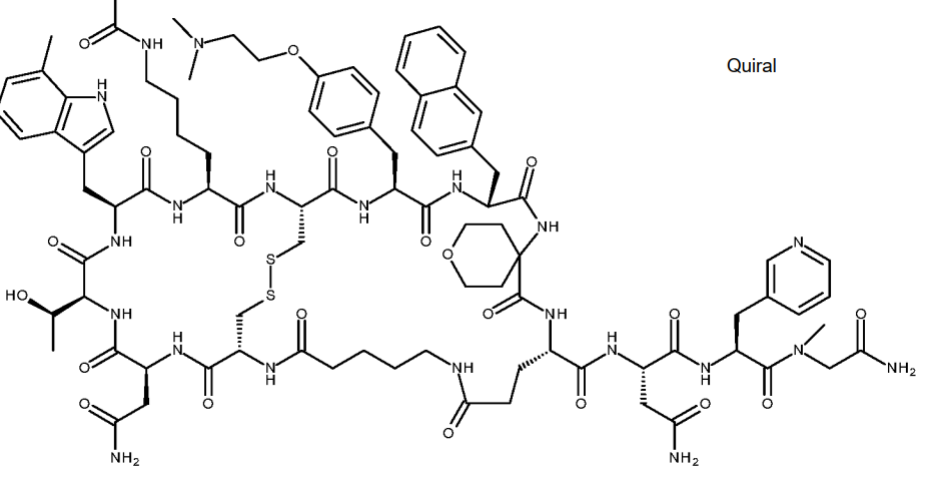
(@) indica la formación de un éster, un tioéter o un puente disulfuro entre los restos de aminoácidos.

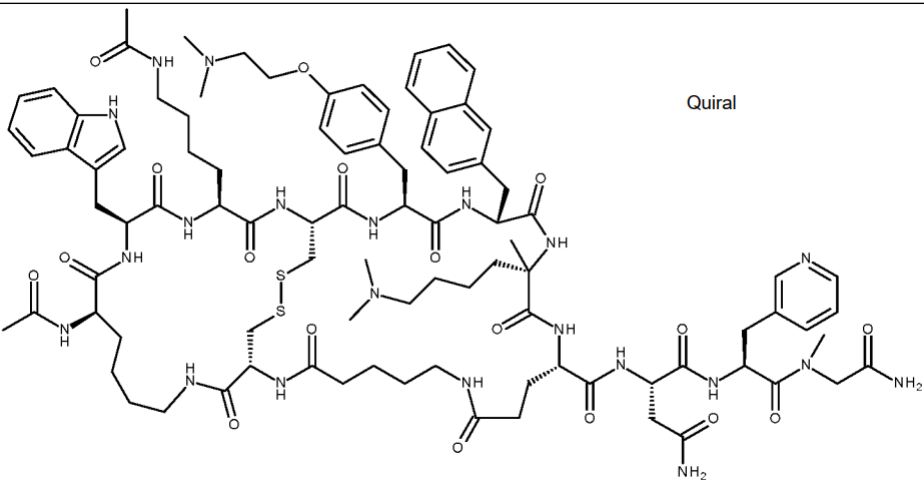
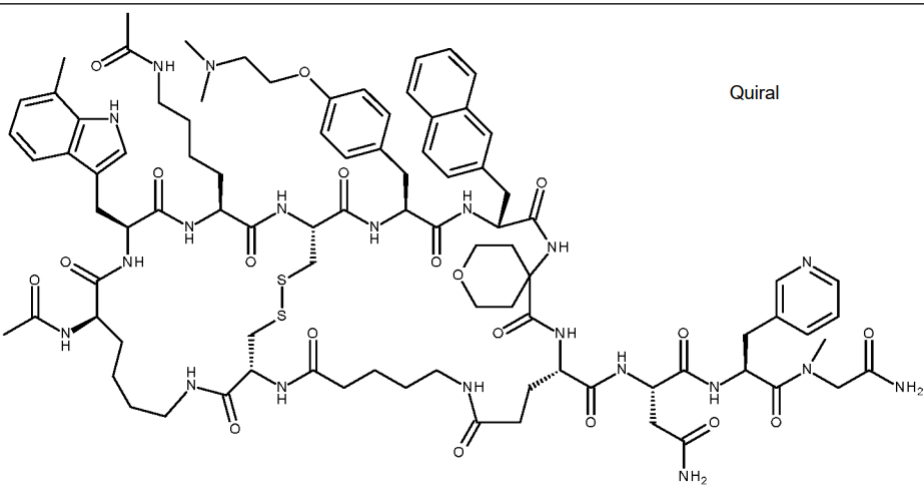
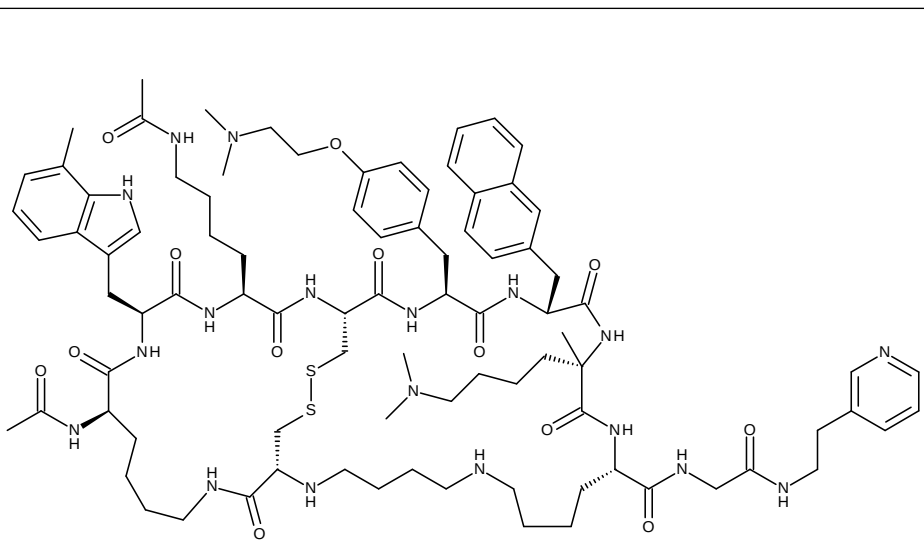
(§) indica la formación de un puente lactámico entre los restos de aminoácidos.

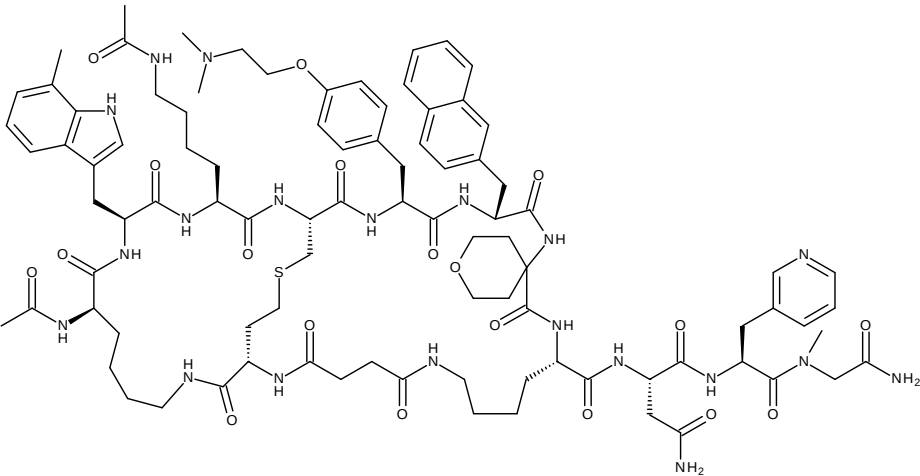
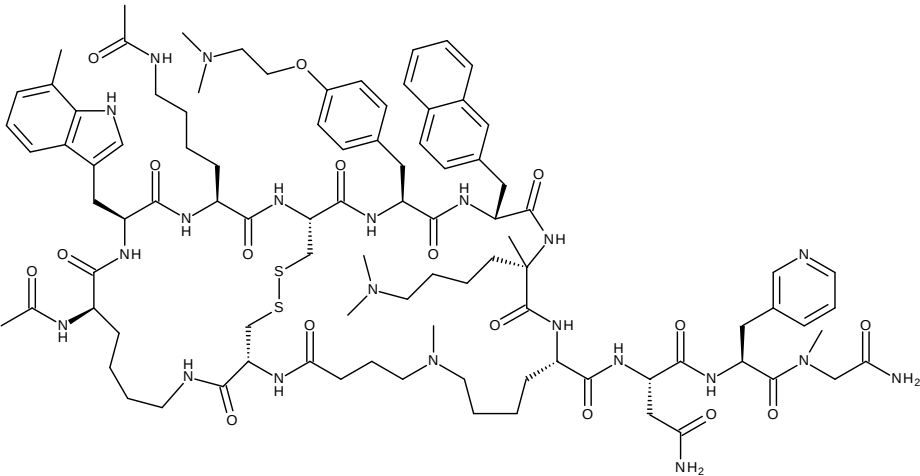
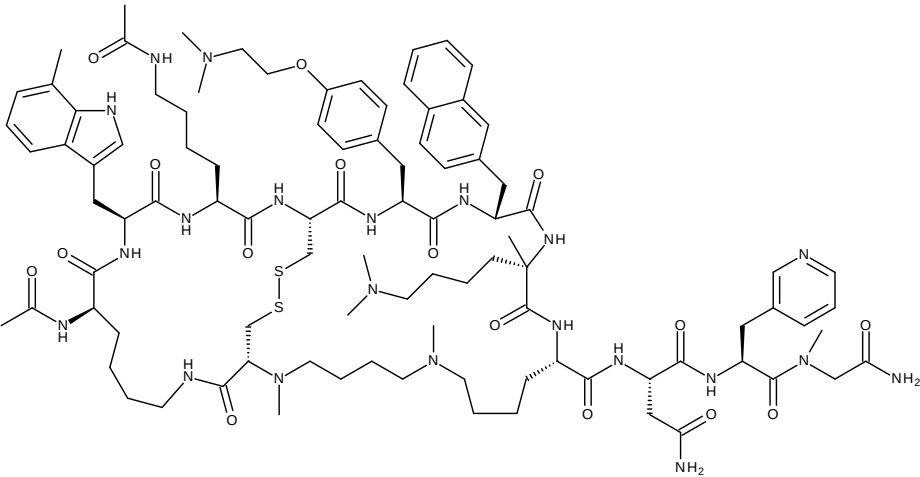
Mediante estos métodos los compuestos con SEQ ID NO: 1 a 74, 101 a 106, 115, 116, 122, 126, 127 y 149 a 158 se obtuvieron y los compuestos con SEQ ID NO: 75 a 101, 107 a 121, 123 a 125 y 127 a 148 se pueden obtener. Las estructuras representativas se muestran en la **tabla 5**.

Tabla 5: Estructuras representativas de los compuestos peptídicos de la divulgación

SEQ ID NO:	Fórmula	Masa molar [g/mol]
5		1677.9

SEQ ID NO:	Fórmula	Masa molar [g/mol]
8	Quiral 	1705.9
14	Quiral 	1689.0
35	Quiral 	1909.2

SEQ ID NO:	Fórmula	Masa molar [g/mol]
59	 Quiral	1893.3
66	 Quiral	1864.2
128		1708.2

SEQ ID NO:	Fórmula	Masa molar [g/mol]
122		1846.2
143		1907.3
145		1907.4

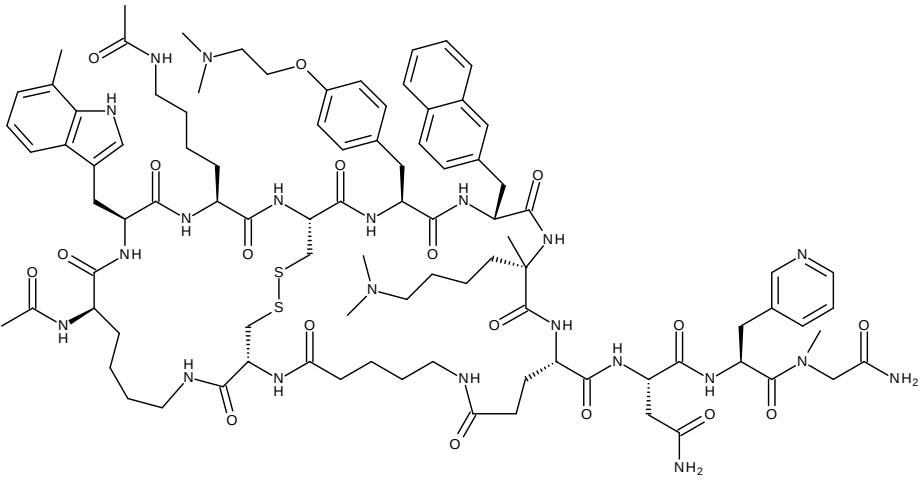
SEQ ID NO:	Fórmula	Masa molar [g/mol]
149		1907.3
1 - 158	Véase la tabla 3	

Tabla 6: Lista de péptidos sintetizados y comparación del peso molecular calculado frente al encontrado

SEQ ID NO	Masa calc.	Masa encontrada	Tiempo de retención [min]	Método
1	1647.66	1647.67	10.69	B
2	1661.67	1661.68	10.93	B
3	1647.66	1647.67	16.60	C
4	1590.63	1590.64	9.98	B
5	1676.68	1676.99	7.29	D
6	1661.67	1661.68	11.28	B
7	1704.68	1704.69	9.47	B
8	1704.71	1704.73	6.22	B
9	1619.66	1620	11.40	D
10	1745.80	1745.81	12.44	B
11	1647.66	1648	10.21	D
12	1645.71	1646	10.13	D
13	1687.72	1688	10.60	D
14	1687.76	1688	11.81	D
15	1588.69	1589	11.49	D
16	1630.70	1631	11.57	D

	SEQ ID NO	Masa calc.	Masa encontrada	Tiempo de retención [min]	Método
5	17	1587.70	1588	11.93	D
	18	1587.73	1588	11.35	D
	19	1601.75	1602	12.73	D
	20	1783.79	1783.79	14.14	C
	21	1825.80	1825.81	8.53	B
10	22	1825.84	1825.84	14.98	C
	23	1825.84	1825.85	9.70	B
	24	1850.82	1850.83	10.63	B
	25	1718.73	1718	11.00	D
	26	1746.73	1746.73	6.58	B
15	27	1746.76	1746.76	7.53	B
	28	1701.78	1701.78	7.92	B
	29	1602.71	1602.71	7.56	B
	30	1644.72	1644.73	7.49	B
	31	1644.75	1644.75	8.53	B
20	32	1559.70	1559.69	8.54	B
	33	1657.78	nd	nd	nd
	34	1643.76	1644	9.51	D
	35	1907.84	1907.87	8.58	B
	36	1877.94	1877.93	11.70	C
25	37	1893.86	1893.83	14.82	C
	38	1859.84	1859.83	15.71	C
	39	1539.71	1539	9.68	D
	40	1759.82	1759.82	10.81	B
	41	1760.78	1760.78	7.73	B
30	42	1760.78	1760.78	7.73	B
	43	1714.73	1714.75	16.32	E
	44	1643.79	1644	13.78	D
	45	1854.83	1854.84	17.24	E
	46	1896.84	1896.84	6.48	B
35	47	1896.88	1896.88	7.50	B
	48	1854.83	1854.83	6.53	B
	49	1896.84	1896.85	17.04	E
	50	1896.88	1896.89	7.36	B

	SEQ ID NO	Masa calc.	Masa encontrada	Tiempo de retención [min]	Método
5	51	1836.81	1836.82	6.81	B
	52	1741.74	1741.76	16.32	E
	53	1460.63	1461	8.68	D
	54	1844.91	1844.92	8.39	B
	55	1936.87	1936.88	6.83	B
10	56	1880.83	1880.84	6.82	B
	57	1817.80	1817.81	13.26	F
	58	1936.91	1936.92	15.48	E
	59	1891.92	1891.92	11.69	F
	60	1752.82	1752.83	13.16	F
15	61	1905.97	1905.98	12.19	G
	62	1823.79	nd	nd	nd
	63	1865.83	1865.85	14.05	G
	64	1865.84	nd	nd	nd
	65	1907.88	1907.89	14.90	G
20	66	1862.86	1862.87	14.40	G
	67	2116.14	2116.14	22.67	G
	68	1819.89	1819.90	19.08	G
	69	1833.91	1833.92	19.04	G
	70	1790.90	1790.91	19.10	G
25	71	nd	nd	nd	nd
	72	1820.85	1820.86	7.29	B
	73	1862.90	1862.90	8.21	B
	74	1890.90	1890.91	14.74	G
	101	2116.14	2116.15	22.77	G
30	102	1907.85	1907.68	6.84	B
	103	1907.89	1907.88	7.89	B
	104	1820.85	1820.86	7.36	B
	105	1862.86	1862.87	7.22	B
	106	1862.90	1862.91	8.28	B
35	115	1844.91	1845	8.21	D
	116	1802.81	1803	8.33	D
	122	1844.91	1845	8.23	D
	126	1862.86	1862.87	7.36	B

SEQ ID NO	Masa calc.	Masa encontrada	Tiempo de retención [min]	Método
127	1862.94	1863.6	3.07	nd
149	1905.94	1905.95	16.67	E
150	1822.87	1822	9.20	D
151	1950.93	1950.93	16.26	E
152	1908.88	1908.89	15.36	E
153	1908.88	nd	nd	nd
154	1893.91	1893.91	7.57	B
155	1850.90	1850.91	7.85	B
156	1964.94	1964.95	16.34	E
157	1865.84	1865.85	6.99	B
158	1805.88	1805.89	11.51	B

nd: no disponible

PRUEBAS DE SOLUBILIDAD DE PÉPTIDOS A DIFERENTES PH

Antes de la medición de la solubilidad de un lote de péptidos sintetizados, se determinó su pureza a través de UHPLC/MS (métodos B-G).

Para las pruebas de solubilidad, la concentración objetivo fue de 1 mg de compuesto puro/ml. Por lo tanto, las soluciones de muestras sólidas se prepararon en un sistema de tampón a una concentración de 1 mg/ml de compuesto. Las muestras sólidas se obtuvieron mediante el secado de alícuotas de una solución de sulfóxido de dimetilo utilizando una centrifugadora de vacío Thermo Speedvac. El tiempo de secado fue de 3 horas.

Sistema de tampón de solubilidad A) HCl 50 mM pH 1.2

Sistema de tampón de solubilidad B) tampón fosfato 50 mM pH 6.5

Sistema de tampón de solubilidad C) tampón fosfato 50 mM pH 7.4

Sistema de tampón de solubilidad D) tampón fosfato 50 mM pH 9.0

Se realizó UPLC-UV (método A) después de 2 horas de agitación suave de las soluciones filtradas (placas filtrantes de 0.45 µm), que se obtuvo mediante 10 minutos de filtración forzada por centrifugación a 1500 RCF (aceleración centrífuga relativa).

La solubilidad se determinó mediante la comparación del área del pico UV de 2 µl de inyección de una muestra tamponada diluida 1:5 con una curva convencional de una muestra de referencia de dimetil sulfóxido con concentración conocida. Para el cálculo se tuvieron en cuenta los diferentes coeficientes de extinción.

Los resultados se muestran en la **tabla 7**.

Tabla 7: Solubilidad de péptidos en formulaciones tamponadas

SEQ ID NO:		Tampón pH 1.2 [mg/ml]	Tampón pH 6.5 [mg/ml]	Tampón pH 7.4 [mg/ml]	Tampón pH 9.0 [mg/ml]
5	1	0.10	<0.05	<0.05	nd
	2	0.10	<0.05	<0.05	nd
	4	0.03	0.02	0.02	0.01
	5	>=1.11	>=1.23	>=1.23	nd
10	6	0.04	0.03	0.02	nd
	7	0.20	0.16	0.16	0.15
	8	>=0.99	>=1.00	>=1.02	>=1.04
	9	>=1.04	>=1.06	>=0.96	0.75
15	10	<0.01	0.07	0.01	<0.01
	11	0.12	0.10	0.09	0.08
	12	0.31	0.29	0.19	0.11
	13	>=1.05	>=1.07	0.77	>=0.99
20	14	0.05	0.03	0.02	<0.01
	15	>=0.97	>=0.96	>=0.91	0.67
	16	>=1.07	>=0.95	>=1.00	0.81
	17	>=1.03	>=1.00	>=0.97	>=0.88
25	18	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	19	0.01	0.02	<0.01	<0.01
	21	>=1.08	>=1.01	>=0.97	0.23
	23	>=0.97	>=0.98	0.21	0.06
30	24	>=1.02	>=1.10	>=1.00	0.30
	27	>=0.89	>=0.87	0.81	0.27
	32	0.74	>=0.88	>=0.87	0.17
	33	>=1.00	>=0.89	0.64	0.13
35	34	>=0.97	>=0.91	0.27	0.14
	35	>=1.07	>=1.03	>=1.06	>=1.14
	36	>=1.01	>=1.10	>=1.08	>=1.15
	37	>=0.89	>=0.94	0.59	0.09
	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	45	>=1.16	>=1.06	>=1.18	0.35
	46	>=1.08	>=1.06	>=1.06	>=1.03

SEQ ID NO:	Tampón pH 1.2 [mg/ml]	Tampón pH 6.5 [mg/ml]	Tampón pH 7.4 [mg/ml]	Tampón pH 9.0 [mg/ml]
47	>=1.00	>=0.95	0.54	0.11
48	>=1.06	>=1.04	>=0.99	>=1.04
49	>=1.11	>=1.09	>=1.05	>=1.04
50	>=1.00	>=0.98	0.67	0.44
51	>=1.02	>=0.93	0.43	0.10
55	>=1.11	>=1.04	>=0.96	nd
56	>=1.09	>=0.92	>=1.03	nd
59	>=1.09	>=1.03	>=1.09	nd
60	>=1.02	>=1.00	>=0.93	nd
63	>=0.91	>=0.98	>=0.91	nd
65	>=0.98	>=0.91	>=0.96	nd
66	>=1.630	>=1.040	>=1.290	>=1.130
74	>=1.390	>=0.980	0.330	0.180
101	>=1.430	0.750	>=0.870	0.810
127	>=1.520	>=1.130	>=1.120	0.620

nd: no disponible

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DE LOS PÉPTIDOS

La pureza de un lote de péptidos se determinó mediante UHPLC/MS (Métodos B-G) antes de la medición de la estabilidad química. La concentración objetivo fue 1 mg/ml de compuesto puro. Las soluciones de muestras sólidas se prepararon en los siguientes sistemas de tampón con una concentración de 1 mg/ml de compuesto en función del % de pureza determinado previamente:

Sistema de tampón de solubilidad A) HCl 50 mM pH 1.2 + Acetonitrilo (1:1)

Sistema de tampón de solubilidad B) tampón fosfato 50 mM pH 6.5 + Acetonitrilo (1:1)

Sistema de tampón de solubilidad C) tampón fosfato 50 mM pH 7.4 + Acetonitrilo (1:1)

Las soluciones preparadas se almacenaron durante 24 horas a 2 °C y 37 °C. Después de este tiempo, las muestras se centrifugaron durante 15 min a 2500 RCF para crear una dilución 1:5 del sobrenadante. A continuación, se analizaron 2 µl de la dilución con UHPLC-UV.

La estabilidad química se calificó a través de la pérdida relativa de pureza calculada por la ecuación:

$$[(\text{pureza después de 0 horas a } 37^\circ\text{C}) - (\text{pureza después de 24 horas a } 37^\circ\text{C})]/(\text{pureza después de 0 horas a } 37^\circ\text{C}) \times 100 \%$$

La pureza se calcula como $[(\text{área máxima del péptido})/(\text{área máxima total})] \times 100 \%$.

Los resultados se muestran en la **tabla 8**.

Tabla 8: Estabilidad química (pérdida relativa de pureza) de péptidos en formulaciones de tampón

5

10

15

20

25

30

35

SEQ ID NO:	Tampón pH 1.2 [%]	Tampón pH 6.5 [%]	Tampón pH 7.4 [%]
2	27.5	0.1	0.8
4	22.4	0.7	7.0
6	27.4	nd	3.1
7	28.9	1.3	6.0
9	13.8	5.5	19.8
10	6.7	0.1	0.4
11	25.7	0.2	1.0
12	24.5	1.1	3.6
13	23.3	0.2	1.6
14	25.8	0.6	0.1
15	14.3	2.9	5.1
16	13.2	1.1	4.2
17	5.6	0.0	0.0
18	11.4	0.1	0.0
19	7.9	0.0	0.0
23	11.3	0.0	0.0
24	7.2	0.0	0.4
27	23.8	0.0	8.7
30	18.7	2.1	3.7
32	10.5	0.0	1.0
33	5.9	0.5	0.1
34	7.9	0.0	0.3
35	10.1	1.3	1.7
36	2.6	1.1	0.9
40	8.3	1.3	3.0
44	4.1	0.1	0.2
45	15.7	0.0	2.3
46	9.9	1.9	1.8
47	2.9	0.6	0.9
48	12.5	1.3	2.8
49	11.6	1.2	1.4
50	13.0	0.7	1.5
51	17.1	0.2	0.7

SEQ ID NO:	Tampón pH 1.2 [%]	Tampón pH 6.5 [%]	Tampón pH 7.4 [%]
101	12.0	10.0	9.0
127	6.0	9.0	11.0

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LA PROTEASA DE LOS PÉPTIDOS

Se realizaron estudios en líquido intestinal simulado (LIS) y líquido gástrico simulado (LGS) para evaluar la estabilidad gástrica de los compuestos peptídicos divulgados en el presente documento.

Para aclarar el término "Pepsina-LGS" se refiere a una solución de líquido gástrico simulado que contiene pepsina, mientras que "medio de LGS" se refiere a una solución de líquido gástrico simulado sin pepsina. La pepsina-LGS se preparó mediante la disolución de 320 mg de pepsina (Merck Millipore) en 100 ml de concentrado de medio de LGS (ProSense).

Del mismo modo, el término "Pancreatina-LIS" se refiere a una solución de líquido intestinal simulado que contiene pancreatina, mientras que "medio de LIS" se refiere a una solución de líquido intestinal simulado sin pancreatina.

La pancreatina-LIS se preparó mediante la disolución de 1 mg de pancreatina (MP Biomedicals) en 10 ml de concentrado de medio de LIS (ProSense).

Los péptidos se disolvieron primero a una concentración de 1 mM en 0.01 HCl (+/- 10 % de DMSO) y después se diluyeron más con agua a una concentración de 20 µM. La concentración final del péptido en la incubación fue de 1 µM.

A 76 µl del tampón de pepsina-LGS, se añadieron 4 µl de la solución peptídica 20 µM y se incubaron a 37 °C. En cada punto temporal (0, 60, 120 y 240 minutos) la reacción se inactivó con la adición de 80 µl de etanol (HCOOH al 0.1 %). Las muestras se centrifugaron durante 20 minutos y se transfirieron 100 µl de una alícuota del sobrenadante a una placa LoBind-MTP y se analizó mediante LCMS/MS. La respuesta del área máxima se calculó en cada punto temporal para cada compuesto de prueba. Como referencia interna, se calculó la respuesta del área máxima del mismo compuesto de prueba en T0. El porcentaje restante en cada punto temporal se calculó en función de la relación de respuesta del área máxima del compuesto de prueba en T0. El tiempo 0 se estableció en 100 %, y todos los tiempos posteriores se calcularon en relación con el tiempo 0.

A 76 µl del tampón de pepsina-LGS, se añadieron 4 µl de la solución peptídica 20 µM y se incubaron a 37 °C. En cada punto temporal (0, 60, 120 y 240 minutos) la reacción se inactivó con la adición de 80 µl de etanol (HCOOH al 0.1 %). Las muestras se centrifugaron durante 20 minutos y se transfirieron 100 µl de una alícuota del sobrenadante a una placa LoBind-MTP y se analizó mediante LCMS/MS. La respuesta del área máxima se calculó en cada punto temporal para cada compuesto de prueba. Como referencia interna, se calculó la respuesta del área máxima del mismo compuesto de prueba en T0. El porcentaje restante en cada punto temporal se calculó en función de la relación de respuesta del área

máxima del compuesto de prueba en T0. El tiempo 0 se estableció en 100 %, y todos los tiempos posteriores se calcularon en relación con el tiempo 0.

Tabla 9: Estabilidad de la proteasa en líquidos gástricos simulados (FaSLGS) y líquidos intestinales simulados (FaSLIS) expresada como porcentaje restante del péptido

5	SEQ ID NO:	FaSLIS 0 (min)	FaSLIS 60 (min)	FaSLIS 120 (min)	FaSLIS 240 (min)	FaSLGS 60 (min)
	1	100	72	74	58	2
	2	100	71	71	47	1
10	3	100	76	64	38	1
	4	100	91	82	73	1
	5	100	94	86	64	82
	6	100	78	77	51	1
	7	100	84	68	47	0
15	8	100	97	91	82	92
	9	100	102	100	85	2
	10	100	84	81	80	77
	11	100	80	76	65	2
	12	100	74	59	41	53
20	13	100	83	70	54	73
	14	100	83	68	49	72
	15	100	81	65	43	30
	16	100	83	67	50	62
	17	100	81	75	64	71
25	18	100	81	76	76	60
	19	100	92	81	76	79
	20	100	85	81	72	95
	21	100	89	77	75	91
	22	100	82	79	79	60
30	23	100	79	68	67	69
	24	100	80	79	76	84
	25	100	71	52	45	74
	26	100	95	95	94	95
35	27	100	81	82	73	82
	28	100	80	68	65	83
	29	100	73	58	47	70

	SEQ ID NO:	FaSLIS 0 (min)	FaSLIS 60 (min)	FaSLIS 120 (min)	FaSLIS 240 (min)	FaSLGS 60 (min)
5	30	100	93	92	83	87
	31	100	83	72	55	99
	32	100	89	77	55	78
	33	100	100	100	85	100
	34	100	100	99	96	84
10	35	100	91	92	92	92
	36	100	97	93	92	95
	37	100	80	79	63	77
	38	100	100	96	84	86
	40	100	77	70	54	12
15	41	100	83	71	57	90
	42	100	86	79	63	90
	43	100	83	72	67	100
	44	100	64	61	59	88
	45	100	82	83	74	100
20	46	100	89	82	81	100
	47	100	87	85	82	96
	48	100	80	80	76	100
	49	100	85	75	74	100
	50	100	95	85	85	99
25	51	100	92	86	78	94
	52	100	81	76	65	102
	53	100	95	89	75	0
	54	100	100	100	90	91
	55	100	89	80	82	91
30	56	100	90	76	77	86
	57	100	95	80	52	61
	58	100	100	98	80	93
	59	100	98	97	97	77
	60	100	99	91	91	68
35	61	100	90	74	62	96
	62	100	95	87	84	100
	63	100	90	86	81	95

	SEQ ID NO:	FaSLIS 0 (min)	FaSLIS 60 (min)	FaSLIS 120 (min)	FaSLIS 240 (min)	FaSLGS 60 (min)
5	64	100	96	92	92	91
	65	100	96	96	92	86
	66	100	94	94	88	94
	67	100	99	98	98	102
	68	100	91	91	86	39
10	69	100	97	89	83	79
	70	100	94	90	87	78
	71	100	n.d.	n.d.	n.d.	76
	72	100	91	90	83	92
	73	100	82	81	77	87
15	74	100	87	84	78	92
	102	100	82	77	74	97
	103	100	75	73	67	89
	104	100	80	80	76	100
	105	100	78	80	77	93
20	106	100	76	76	74	90
	126	100	90	87	83	80
	127	100	99	101	97	100
	149	100	95	99	97	101
	151	100	97	97	96	101
25	152	100	100	100	98	99
	154	100	99	97	96	96
	155	100	98	98	98	98
	156	100	99	99	97	100
	157	100	80	78	74	100
30	158	100	80	73	74	37

nd: no disponible

ENSAYO PARA ANTAGONISTAS ESPECÍFICOS DEL IL23R HUMANO

El antagonismo de los compuestos para los antagonistas del receptor de interleucina-23 humano se determinó mediante un ensayo ELISA.

35 Una placa de 384 pocillos se recubrió con 50 µl/pocillo de IL23 humana a una concentración final de 1 µg/ml y se incubó durante la noche a 4 °C. Los pocillos se lavaron 3 veces con 80 µl de tampón de lavado y se bloquearon con 80 µl de tampón de bloqueo durante 60 minutos a temperatura ambiente y se lavaron de nuevo. Se añadieron 20 µl de péptidos de prueba diluidos en serie a cada pocillo y

posteriormente 20 µl de quimera recombinante de IL-23R humano-Fc a una concentración final de 0.1 µg/ml. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Después del lavado de los pocillos, se detectó IL23R-Fc unido con anticuerpo de cabra anti-hu-IgG1-HRP. Las señales se visualizaron con el sustrato de peroxidasa fluorogénica QuantaBlu.

5 **ENSAYOS DE SELECTIVIDAD DE ANTAGONISTAS DEL IL23R ESPECÍFICOS**

Para la selectividad de los péptidos antagónicos de IL23R que se unen a IL12Rβ1 humano, se utilizó IL-12Rβ1-Fc humano recombinante para el ensayo ELISA.

Para la selectividad de los péptidos antagónicos de IL23R que se unen IL23R de ratón, se utilizó quimera recombinante de IL-23R de ratón-Fc, y se detectó IL23R-Fc de ratón unido con anticuerpo de
10 cabra anti-IgG1-HRP de ratón.

SEÑALIZACIÓN STAT3 INDUCIDA POR IL-23 EN CÉLULAS HEKBLUE™ IL23

Las células HEK-Blue™ IL-23 (Invivogen) están diseñadas para la detección de IL-23 bioactiva humana (hIL-23) y murina (mIL-23) mediante el monitoreo de la activación de la vía STAT3. La unión de IL-23 a su receptor en la superficie de las células HEK-Blue™ IL-23 desencadena una cascada de
15 señalización que conduce a la activación de STAT3 y la posterior producción de fosfatasa alcalina embrionaria secretada (FAES). Esto se puede evaluar fácilmente utilizando la solución QUANTI-Blue™, un reactivo de detección de FAES.

Las células HEK-Blue™ IL-23 se cultivaron según lo descrito por Invivogen.

En el primer día del ensayo se dispensaron 10 µl de la suspensión celular HEK-Blue IL23
20 (concentración final: 10,000 células/pocillo) y 10 µl de soluciones de péptidos diluidos en serie en una placa de ensayo de 384 pocillos. Después de la preincubación de las mezclas de reacción a 37 °C/CO₂ al 5 %/humedad del 95 % durante 60 minutos, se añadieron 10 µl de la citocina IL23 humana (concentración final: 0.25 ng/ml) a cada pocillo para la activación de la señalización STAT3. La placa se incubó durante la noche a 37 °C/CO₂ al 5 %/humedad de 95 %.

En el segundo día, se dispensaron 20 µl por pocillo de solución de detección Quanti-Blue
25 (preparada de acuerdo con las instrucciones de fabricación) en una nueva placa de 384 pocillos y seguido de la transferencia de 5 µl de sobrenadante de las mezclas de células/muestras incubadas durante la noche. Después de la incubación de 45 min a temperatura ambiente se midieron las señales con PHERAstar (BMG) a una DO de 620 a 655 nm. Los datos de respuesta a la dosis se ajustaron con XLfit.

30 **Tabla 10: Valores de CI₅₀ y pSTA3 de ELISA de los compuestos de la divulgación**

SEQ ID NO:	ELISA Humano IL23/IL23R CI ₅₀ [nM]	pSTAT3 (nM)
1	0.72	18.52
2	0.6	54
3	0.7	17.2
4	0.95	34.8

35

5

10

15

20

25

30

35

SEQ ID NO:	ELISA Humano IL23/IL23R CI ₅₀ [nM]	pSTAT3 (nM)
5	0.61	9.66
6	0.68	72.9
7	0.6	25
8	0.24	5.54
9	0.44	64.99
10	0.58	25.84
11	0.7	53.49
12	0.59	27.93
13	0.61	31.98
14	0.36	18.66
15	0.2	29.25
16	0.33	32.14
17	0.28	61.95
18	0.71	69.49
19	0.74	88.34
20	0.5	3.12
21	0.31	2.67
22	0.49	1.37
23	0.26	3.32
24	0.4	0.59
25	0.59	39.23
26	0.29	3.37
27	0.4	1.71
28	0.39	4.11
29	0.45	8.16
30	0.54	5.41
31	0.36	5.23
32	0.48	20.5
33	0.56	53.79
34	0.57	13.3
35	0.34	0.34
36	0.5	13.9
37	0.38	2

5

10

15

20

25

30

35

SEQ ID NO:	ELISA Humano IL23/IL23R CI ₅₀ [nM]	pSTAT3 (nM)
38	0.36	11.9
39	1.1	26.4
40	1	50.8
41	0.35	1.6
42	0.32	1.42
43	0.33	1.31
44	1.16	42.5
45	0.32	0.67
46	0.36	0.84
47	0.31	0.57
48	0.28	0.6
49	0.33	1.79
50	0.29	0.98
51	0.19	0.05
52	0.5	1.25
53	0.7	60.8
54	0.51	2.59
55	0.4	0.95
56	0.57	0.16
57	0.23	5.5
58	0.16	0.1
59	0.24	0.07
60	0.21	0.16
61	0.36	4.4
62	0.35	0.2
63	0.41	0.2
64	0.27	0.22
65	0.37	0.23
66	0.52	0.15
67	2.27	22.62
68	1.48	2.69
69	2.17	3.07
70	2.07	3.94

SEQ ID NO:	ELISA Humano IL23/IL23R CI ₅₀ [nM]	pSTAT3 (nM)
71	0.31	2.35
72	0.59	0.12
73	0.58	0.1
74	0.54	0.12
101	3.47	n.d.
102	0.3	0.09
103	0.56	0.11
104	0.64	0.1
105	0.55	0.1
106	0.65	0.13
122	2.3	0.37
126	0.56	0.11
127	0.53	n.d.
149	0.64	0.04
150	0.91	0.13
151	0.61	0.06
152	0.38	0.04
153	0.45	0.06
154	0.52	0.08
155	0.7	0.1
156	0.61	0.08
157	0.42	0.06
158	1.93	0.39

nd: no disponible

Tabla 11: Comparación de CI₅₀ de ELISA entre compuestos de la divulgación y compuestos peptídicos Pen

Compuestos peptídicos Pen SEQ ID NO:	CI ₅₀ [nM] de Elisa de Pen	Compuestos de la divulgación SEQ ID NO:	CI ₅₀ [nM] de Elisa de Cys
159	280.45	1	0.72
160	72.25	2	0.6
161	76.64	4	0.95
162	33.47	27	0.4

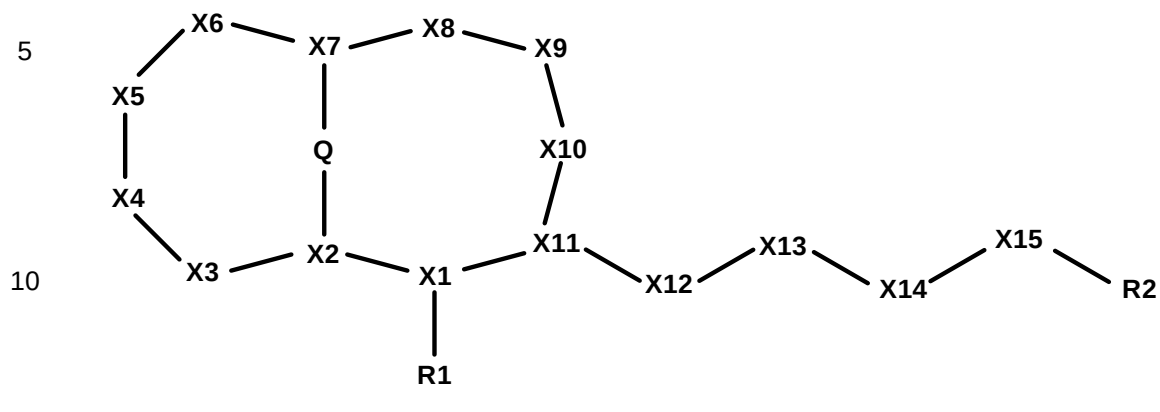
Compuestos peptídicos Pen SEQ ID NO:	Cl ₅₀ [nM] de Elisa de Pen	Compuestos de la divulgación SEQ ID NO:	Cl ₅₀ [nM] de Elisa de Cys
163	163.1	26	0.29
164	23.15	3	0.7

Como se muestra en la **tabla 11**, los compuestos peptídicos de la divulgación tienen un Cl₅₀ de ELISA inferior para inhibir la unión de IL23 a su receptor, en comparación con los compuestos peptídicos Pen, lo que demuestra una mayor potencia.

[PUNTOS DE LA DIVULGACIÓN]

La divulgación se caracteriza además por los siguientes puntos:

Punto 1: Un compuesto de la fórmula (I):



en donde

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente o, si X1 se selecciona de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes. En algunas realizaciones, X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(αAc),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae. En algunas realizaciones, X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

5 - X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

10 - X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es $-NH_2$, $-OH$ o $-N(C_2H_5)_2$,

y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados, en donde X2,

15 o una sal o solvato de los mismos,

y

en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 2: Un compuesto del punto 1, en donde X2 es:

20 bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp e Yde,

o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un
25 resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

Punto 3: Un compuesto del punto 1, en donde cuando X2 es Abu, o sus formas d correspondientes, entonces X8 no es un resto de aminoácido de Yae.

Punto 4: Un compuesto del punto 1, en donde cuando X8 es Yae, entonces X2 no es un resto de aminoácido de Abu, o sus formas d correspondientes.

30 Punto 5: Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

- X1 es un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad o Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto de Buty o Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

35 - R1 está ausente, o

si X1 es un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab o Dap, entonces R1 es H, alquilo C_1-C_4 o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr o Abu, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Thr o Abu, y sus formas d correspondientes, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace

5 tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk o Lys(α Ac),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp o Thr,

10 - X5 es un resto de aminoácido de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm o Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp o Phe,

- X8 es un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp o Yde,

- X9 es un resto de aminoácido de Nal, Nak o Trp,

15 - X10 es un resto de aminoácido de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm o Thp,

- X11 es un resto de aminoácido de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys u Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido de Asn, Gly, Ser o Ala,

20 - X13 está ausente o es un resto de aminoácido de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme o Val, y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy o Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

25 y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

o una sal o solvato de los mimos, y

30 en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 6: Un compuesto del punto 5, en donde:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

35 o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo C1-C4 o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace

5 tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Asn, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac),

- X4 está ausente o es un resto de aminoácido de Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,

10 - X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido de Nal,

- X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y

Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está

15 unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y

20 Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,

o una sal o solvato de los mismos.

Punto 7: Un compuesto de la fórmula (I), en donde:

25 - X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

30 si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

35 - X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

5 - X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

10 - X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

15 - X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

20 - R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

o una sal o solvato de los mismos, y

25 en donde el compuesto de la fórmula (I) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 8: Un compuesto del punto 7, en donde:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt, Nmha, Nmapt, Lys y Dad, y está unido a través de un enlace amida a X11,

30 o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Apt y Lys, entonces R1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

35 - X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Asn, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac),
 - X4 está ausente o es un resto de aminoácido de Thr,
 - 5 - X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme y Wim,
 - X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu,
 - X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Trp, Yde y Yae,
 - X9 es un resto de aminoácido de Nal,
 - X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y
 - 10 Thp,
 - X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,
 - X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,
 - X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, d-
 - 15 Leu, Ile, Pal, Pyal, PyEA, His y Hme,
 - X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile y Hme,
 - X15 está ausente o es un resto de aminoácido Lys,
 - R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,
 - 20 o una sal o solvato de los mismos.
- Punto 9: Un compuesto del punto 1 a 8, en donde R1 está ausente.
- Punto 10: Un compuesto del punto 1 a 8, en donde R1 es H.
- Punto 11: Un compuesto del punto 1 a 8, en donde R1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.
- Punto 12: Un compuesto del punto 1 a 8, en donde R1 es acetilo.
- 25 Punto 13: Un compuesto del punto 1 a 12, en donde R2 está ausente.
- Punto 14: Un compuesto del punto 1 a 12, en donde R2 es -NH_2 .
- Punto 15: Un compuesto del punto 1 a 12, en donde R2 es -OH .
- Punto 16: Un compuesto del punto 1 a 12, en donde R2 es $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$.
- Punto 17: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde
- 30 X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab y Dap, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp y Glu,
- o
- X1 es un resto Dad y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys y Kme,
- o
- 35 X1 es un resto seleccionado de un resto de Buty o Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Kme.
- Punto 18: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde
- X1 es un resto de Ahx, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.
- Punto 19: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Apt, y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Punto 20: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Apt, y X11 es un resto de aminoácido Glu.

Punto 21: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

5 X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Punto 22: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido Glu.

Punto 23: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Nmapt y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

10 Punto 24: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Punto 25: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

Punto 26: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

15 X1 es un resto de Nmha y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

Punto 27: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu o Asp.

Punto 28: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido de Glu.

20 Punto 29: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Lys y X11 es un resto de aminoácido de Asp.

Punto 30: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

Punto 31: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

25 X1 es un resto de Dada y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Punto 32: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Dad y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

Punto 33: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

30 Punto 34: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Punto 35: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Buty y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

Punto 36: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

35 X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys o Kme.

Punto 37: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Lys.

Punto 38: Un compuesto del punto 1 a 16, en donde

X1 es un resto de Butyl y X11 es un resto de aminoácido de Kme.

Punto 39: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes.

5 Punto 40: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes.

Punto 41: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y Nmc, y sus formas d correspondientes,

10 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, o

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Nmc, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

15 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Thr y Abu y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace tioéter, o

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

20 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp, Thr y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace éster.

Punto 42: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde

25 X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente, X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys y su forma d correspondiente, en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, o

X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

30 X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Thr y Abu, y su forma d correspondiente,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace tioéter, o

35 X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu y Thr y sus formas d correspondientes,

X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Glu, Asp y Thr y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace éster.

- Punto 43: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys y Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o
- 5 Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.
- Punto 44: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de:
- Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o
 - Abu-Q-Cys y Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o
 - Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.
- 10 Punto 45: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de:
- Cys-Q-Cys, Nmc-Q-Cys y Cys-Q-Nmc, en donde Q es un enlace disulfuro, o
 - Cys-Q-Abu, en donde Q es un enlace tioéter, o
 - Thr-Q-Asp, Thr-Q-Glu y Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.
- Punto 46: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde
- 15 X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro, o Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter, o Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace éster.
- Punto 47: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 se selecciona de un grupo de Cys-Q-Cys y Nmc-Q-Cys, en donde Q es un enlace disulfuro.
- 20 Punto 48: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 es Abu-Q-Cys, en donde Q es un enlace tioéter.
- Punto 49: Un compuesto del punto 1 a 38, en donde X2-Q-X7 es Glu-Q-Thr, en donde Q es un enlace de éster.
- Punto 50: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido seleccionado
- 25 de un resto de Apt, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac).
- Punto 51: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Sar.
- Punto 52: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de His.
- Punto 53: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Lys.
- Punto 54: Un compuesto del punto 1 al 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Ala.
- 30 Punto 55: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Ahx.
- Punto 56: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Apt.
- Punto 57: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Arg.
- Punto 58: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Asn.
- Punto 59: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Gab.
- 35 Punto 60: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Gln.
- Punto 61: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Trp.
- Punto 62: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Thr.
- Punto 63: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Ndmk,

Punto 64: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Nmn.

Punto 65: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Ntmk.

Punto 66: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac).

Punto 67: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 está ausente.

5 Punto 68: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys, Ahx, Apt, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

Punto 69: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk, Nmn y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

10 Punto 70: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Apt, Ndmk y Lys(α Ac), y X4 está ausente.

Punto 71: Un compuesto del punto 1 a 49, en donde X3 es un resto de aminoácido de Lys(α Ac), y X4 está ausente.

Punto 72: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr.

15 Punto 73: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Arg, Asn, Gln, Trp y Thr.

Punto 74: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de His.

Punto 75: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Lys.

Punto 76: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Ahx.

20 Punto 77: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Apt.

Punto 78: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Arg.

Punto 79: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Asn.

Punto 80: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Gab.

Punto 81: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Gln.

25 Punto 82: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Trp.

Punto 83: Un compuesto del punto 1 a 66, en donde X4 es un resto de aminoácido de Thr.

Punto 84: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl.

30 Punto 85: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Wcl, Wim, Wdm y Wfl.

Punto 86: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp y Wim.

Punto 87: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Trp.

Punto 88: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Wme.

35 Punto 89: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Nak.

Punto 90: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Wcl.

Punto 91: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Wim.

Punto 92: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Wdm.

Punto 93: Un compuesto del punto 1 a 83, en donde X5 es un resto de aminoácido de Wfl.

Punto 94: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe.

5 Punto 94: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva y Val.

Punto 95: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Lys(Ac) y Leu.

Punto 96: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Gln.

Punto 97: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Aib.

10 Punto 98: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Glu.

Punto 99: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Phe.

Punto 100: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Ile.

Punto 101: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Iva.

Punto 91021: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Lys.

15 Punto 103: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Lys(Ac).

Punto 104: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Leu.

Punto 105: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Mle.

Punto 106: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Mly.

Punto 107: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Mva.

20 Punto 108: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Thr.

Punto 109: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Val.

Punto 110: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Trp.

Punto 111: Un compuesto del punto 1 a 93, en donde X6 es un resto de aminoácido de Phe.

25 Punto 112: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

Punto 113: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde

Punto 114: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

30 Punto 115: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Yde y Yae,

Punto 116: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido de Yme.

Punto 117: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido de Tyr.

Punto 118: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido de Trp.

35 Punto 119: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido de Yde.

Punto 120: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X8 es un resto de aminoácido de Yae.

Punto 121: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X9 es un resto de aminoácido de Nal.

Punto 122: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X9 es un aminoácido de Nak.

Punto 123: Un compuesto del punto 1 a 111, en donde X9 es un resto de aminoácido de Trp.

Punto 124: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp.

5 Punto 125: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Lys, Lys(Ac), Mle, Mly, Mkdm y Thp.

Punto 126: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Mle, Mly, Mkdm y Thp.

Punto 127: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Aib.

Punto 128: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Cba.

10 Punto 129: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Cit.

Punto 130: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de d-Trp.

Punto 131: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de d-Tza.

Punto 132: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Lys.

Punto 133: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Lys(Ac).

15 Punto 134: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Leu.

Punto 135: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Mle.

Punto 136: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Mly.

Punto 137: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Gln.

Punto 138: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Mkdm.

20 Punto 139: Un compuesto del punto 1 a 123, en donde X10 es un resto de aminoácido de Thp.

Punto 140: Un compuesto del punto 1 a 139, en donde X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ser y Ala.

Punto 141: Un compuesto del punto 1 a 139, en donde X12 está ausente.

Punto 142: Un compuesto del punto 1 a 139, en donde X12 es un resto de aminoácido de Asn.

25 Punto 143: Un compuesto del punto 1 a 139, en donde X12 es un resto de aminoácido de Ser.

Punto 144: Un compuesto del punto 1 a 139, en donde X12 es un resto de aminoácido de Ala.

Punto 145: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, d-Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val, y sus formas d correspondientes,

30 Punto 146: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, d-Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme y Val.

Punto 147: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 está ausente.

Punto 148: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Asn.

35 Punto 149: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Ala.

Punto 150: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Bal.

Punto 151: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Gly.

Punto 152: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Leu.

- Punto 153: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de d-Leu.
- Punto 154: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Ile.
- Punto 155: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Iva.
- Punto 156: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Hol.
- 5 Punto 157: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Hph.
- Punto 158: Un compuesto del elemento 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Pal.
- Punto 159: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Pyal.
- Punto 160: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de PyEA.
- Punto 161: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de His.
- 10 Punto 162: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Hme.
- Punto 163: Un compuesto del punto 1 a 144, en donde X13 es un resto de aminoácido de Val.
- Punto 164: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme.
- Punto 165: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 está ausente.
- 15 Punto 166: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Mep,
- Punto 167: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Sar
- Punto 168: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Bal.
- Punto 169: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Ile.
- Punto 170: Un compuesto del elemento 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Dnmy.
- 20 Punto 171: Un compuesto del punto 1 a 163, en donde X14 es un resto de aminoácido de Hme.
- Punto 172: Un compuesto del punto 1 a 171, en donde X15 está ausente.
- Punto 172: Un compuesto del punto 1 a 171, en donde X15 es Lys.
- Punto 173: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Cys-Asn-Thr-Trp-Gln-Cys,
- 25 Punto 174: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Cys- Asn-Thr-Wim-Gln-Cys.
- Punto 175: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Cys- Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys.
- Punto 176: Un compuesto del unto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Cys- Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys.
- 30 Punto 177: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Cys- Nmn-Thr-Trp-Gln-Cys.
- Punto 178: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Abu- Asn-Thr-Trp-Lys(Ac)-Cys.
- 35 Punto 179: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Abu- Asn-Thr-Wim-Lys(Ac)-Cys.
- Punto 180: Un compuesto del punto 1 a 172, en donde X2-X3-X4-X5-X6-X7 es Abu- Asn-Thr-Wme-Leu-Cys.

Punto 181: Un compuesto del punto 1 a 180, en donde

X12-X13- es Gly-PyEA,

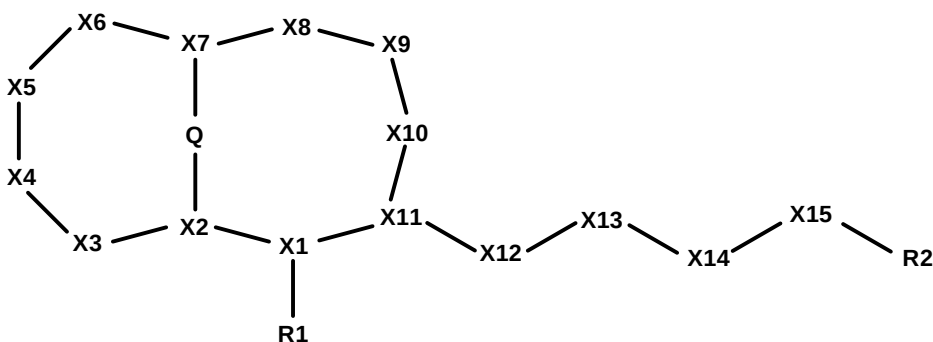
X14 está ausente.

X15 está ausente.

R2 está ausente.

Punto 182: Un compuesto del punto 1 a 181, en donde X8-X9-X10 es Yde-Nal-X10, en donde X10 se selecciona de un resto de Aib, Mle, Thp, Mkdm o Mly.

Punto 183: Un compuesto de la Fórmula (Ia)



(1a),

en donde

R1, R2, X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X11, X12, X13, X14, se definen como en los puntos 1 a 182 y

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

y en donde

los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados.

o una sal o solvato de los mismos,

 y

en donde al menos uno de X_{10} y X_{15}

es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ es funcionalizado por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo, por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 184: Un compuesto del punto 183, en donde los compuestos de fórmula (Ia) son tales que X2 es:

bien un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp e Yde,

5 o un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes, y X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de aminoácido de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae.

Punto 185: Un compuesto del punto 183, en donde los compuestos de fórmula (Ia) pueden ser tales que cuando X2 es Abu, o sus formas d correspondientes, entonces X8 no es un resto de aminoácido de Yae.

10 Punto 186: Un compuesto del punto 183, en donde los compuestos de fórmula (Ia) pueden ser tales que cuando X8 es Yae, entonces X2 no es un resto de aminoácido de Abu, o sus formas d correspondientes.

Punto 187: Un compuesto del punto 183, en donde los compuestos de fórmula (Ia) son tales que:

- X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

15 o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo C₁-C₄ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

20 - X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

- X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

25 en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(αAc),

- X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

30 - X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp e Yde,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

35 - X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,
- X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu, Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme, Val y sus formas d correspondientes,
- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile,

5 Dnmy y Hme,

- X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,
- R2 está ausente o es -NH_2 , -OH o $\text{-N(C}_2\text{H}_5)_2$,

y

10 en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

y

en donde al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH_2 , en donde el grupo de cadena lateral -NH_2 es funcionalizado por -C(O)-R5 , -C(O)O-R5 , -C(O)NH-R5 , $\text{-S(O)}_2\text{-R5}$ o R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

15 o una sal o solvato de los mismos,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 189: Un compuesto del punto 183, en donde los compuestos de fórmula (Ia) son tales que:

20 - X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Nmha, Nmapt, Lys, Pipa, Pipb, Pipp, Dab, Dad y Dap, y está unido a través de un enlace amida a X11,

o es un resto seleccionado de un resto de Buty y Butyl, y está unido a través de un enlace alquilo a X11 y cuando X1 es un resto de Butyl, el resto de Butyl está unido a X2 a través de un enlace alquilo,

- R1 está ausente, o

25 si X1 es un resto seleccionado de un resto de Ahx, Aoa, Apt, Lys, Dab y Dap, entonces R1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o acetilo, y está unido a una función amino de X1,

- X2 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Nmc, Nmd, Nme, Nmt y Thr, y sus formas d correspondientes,

30 - X7 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Cys, Glu, Asp, Thr y Abu, y sus formas d correspondientes,

en donde X2 y X7 están unidos entre sí a través de Q, en donde Q es un enlace disulfuro, un enlace tioéter o un enlace éster,

- X3 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Sar, His, Lys, Ala, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp, Thr, Ndmk, Nmn, Ntmk y Lys(α Ac),

35 - X4 está ausente, o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de His, Lys, Ahx, Apt, Arg, Asn, Gab, Gln, Trp y Thr,

- X5 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Trp, Wme, Nak, Wcl, Wim, Wdm y Wfl,

- X6 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Gln, Aib, Glu, Phe, Ile, Iva, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Mva, Thr, Val, Trp y Phe,

- X8 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Yme, Tyr, Trp, Yde y Yae,

- X9 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Nal, Nak y Trp,

5 - X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Aib, Cba, Cit, d-Trp, d-Tza, Lys, Lys(Ac), Leu, Mle, Mly, Gln, Mkdm y Thp,

- X11 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asp, Bal, Gab, Glu, Kme, Lys y Orn, y está unido a través de un enlace amida a -X1,

- X12 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Gly, Ser y Ala,

10 - X13 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Asn, Ala, Bal, Gly, Leu,

Ile, Iva, Hol, Hph, Pal, Pyal, PyEA, His, Hme y Val, y sus formas d correspondientes,

- X14 está ausente o es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Mep, Sar, Bal, Ile, Dnmy y Hme,

15 - X15 está ausente o es un resto de aminoácido de Lys,

- R2 está ausente o es -NH₂, -OH o -N(C₂H₅)₂,

y

en donde los enlaces amida entre X1 y X2, X2 y X3, X3 y X4, X4 y X5, X11 y X1 están opcionalmente metilados,

20 y

en donde al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ es funcionalizado por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

25 o una sal o solvato de los mismos,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 190: Un compuesto del punto 183 a 189, en donde al menos uno de X10 y X15 es un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ es funcionalizado por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P.

Punto 191: Un compuesto del punto 183 a 190, en donde

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys y Mly,

X15 está ausente,

35 y en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ de X10 es funcionalizado por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo, por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 192: Un compuesto del punto 183 a 190, en donde

X10 es un resto de aminoácido seleccionado de un resto de Lys y Mly,

5 X15 es Lys,

y en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ de X15 es funcionalizado por -C(O)-R5, -C(O)O-R5, -C(O)NH-R5, -S(O)₂-R5 o R5, por ejemplo, por -C(O)-R5, en donde R5 puede ser una fracción que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y, opcionalmente, heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y P,

10 en donde el compuesto de fórmula (Ia) inhibe la unión de la interleucina-23 a un receptor de la interleucina-23.

Punto 193: Un compuesto del punto 191 o 192, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ de X10 o X15 es funcionalizado por -C(O)-R5.

15 Punto 194: Un compuesto del punto 193, en donde -C(O)-R5 se selecciona del grupo que consiste en (S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililo-, 4-hexadecanoilamino-butililo-, 4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo-, 4-octadecanoilamino-butililo-, 4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo-, 6-[(4,4-difenil-ciclohexiloxi)-hidroxi-fosforiloxi]-hexanoilo-, hexadecanoilo-, (S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-{3-[3-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-propionilamino]-propionilamino}-butililo-, (S)-4-carboxi-4-{3-[(R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R,8R)-4,8,12-trimetil-tridecil)-croman-6-iloxicarbonil]-propionilamino}-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[6-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-hexanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((2S,3R,4S,5R)-5-carboxi-2,3,4,5-tetrahidroxipentanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-tetradecanoilamino-butililo-, (S)-4-(11-benziloxicarbonilundecanoilamino)-4-carboxi-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexilcarbamoil)-undecanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-octadec-9-enoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(4-dodeciloxi-benzoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-henicosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-docosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((Z)-nonadec-10-enoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(4-deciloxi-benzoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[(4'-octiloxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-(12-fenil-dodecanoilamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-icosanoilamino-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-hexadecanoilamino-butililamino)-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-octadecanoilamino-butililamino)-butililo-, 3-(3-octadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-, 3-(3-hexadecanoilamino-propionilamino)-propionilo-, 3-hexadecanoilamino-propionilo-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5S,7R,8R,9R,10S,12S,13R,14R,17R)-3,7,12-trihidroxi-8,10,13-trimetil-hexadecahidro-

20

25

30

35

ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[(R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-hidroxi-10,13-dimetil-hexadecahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-pentanoilamino]-butililo-, (S)-4-carboxi-4-((9S,10R)-9,10,16-trihidroxi-hexadecanoilamino)-butililo-, tetradecanoilo-, 11-carboxi-undecanoilo-, 11-benziloxicarbonil-undecanoilo-, (S)-4-carboxi-4-((S)-4-

carboxi-4-tetradecanoilamino-butililamino)-butirilo-, 6-[hidroxi-(naftaleno-2-iloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo-, 6-[hidroxi-(5-fenil-pentiloxi)-fosforiloxi]-hexanoilo-, 4-(naftaleno-2-sulfonilamino)-4-oxo-butililo-, 4-(bifenil-4-sulfonilamino)-4-oxo-butililo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[(S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[(S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino]-butirilamino)-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-1H-tetrazol-5-il-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, 2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(16-carboxi-hexadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(17-carboxi-heptadecanoilamino)-butirilamino]-butirilamino)-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(10-(4-carboxi-fenoxi)-decanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(7-carboxi-heptanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(11-carboxi-undecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(13-carboxi-tridecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-, (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-(15-carboxi-pentadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino)-butirilo- y (S)-4-carboxi-4-[(S)-4-carboxi-4-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(S)-4-carboxi-4-(19-carboxi-nonadecanoilamino)-butirilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-etoxi)-etoxi)-acetilamino]-butirilamino]-butirilo-.

Punto 195. Un compuesto de los puntos 1 a 194, que tiene una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 de 100 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 100$ nM).

Punto 196. Un compuesto de los puntos 1 a 194, que tiene una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 de 50 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 50$ nM).

Punto 197. Un compuesto de los puntos 1 a 194, que tiene una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 de 10 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 10$ nM).

Punto 198. Un compuesto de los puntos 1 a 194, que tiene una afinidad de unión al receptor de la interleucina 23 de 5 nM o inferior (es decir, $CI_{50} \leq 5$ nM).

5 Punto 199. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 1.2 inferior al 30 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

Punto 200. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 1.2 inferior al 25 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

10 Punto 201. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 6.5 inferior al 5 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

Punto 202. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 6.5 inferior al 2 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

Punto 203. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 7.4 inferior al 5 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

15 Punto 204. Un compuesto de los puntos 1 a 194 con una estabilidad química en solución a pH 7.4 inferior al 3 % de pérdida de pureza relativa durante 24 h a 37 °C.

20

25

30

35