



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 941**

51 Int. Cl.:
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
C07K 7/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08769524 .3**
96 Fecha de presentación : **20.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2160221**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.03.2010**

54 Título: **Antagonistas cíclicos peptídicos de CXCR4.**

30 Prioridad: **30.05.2007 US 940802 P**
31.05.2007 US 940996 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2011

73 Titular/es: **Eli Lilly & Company**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Kohn, Wayne, David;**
Peng, Sheng-Bin y
Yan, Liang, Zeng

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 941 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas cíclicos peptídicos de CXCR4

La presente invención se refiere a compuestos antagonistas cíclicos peptídicos de CXCR4 novedosos y a su uso en el tratamiento de enfermedades en las que la patogénesis está mediada por CXCR4 y SDF-1

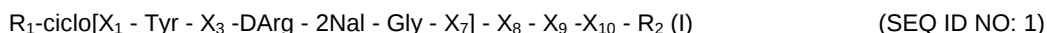
CXCR4, un receptor acoplado a la proteína G y su ligando natural, el factor-1 derivado de células estromales (SDF-1; CXCL12), son una pareja de ligando-receptor de la quimiocina. CXCR4 se expresa constitutivamente o en exceso en una amplia variedad de cánceres humanos. SDF-1, el único ligando conocido de CXCR4, se expresa fuertemente en microentornos tumorales, así como en médula ósea, pulmón, hígado, y nódulos linfáticos, es decir, los sitios de los órganos más habitualmente implicados en la metástasis tumoral. La interacción CXCR4/SDF-1 juega un importante papel en múltiples etapas de la tumorigénesis, incluyendo el crecimiento, la invasión, la angiogénesis, y la metástasis tumoral así como en la artritis reumatoide, la fibrosis pulmonar, y la infección por VIH (Tsutsumi y col. (2006) Peptide Science 88(2): 279-289).

A la vista de la implicación de CXCR4/SDF-1 en estas graves dolencias, CXCR4 es una atractiva diana terapéutica.

AMD3100, un biciclamo antagonista de CXCR4 está actualmente en ensayos clínicos de Fase III para la movilización de citoblastos para el trasplante de citoblastos en pacientes con mieloma múltiple y linfoma no de Hodgkin. AMD070, otra pequeña molécula antagonista de CXCR4, está actualmente en ensayos clínicos de Fase II para la infección por VIH. CTCE9908, un péptido bivalente (dimérico) antagonista de CXCR4, está actualmente en ensayos clínicos de Fase Ib/II para el cáncer. FC131, un antagonista cíclico pentapeptídico de CXCR4, inhibe la unión de ¹²⁵I-SDF-1 con transfectantes de CXCR4 con una Cl_{50} de 4 nM (Fujii y col. (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42: 3251-3253; Araki y col. (2003) Peptide Science. The Japanese Peptide Society (2004):207-210).

Hay una necesidad de antagonistas de CXCR4 mejorados que sean potentes y selectivos, que presenten poca o ninguna actividad frente a otros receptores de quimiocinas. Los compuestos de la presente invención son los mencionados antagonistas de CXCR4 potentes y selectivos. Su elevada potencia permite el uso de dosis bajas en pautas terapéuticas, a la vez que su elevada selectividad minimiza los efectos secundarios adversos no relacionados con la diana. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en el presente documento poseen otras propiedades farmacológicas muy deseables tales como elevada biodisponibilidad cuando se administran por vía subcutánea, buena estabilidad metabólica *in vivo*, y propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas que permiten una dosificación conveniente.

De acuerdo con esto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado de fórmula I:



en la que:

a) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo amino de la cadena secundaria de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en (D/L) Agl/Glu, Dab/Glu, y Dap/Glu, y R_1 es Ac o n-hexanoílo; o

b) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Asp/(D/L)Agl, Asp/Dab, Asp/Dap, Glu/(D/L)Agl, Glu/Dab, Glu/Dap, Glu/DDap, y Glu/Lys, y R_1 es Ac o Bz, o en el que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en succinilo/(D/L)Agl, succinilo/Dab, succinilo/Dap, succinilo/Lys, y succinilo/Orn, y R_1 está ausente; o

c) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Ala/Glu, Ala/DGlu, DAla/Glu, DAla/DGlu, Dap(Ac)/Glu, Gly/Asp, Gly/Glu, Gly/DGlu, Leu/Glu, Leu/DGlu, Lys/DGlu, Lys(Ac)/Glu, 2Nal/Glu, Phe/Glu, Phe/DGlu, DPhe/Glu, y DPhe/DGlu, y R_1 está ausente; o

d) dicha lactama está formada por un enlace amida entre un grupo amino de X_1 no α no de cadena secundaria y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en β -Ala/Asp, β -Ala/Glu, 5-amino-valeril/Asp, 5-aminovaleril/Glu, 4-AMPA/Asp, y 4-AMPA/Glu, y R_1 está ausente; o

e) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_2 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_2 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Tyr/Asp, Tyr/Glu, y Tyr/DGlu, y R_1 y X_1 están cada uno ausente;

R₁ es un sustituyente del grupo α-amino de X₁ cuando X₁ contiene un grupo α-amino y dicho grupo α-amino no es un constituyente de dicho enlace lactama amida, seleccionado entre el grupo que consiste en Ac, Bz, y n-hexanoilo, o bien está ausente, en el que X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, y Glu;

5 X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β-Ala, DAla, 5-aminovaleililo, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, DPhe, y succinilo, o está ausente;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, DArg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn o está ausente;

X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal, y DPhe, o está ausente;

10 X₁₀ es 2Nal, o está ausente;

en el que X₈ está ausente, X₉ y X₁₀ están cada uno ausente, y cuando X₉ está ausente, X₁₀ está ausente, y

R₂ se selecciona entre el grupo constituido de NH₂ y NHE_t, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables

Expresado de manera alternativa, esto es equivalente al péptido lactama ciclado de fórmula I:

15 R₁-ciclo[X₁ - Tyr - X₃ -DArg - 2Nal - Gly - X₇] - X₈ - X₉ -X₁₀ - R₂ (I) (SEQ ID NO: 1)

en la que:

R₁ es un sustituyente en el grupo α-amino de X₁ cuando X₁ contiene un grupo α-amino y dicho grupo α-amino no es un constituyente de dicho enlace lactama amida, seleccionado entre el grupo que consiste en Ac, Bz, y n-hexanoilo, o está ausente, en el que X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, y Glu;

20 X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β-Ala, DAla, 5-aminovaleililo, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, DPhe, y succinilo, o está ausente;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, DArg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

25 X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal, y DPhe, o está ausente;

X₁₀ es 2Nal, o está ausente;

en el que cuando X₈ está ausente, X₉ y X₁₀ están cada uno ausente, y cuando X₉ está ausente, X₁₀ está ausente, y R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NHET,

en la que:

30 a) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo amino de la cadena secundaria de X₁ y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₇, donde X₁ y X₇ son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en (D/L) Agl/Glu, Dab/Glu, y Dap/Glu, y R₁ es Ac o n-hexanoilo; o

35 b) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₁ y el grupo amino de la cadena secundaria de X₇, donde X₁ y X₇ son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Asp/(D/L)Agl, Asp/Dab, Asp/Dap, Glu/(D/L)Agl, Glu/Dab, Glu/Dap, Glu/DDap, y Glu/Lys, y R₁ es Ac o Bz, o donde X₁ y X₇ son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en succinilo/(D/L)Agl, succinilo/Dab, succinilo/Dap, succinilo/Lys, y succinilo/Orn, y R₁ está ausente; o

40 c) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α-amino de X₁ y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₇, donde X₁ y X₇ son, respectivamente una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Ala/Glu, Ala/DGlu, DAla/Glu, DAla/DGlu, Dap(Ac)/Glu, Gly/Asp, Gly/Glu, Gly/DGlu, Leu/Glu, Leu/DGlu, Lys/DGlu, Lys(Ac)/Glu, 2Nal/Glu, Phe/Glu, Phe/DGlu, DPhe/Glu, y DPhe/DGlu, y R₁ está ausente; o

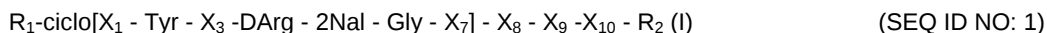
d) dicha lactama está formada por un enlace amida entre un grupo amino no α no de cadena secundaria de X₁ y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₇, donde X₁ y X₇ son, respectivamente, una pareja seleccionada entre

el grupo que consiste en β -Ala/Asp, β -Ala/Glu, 5-amino-valeril/Asp, 5-aminovaleril/Glu, 4-AMB/Glu, 4-AMPA/Asp, y 4-AMPA/Glu, y R_1 está ausente; o

- 5 e) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_2 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , donde X_2 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Tyr/Asp, Tyr/Glu, y Tyr/DGlu, y R_1 y X_1 están cada uno ausente; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado de fórmula I:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

- 10 en la que:

X_1 , se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β -Ala, DAla, 5-aminovalerilo, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, DPhe, y succinilo, o está ausente;

en la que cuando X_1 es (D/L)Agl, Dab, o Dap, el grupo α -amino de X_1 no es un constituyente del enlace lactama amida, dicho grupo α se sustituye por R_1 que se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y n-hexanoílo;

- 15 en la que cuando X_1 es Asp o Glu y el grupo α -amino de X_1 no es un constituyente del enlace lactama amida, dicho grupo α -amino se sustituye por R_1 , que se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz; y

en el que cuando X_1 es Ala, β -Ala, DAla, 5-aminovalerilo, 4-AMB, 4-AMPA, Dap(Ac), Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, DPhe o succinilo, R_1 está ausente;

X_3 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

- 20 X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X_8 se selecciona entre el grupo que consiste en β -Ala, Arg, DArg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

X_9 se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal, y DPhe, o está ausente;

X_{10} es 2Nal, o está ausente;

en el que cuando X_8 está ausente, X_9 y X_{10} están cada uno ausente, y cuando X_9 está ausente, X_{10} está ausente, y

- 25 R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en NH_2 y NHEt,

y en el que además

dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo amino de la cadena secundaria de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , y X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en (D/L) Agl/Glu, Dab/Glu, y Dap/Glu, y R_1 es Ac o n-hexanoílo; o

- 30 dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 , y X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Asp/(D/L)Agl, Asp/Dab, Asp/Dap, Glu/(D/L)Agl, Glu/Dab, Glu/Dap, Glu/DDap, y Glu/Lys, y R_1 es Ac o Bz, o donde X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en succinilo/(D/L)Agl, succinilo/Dab, succinilo/Dap, succinilo/Lys, y succinilo/Orn, y R_1 está ausente; o

- 35 dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , y X_1 y X_7 son, respectivamente una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Ala/Glu, Ala/DGlu, DAla/Glu, DAla/DGlu, Dap(Ac)/Glu, Gly/Asp, Gly/Glu, Gly/DGlu, Leu/Glu, Leu/DGlu, Lys/DGlu, Lys(Ac)/Glu, 2Nal/Glu, Phe/Glu, Phe/DGlu, DPhe/Glu, y DPhe/DGlu, y R_1 está ausente; o

- 40 dicha lactama está formada por un enlace amida entre un grupo amino no α no de cadena secundaria de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , y X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en β -Ala/Asp, β -Ala/Glu, 5-amino-valeril/Asp, 5-aminovaleril/Glu, 4-AMB/Glu, 4-AMPA/Asp, y 4-AMPA/Glu, y R_1 está ausente; o

dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de Tyr en X_2 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , y X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en Asp, Glu, y DGlu, y R_1 y X_1 están cada

uno ausente.

Un motivo de secuencia recurrente en todos los compuestos de fórmula I es la presencia de Tyr en la posición X₂, DArg en la posición X₄, 2Nal en la posición X₅ y Gly en la posición X₆.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, 2Nal, Phe, y succinilo, o está ausente;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

- 10 X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en Asp, Dab, Dap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, y Lys, o está ausente;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

- 15 En otro aspecto la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en DAla, 5-aminovalerilo, 4-AMPA, Asp, Glu, Leu, Lys(Ac), Phe, DPhe, y succinilo;

- 20 X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, y DGlu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, DArg, y Lys, o está ausente;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

- 25 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, y n-hexanoílo, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β-Ala, Asp, Dap, Glu, Gly, Lys, y Phe;

- 30 X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dap, Glu, y DGlu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal y DPhe, o está ausente;

X₁₀ es 2Nal, o está ausente; y

- 35 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en Ala, 5-aminovalerilo, Asp, Glu, Gly, Phe, DPhe, y succinilo;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dap, Glu, y DGlu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

5 X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, D2Nal y DPhe, o está ausente;

X₁₀ es 2Nal, o está ausente; y

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

10 X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly y Phe;

X₃ es Lys(iPr); y

X₇ es DGlu.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

15 R₁ está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en Gly y Phe;

X₃ es Lys(iPr);

X₇ es DGlu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, y Lys(iPr), o está ausente;

20 X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

25 dicha lactama esta formada por un enlace amida entre el grupo de X₁ y la cadena secundaria del grupo carboxilo de X₇.

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y n-hexanoílo;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en (U/L)Agl, Dab y Dap;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg y Lys(iPr);

30 X₇ es Glu;

X₈ es Arg;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

R₂ es NH₂.

35 En una forma de realización preferida de la invención, X₁ es (D/L)Agl o Dap.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 ;

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz;

X_1 , se selecciona entre el grupo que consiste en Asp y Glu;

5 X_3 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg y Lys(Me₂);

X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Dab, Dap, DDap, y Lys;

X_8 es Arg;

X_9 está ausente;

X_{10} está ausente; y

10 R_2 es NH₂.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención X_7 es (D/L)Agl, Dab, Dap, o DDap. En una forma de realización más preferida, X_7 es (D/L)Agl o Dap.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

15 dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 ;

R_1 está ausente;

X_1 , es succinilo;

X_3 es Arg;

20 X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Dab, Dap, DDap, Lys, y Orn;

X_8 es Arg;

X_9 está ausente;

X_{10} está ausente; y

R_2 es NH₂.

25 En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X_7 es (D/L)Agl o Dap.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 ;

30 X_1 se selecciona entre el grupo que consiste en Ala, DAla, Gly, Dap(Ac), Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, y DPhe;

X_3 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en Asp, Glu, y DGlu;

X_8 se selecciona entre el grupo que consiste en β -Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

X_9 se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal, and DPhe, o está ausente;

35 X_{10} es 2Nal, o está ausente;

en el que cuando X_8 está ausente, X_9 y X_{10} están cada uno ausente; y

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X_1 es Ala, DAla, Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), Phe,

o DPhe. En una forma de realización más preferida, X₁ es Ala, Gly, Lys, o Phe.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₃ es Arg, Lys, Lys(iPr), o Lys(Me₂). En una forma de realización más preferida, X₃ es Arg.

5 En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₇ es Asp, Glu, o DGlu. En una forma de realización más preferida, X₇ es Asp.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₈ es β-Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), Orn, o está ausente. En una forma de realización más preferida, X₈ es β-Ala, Gly, Lys, Lys(iPr), Orn, o está ausente.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₉ es Gly, 2Nal, D2Nal, DPhe, o está ausente. En una forma de realización más preferida, X₉ es Gly, 2Nal, D2Nal, o DPhe.

10 En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₁₀ es 2Nal, o está ausente. En una forma de realización más preferida, X₁₀ es 2Nal.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, R₂ es NHEt.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable, en la que:

15 dicha lactama está formada por un enlace amida entre un grupo amino no α, no de cadena secundaria y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₇, en la que:

R₁ está ausente;

X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, 4-AMB, 5-aminovalerilo, y 4-AMPA;

X₃ es Arg;

20 X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en Asp y Glu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg y DArg;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

R₂ es NH₂.

25 En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₁ es β-Ala, 5-amino-valerilo, o 4-AMPA. En una forma de realización más preferida, X₁ es β-Ala.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₇ es Asp.

En una forma de realización preferida de este aspecto de la invención, X₈ es Arg.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales de fórmula I (SEQ ID NO: 1) farmacéuticamente aceptable), en la que

dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α-amino de X₂ y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X₇;

R₁ está ausente;

X₁ está ausente;

35 X₃ es Arg;

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en Asp, Glu, y DGlu;

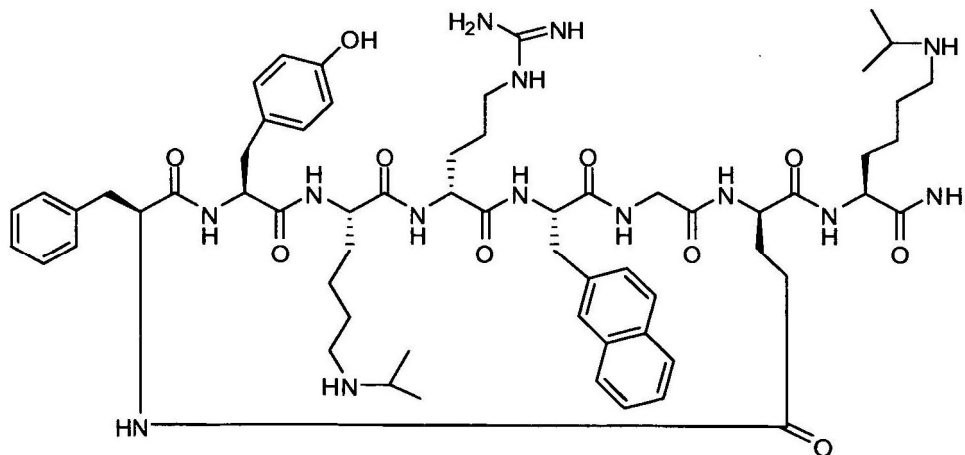
X₈ es Arg;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

40 R₂ es NH₂.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado de fórmula:



(SEQ ID NO:70)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de Phe y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de Glu. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de ácido acético.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito anteriormente de forma variada, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito anteriormente de forma variada, para uso en terapia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito anteriormente de forma variada, para el tratamiento de la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, infección por VIH, o cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito anteriormente de forma variada, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, infección por VIH, o un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, infección por VIH, o un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un péptido lactama ciclado o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha descrito anteriormente de forma variada.

En los compuestos peptídicos macrocíclicos de la presente invención (SEQ ID NO: 1), los aminoácidos X_1 a X_{10} se denominan en el presente documento por sus símbolos de tres letras comúnmente empleados, que se muestran de izquierda a derecha desde el extremo amino terminal al extremo carboxi terminal. D y L (letras versalitas) se refieren a la estereoquímica absoluta. Cuando no se indica ninguna designación en una fórmula particular, está presente la forma L del aminoácido. X_1 puede ser también un resto de ácido dicarboxílico, es decir, un grupo succinilo. Los restos de aminoácidos o de ácidos carboxílicos en el interior de corchetes "[]" están dentro de la estructura cíclica; los grupos externos a los corchetes están fuera del anillo ciclado. En todos los casos, la ciclación se realiza mediante un enlace lactama (amida) entre X_1 (o X_2 , es decir, Tyr) y X_7 , que puede estar formado de algunas manera diferentes, dependiendo de las estructuras de X_1 , X_2 y X_7 .

Cuando se forma el enlace lactama entre el grupo amino de la cadena secundaria de X_1 y el grupo carboxilo de la

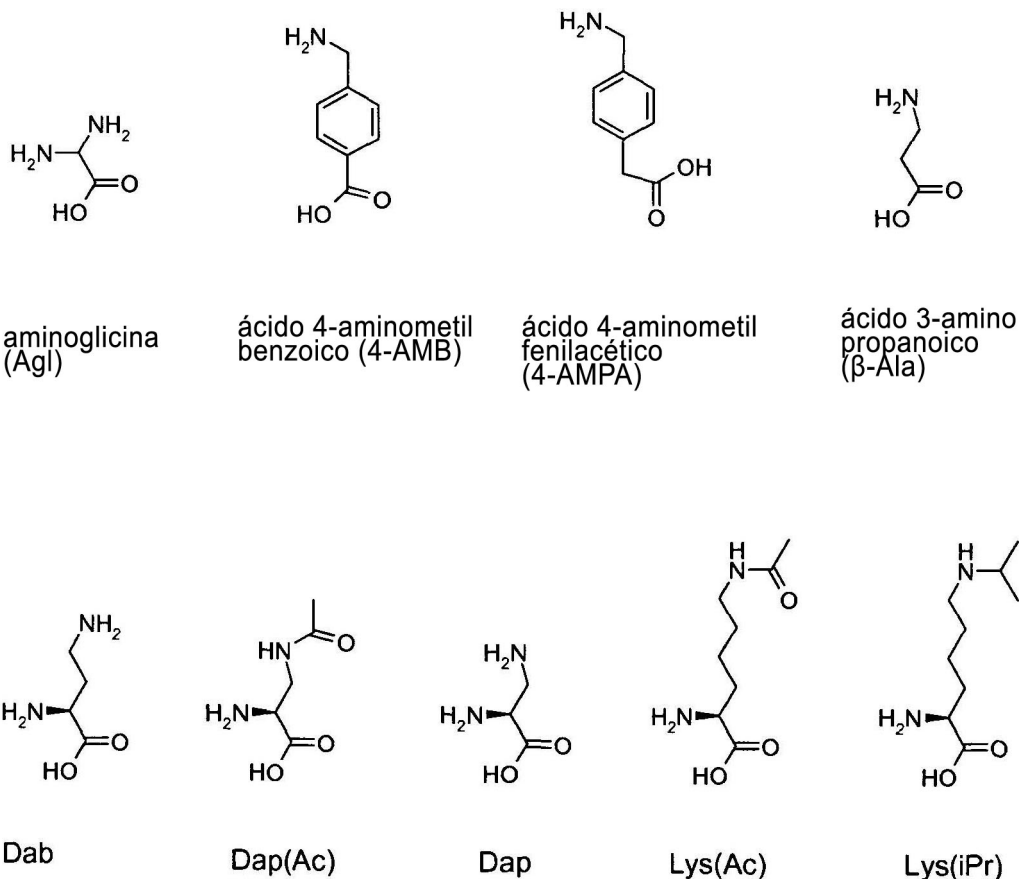
cadena secundaria de X_7 (Esquemas 1 y 2; Ejemplos 1-5), el grupo α -amino de X_1 está terminado con Ac o n-hexanoilo.

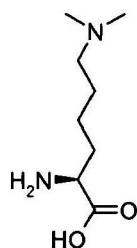
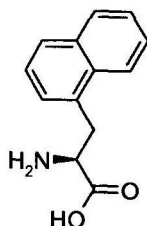
Cuando se forma el enlace lactama entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 , el grupo α -amino de X_1 está terminado con Ac o Bz (Esquemas 3 y 4, Ejemplos 6-19). X_1 puede ser también un resto bifuncional diferente del α aminoácido, por ejemplo, uno con dos grupos carboxilo, es decir, un resto succinilo. En este caso, un grupo carboxilo forma un enlace amida con el grupo α -amino de Tyr, y los otros forman la estructura de la lactama cíclica mediante un enlace amida con el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 (Esquemas 3 y 4; Ejemplos 20-24). Cuando X_1 es succinilo, R_1 está ausente.

En la mayor parte de los péptido lactama ciclados dados a conocer en el presente documento (Esquemas 5-15, Ejemplos 25-28, 32-66, y 75-89), el grupo α -amino de X_1 forma la estructura de la lactama mediante un enlace amida con el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , y R_1 está ausente. Se incluyen también en los esquemas sintéticos de esta categoría péptidos cíclicos que contienen restos X_1 , es decir, β -Ala, 4-AMB, 5-aminovalerilo, y 4-AMPA, en los que el grupo amino es un grupo amino no α , no de cadena secundaria (Esquemas 5 y 6; Ejemplos 67-74). R_1 está también ausente en estos casos.

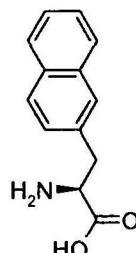
Cuando tanto R_1 como X_1 están ausentes, la estructura de la lactama se forma mediante un enlace amida entre el grupo α -amino de Tyr (X_2) y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 (Esquemas 5 y 6; Ejemplos 29-31).

Se conocen bien en la materia las estructuras de aminoácidos habituales, por ejemplo, alanina, glicina, etc. Se muestran a continuación las estructuras de aminoácidos no estándares y sustituidos presentes en los compuestos de la presente invención.

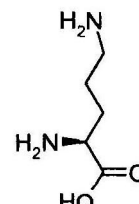


Lys(Me₂)

1NaI



2NaI



Orn

Se pueden preparar los péptidos lactama ciclados de la presente invención en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Se conocen bien en la materia dichas sales, y la metodología común para prepararlas. Véanse, por ejemplo, P. Stahl y col. (2002) Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, VCHA/Wiley-VCH; Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences 66(1): 1-19.

Los compuestos de la presente invención son potentes antagonistas de la interacción de CXCR4/SDF-1. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables específicamente ejemplificados en el presente documento presentan un valor K_i promedio de aproximadamente 7,5 nM o menos tal como se determinó mediante el ensayo de unión de CXCR4/125I-SDF-1α descrito a continuación. Los compuestos más preferidos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan un valor K_i en el intervalo de entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 1 nM en este ensayo. Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan un valor K_i promedio menor de aproximadamente 0,2 nM en este ensayo.

Además, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son preferiblemente muy selectivos para el receptor CXCR4, presentando poca o ninguna actividad inhibitoria frente a otros receptores de quimiocinas, que incluyen CCR1, CCR2, CXCR2, CXCR3, y otros receptores acoplados a la proteína G a las concentraciones probadas, y sin actividad significativa frente a serotonina, dopamina, y los receptores opiáceos. Presentan preferiblemente buena estabilidad en sangre y plasma, buena biodisponibilidad subcutánea, propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas deseables, y potente eficacia in vivo en la inhibición del crecimiento tumoral, con un amplio margen de seguridad.

A la vista de estas propiedades farmacológicas, los compuestos de la presente invención están indicados para el tratamiento de trastornos que implican la interacción de CXCR4/SDF-1 o la actividad receptora de CXCR4, tal como en la infección por VIH. En particular, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de neoplasias en las que el crecimiento, la supervivencia y las rutas metastásicas angiogénicas mediadas por CXCR4 y SDF-1 están implicadas en la patogénesis, que incluye el cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica, así como en la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, e infección por VIH (Tsutsumi y col. (2006) Peptide Science 88(2):279-289).

Agl (aminoglicina) es un bloque de estructura proquiral. Cuando este resto aparece en una fórmula peptídica en el presente documento, el carbono α se convierte en un centro quiral en el que los dos grupos α-amino asociados se unen cada uno individualmente a diferentes restos. En este caso, el producto peptídico final contiene dos diastereómeros que no están resueltos, y que pueden estar presentes en otra relación diferente de 1:1. "(D/L)Agl" en una fórmula peptídica denota dicha mezcla de diastereómeros. "(DL)Agl" denota un derivado de Agl que es racémico, por ejemplo Fmoc-(DL)Agl(Boc).

Se calcularon los valores de "K_i" usando los valores de Cl₅₀ determinados en el ensayo de unión de CXCR4/¹²⁵I-SDF-1α descrito a continuación empleando la ecuación 7.22 de Enzymes, A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis, Robert A. Copeland, Wiley-VCH, Nueva York, 1996, página 207.

El término "SDF-1" incluye dos isoformas, SDF-1α y SDF-1β, que en la actualidad se consideran con una funcionalidad similar.

"Tratamiento" tal como se usa en el presente documento, se refiere al tratamiento curativo de trastornos asociados con la interacción de CXCR3/SDF-1 o de la actividad del receptor de CXCR4. Tratamiento curativo se refiere a los procedimientos que implican retrasar, interrumpir, detener, controlar, o parar la progresión de la enfermedad, pero que no implican necesariamente una total eliminación de todos los síntomas, dolencias, o trastornos relacionados con la enfermedad.

Los compuestos de la presente invención se puede usar como medicamentos en medicina humana o veterinaria, administrados mediante una variedad de rutas Lo más preferible, dichas composiciones son para la administración parenteral Dichas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la materia. Véanse, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed. (1995), A. Gennaro y col., Mack Publishing Co., y comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o una(s) de su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad eficaz de los presentes compuestos se encuentra en el intervalo de entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, e incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, sobre una base diaria.

Todos los péptidos lactama ciclados de la presente invención se pueden sintetizar tanto mediante síntesis en fase sólida como mediante síntesis en fase de disolución, o una combinación de ambos, con ensamblaje de la cadena peptídica en fase sólida y ciclación u otras modificaciones en resina o en disolución. Se conocen bien en la materia dichos procedimientos.

Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento tienen los significados indicados:

Ac: acetilo; **Agl:** aminoglicina; **AMB:** ácido aminometil benzoico ; **AMPA:** ácido aminometil fenil acético ; **Bn:** bencilo; **Boc:** terc-butiloxicarbonilo; **BOP:** hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(dimetilamino)fosfonio; **2-Br-Z:** 2-bromobenciloxicarbonilo; **Bz:** benzoílo; **Bzl:** bencilo; **2-Cl-Z:** 2-clorobenciloxicarbonilo; **Dab:** ácido 2,4-diaminobutírico ; **Dap:** ácido 2,3-diamino-propionico ; **DCC:** diciclohexil-carbodiimida; **DCM:** diclorometano; **DIC:** diisopropil carbodiimida; **DIEA:** diisopropil-etilamina; **DMF:** N,N dimetil formamida; **DMSO:** dimetilsulfóxido; **EDT:** 1,2-etano-ditiol; **Et:** etilo; **Fm:** 9-fluorenilmetilo; **Fmoc:** 9-fluor-enilmetoxi carbonilo; **HATU:** N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio ; **HBTU:** Hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametiluronio ; **HCTU:** 1-[bis(dimetilamino)metilen]-5-cloro-3-óxido de hexafluorofosfato de 1H-benzotriazolio ; **HF:** fluoruro de hidrógeno ; **HOBt:** hidroxibenzotriazol; **IBCF:** cloroformiato de isobutilo ; **iPr:** isopropilo; **IPA:** alcohol isopropílico ; **Me:** metilo; **2Nal:** 2-naftilalanina; **NMM:** N-metilmorfolina; **NMP:** N-metil-pirrolidona; **OtBu:** terc-butil éster; **Pbf:** 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofurane-5-sulfonilo; **PBS:** solución salina tamponada con fosfato; **PyBOP:** hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino)-fosfonio ; **PyBrOP:** hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio ; **tBu:** terc-butilo; **TFA:** ácido trifluoroacético ; **THF:** tetrahidrofurano; **TIS:** triisopropil silano; **Tos:** p-toluensulfonilo; **Z:** benciloxicarbonilo; **ZOSu:** N-(benciloxicarbonilo) succinimida.

Se entiende que la preparación de los compuestos de la presente invención tal como se describe en los siguientes ejemplos es ilustrativa más bien que limitante. En cada uno de estos ejemplos, se informó del peso molecular observado como un valor que se había sometido a desconvolución. Se derivó el valor desconvolucionado a partir de la fórmula $PM(\text{observado}) = n(m/z)$, donde m/z representa el ion cargado (modo positivo) y n es el número de cargas de la especie específica. Cuando están presentes múltiples especies cargadas en el espectro de masas, se informa del peso molecular observado como un promedio.

Los procedimientos sintéticos dados a conocer en los Ejemplos 85-87, y los procedimientos de marcado isotópico dados a conocer en el Ejemplo 89, de los péptidos de lactama cíclica que contienen cadenas secundarias de isopropil lisina son igualmente aplicables a otros péptidos dados a conocer en el presente documento que contienen cadenas secundarias de alquil lisina, con las modificaciones apropiadas. Los procedimientos sintéticos de los Ejemplos 86-88, que eliminan la necesidad de catalizadores de paladio tóxicos, son también igualmente aplicables a otros péptidos dados a conocer en el presente documento, con las modificaciones apropiadas.

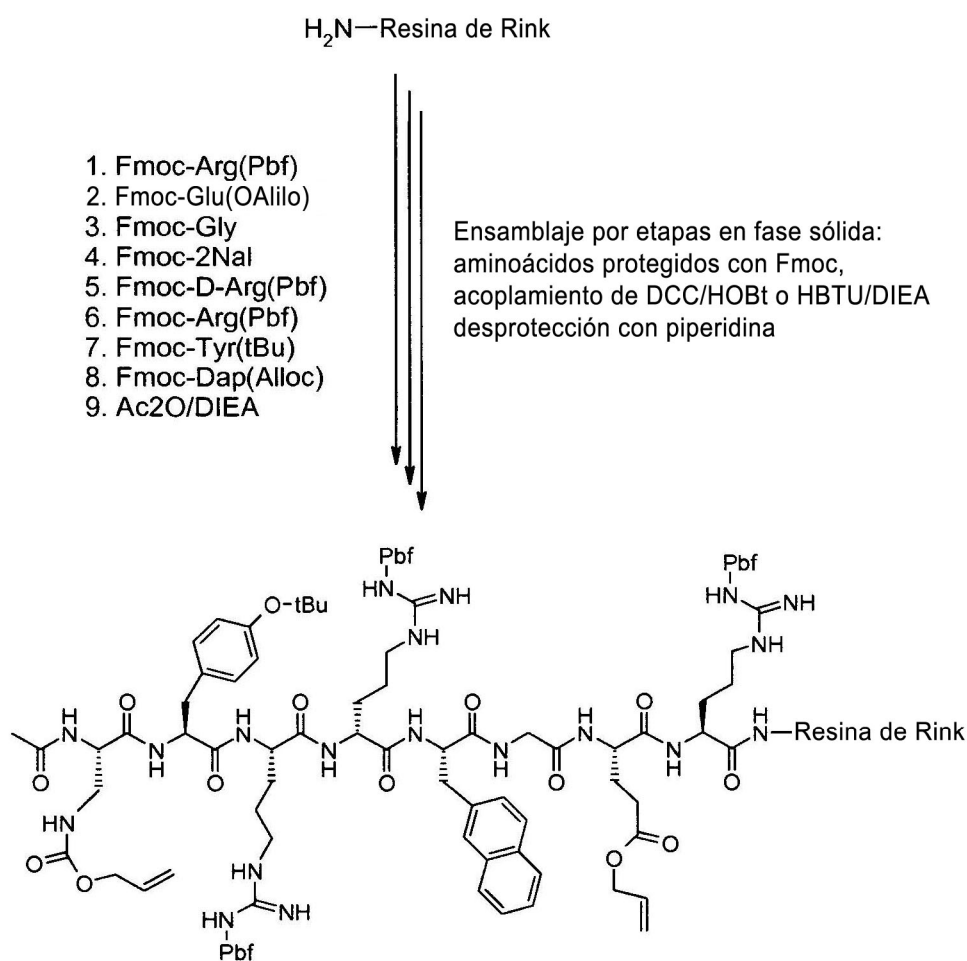
Ejemplo 1

Ac-ciclo[Dap-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 2)

[0061] La secuencia Ac-Dap(Alloc)-Tyr(tBu)-Arg(Pbf)-DArg(Pbf)-2Nal-GlyGlu(OAlilo)-Arg(Pbf) (SEQ ID NO: 3) se ensambló mediante química de Fmoc normalizada utilizando un Sintetizador Peptídico ABI 431 (Applied Biosystems) como se reseña en el siguiente Esquema 1. Se llevó a cabo el ensamblaje automatizado usando el protocolo químico de DCC/HOBt de Applied Biosystems o el protocolo químico de HBTU/DIEA de FastMoc siguiendo las directrices del proveedor (PE Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). El soporte sólido es la resina de amida Rink (4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxi resina) para las amidas C terminales o resina de indol, resina AM de [3-((etil-Fmoc-amino)-metil)-indol-1-il]-acetil para las etil amidas C terminales (NovaBiochem, EMD Biosciences, Inc., San Diego, CA). El ensamblaje por etapas de las cadenas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se lleva a cabo en 9 etapas principales. En la etapa 1, cuatro equivalentes de aminoácidos protegidos con Fmoc-Arg(Pbf) se activan con DCC/HOBt (o HBTU/DIEA para la química de FastMoc) en NMP, y se acoplan a la resina de amida Rink desprotegida usando piperidina al 20%. En la etapa 2, cuatro equivalentes de

Fmoc-Glu (O-alilo) se activaron y se acoplaron a la resina peptídica desprotegida de la etapa 1. Las etapas apropiadas se llevan a cabo hasta la etapa 8, el acoplamiento de Fmoc-Dap (Alloc). A continuación, se eliminó Fmoc en el extremo N-terminal usando piperidina al 20% en DMF y se llevó a cabo la acetilación del grupo α -amino fuera de línea usando 5 equivalentes de anhídrido acético, 10 equivalentes de DIEA en DMF o NMP seco, durante 1 h a temperatura ambiente.

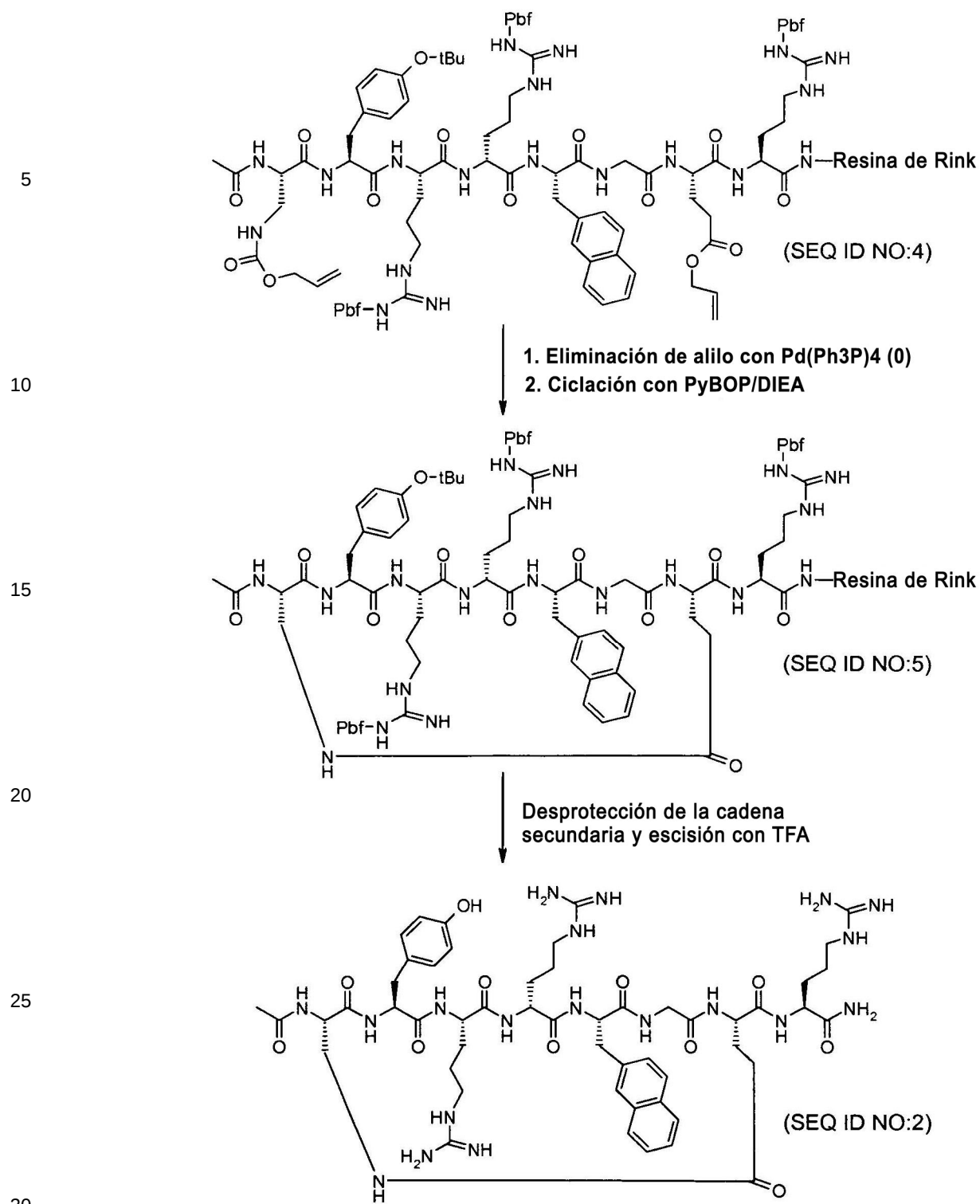
Se eliminaron el alilo y los grupos de protección de la cadena secundaria de Alloc con 0,1 equivalentes de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en presencia de 24 equivalentes de fenilsilano en diclorometano (Esquema 2). Se repitió este procedimiento una vez para la desprotección completa de la cadena secundaria. Se activó el resto de ácido carboxílico desprotegido de Glu con PyBOP/DIEA y se cicló sobre el grupo amino de la cadena secundaria de Dap en la resina. El péptido ciclado se desprotegió y se escindió simultáneamente de la resina usando un grupo de secuestrantes de $\text{A}/\text{H}_2\text{O}/\text{TIS}/\text{EDT}$ (95/2/1/2, v/v/v/v), o $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}/\text{TIS}/\text{anisol}$ (92/2/4/2, v/v/v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, y se precipitó el péptido y se lavó tres veces con dietil éter frío para eliminar los secuestrantes. Peso molecular calculado (PM cal.): 1142,30; PM observado (PM obs.): 1142,50.



(SEQ ID NO: 4)

Esquema 1. Ensamblaje peptídico de la cadena secundaria de amino con la cadena secundaria de carboxilo.

Se llevó a cabo la purificación del péptido usando técnicas de HPLC preparativa convencionales. Inmediatamente después de la ciclación, se diluyó la disolución del péptido con agua que contenía TFA al 0,1% (v/v), se cargó en una columna de HPLC C18 en fase inversa, y se eluyó con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron. Se llevó a cabo la caracterización adicional del producto final usando HPLC analítica y un análisis espectral de masas mediante las técnicas convencionales. Para los péptidos con una cadena secundaria básica, el producto final liofilizado es una sal de TFA.



Esquema 2. Ciclación y escisión que forma un anillo entre la cadena secundaria de amino y la cadena secundaria de carboxilo

Ejemplo 2

Ac-ciclo[Dab-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 6)

35 Preparar como en el Ejemplo 1, excepto que Fmoc-Dap (Alloc) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Dab(Alloc). PM cal.: 1156,33; PM obs.: 1156,10.

Ejemplo 3**Ac-ciclo[Dap-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 7)**

Preparar como en el Ejemplo 1, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc). PM cal.: 1156,37; PM obs.: 1156,78.

5 **Ejemplo 4****n-Hexanoil-ciclo[Dap-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 8)**

Preparar como en el Ejemplo 1, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc). Adicionalmente, el anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por ácido hexanoico activado con PyBOP/DIEA. PM cal.: 1212,47; PM obs.: 1212,92.

10 **Ejemplo 5****Ac-ciclo[(D/L)Arg-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 9)**

Preparar como en el Ejemplo 1, excepto que Fmoc-Glu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OtBu), y Fmoc-Dap(Alloc) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-(DL)Agl(Boc). Tras el ensamblaje de la cadena, no hay tratamiento de Pd(Ph₃P)₄ debido a que no está presente la protección de alilo. En vez de esto, se llevó a cabo la ciclación en disolución tras la que se escindió el péptido lineal del soporte sólido y se desprotegió. El péptido lineal bruto (0,25 mmol) procedente de la escisión se secó a vacío y se disolvió en 10 ml de DMF seco. Se administró la disolución del péptido a la siguiente disolución mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 h: 15 ml de diclorometano seco y 15 ml de DMF seco que contenían 1,0 mmoles de PyBOP y 4,0 mmoles de DIEA. A continuación se dejó proceder la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, se cargó el residuo en una columna de HPLC C18 en fase inversa preparativa, y se aisló y caracterizó el péptido cíclico objetivo tal como se describe en el Ejemplo 1. PM cal.: 1128, 27; PM obs.: 1128, 26.

Ejemplo 6**Ac-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 10)**

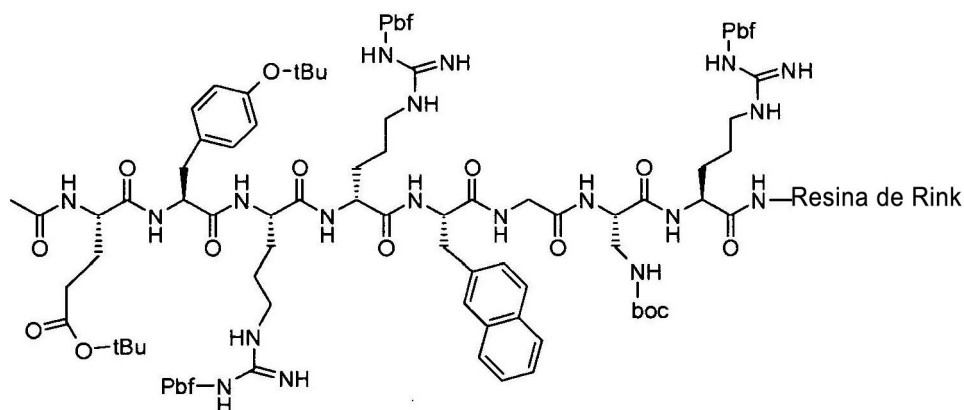
Se ensambló la secuencia Glu(OtBu)-Tyr(tBu)-Arg(Pbf)-DArg(Pbf)-2Nal-Gly-Dap(Boc)-Arg(Pbf) (SEQ ID NO: 11) mediante la química de Fmoc normalizada utilizando un instrumento ABI 431 tal como se reseña en el siguiente Esquema 3. Se llevó a cabo el ensamblaje automatizado usando el protocolo químico de DCC/HOBt de Applied Biosystems o el protocolo químico de (HBTU/DIEA) de FastMoc siguiendo las directrices del proveedor (PE Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). El soporte sólido es una resina de amida Rink para las amidas C terminales o resina de indol, resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo para la etil amida C terminal. El ensamblaje de la cadena por etapas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se llevó a cabo en 9 etapas principales. En la etapa 1 se activaron cuatro equivalentes del aminoácido Fmoc-Arg(Pbf) protegido con DCC/HOBt (o HBTU/DIEA para la química de FastMoc) en NMP, y se acoplaron a la resina de amida Rink desprotegida. En la etapa 2, se activaron cuatro equivalentes de Fmoc-Dap(Boc) y se acoplaron a la resina desprotegida de la etapa 1. Se llevaron a cabo las etapas apropiadas hasta la etapa 8, el acoplamiento de Fmoc-Glu(OtBu). Para la etapa 9, se eliminaron Fmoc y el extremo N terminal usando piperidina al 20% en DMF y la acetilación y se llevó a cabo la acetilación del grupo α-amino fuera de línea con 5 equivalentes de anhídrido acético, 10 equivalentes de DIEA en DMF o NMP secos, durante 1 h a temperatura ambiente. El péptido acabado se desprotegió y escindió simultáneamente a partir de la resina usando un grupo de secuestrantes de TFA/H₂O/TIS/EDT (95/2/1/2, v/v/v/v), o TFA/H₂O/TIS/anisol (92/2/4/2, v/v/v/v), durante 2 horas a temperatura ambiente (Esquema 4). A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, y se precipitó el péptido y se lavó tres veces con dietil éter frío para eliminar los secuestrantes. Se usó el producto bruto directamente en la reacción de ciclación. PM cal.: 1142,30; PM obs.: 1142,83.

45

H₂N—Resina de Rink

1. Fmoc-Arg(Pbf)
2. Fmoc-Dap(Boc)
3. Fmoc-Gly
4. Fmoc-2Nal
5. Fmoc-D-Arg(Pbf)
6. Fmoc-Arg(Pbf)
7. Fmoc-Tyr(tBu)
8. Fmoc-Glu(OtBu)
9. Ac₂O/DIEA

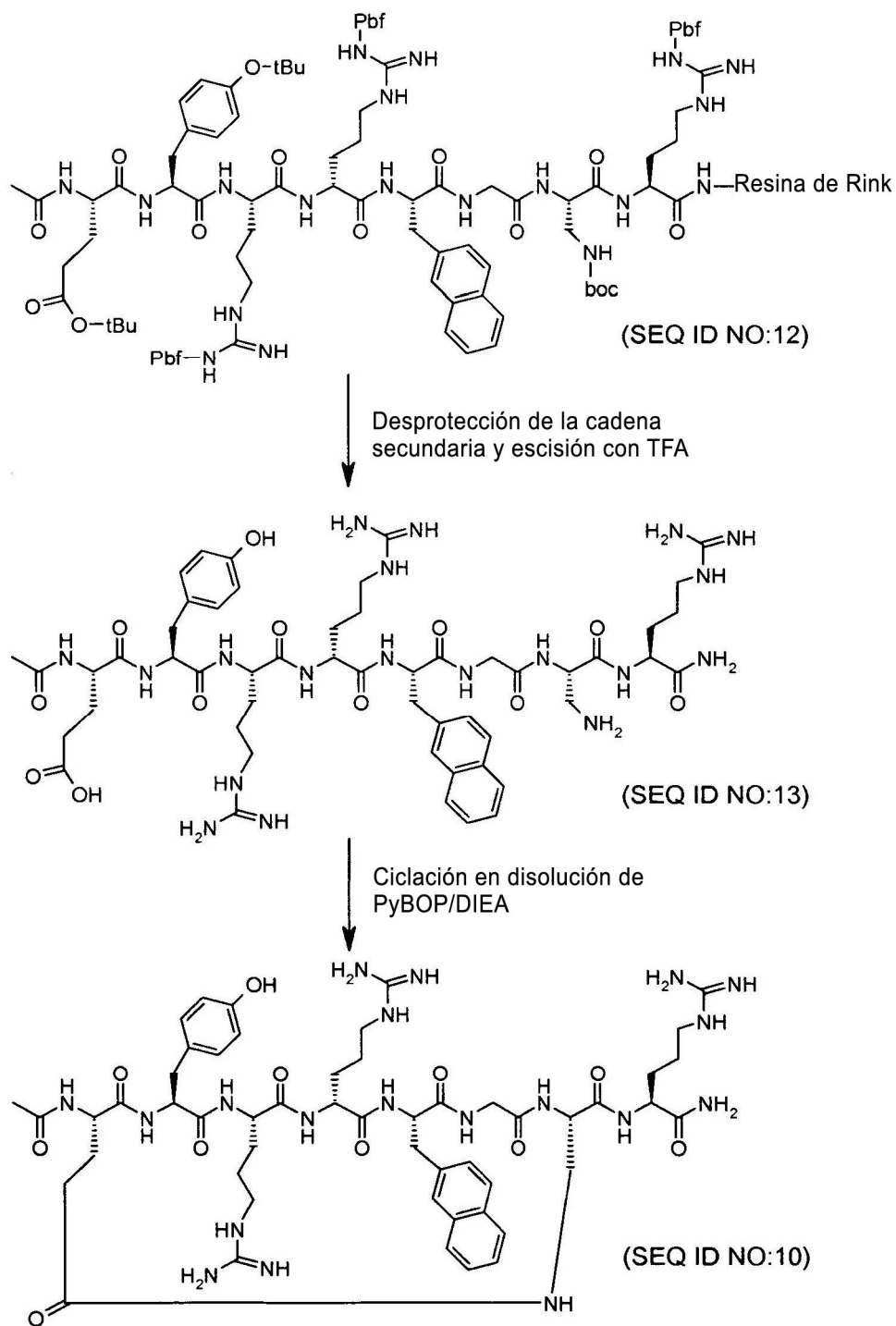
Ensamblaje por etapas en fase sólida:
Aminoácidos protegidos con Fmoc,
Acoplamiento de DCC/HOBt o HBTU/DIEA
Desprotección de la piperidina



(SEQ ID NO:12)

Esquema 3. Ensamblaje peptídico de la cadena secundaria de ácido con la cadena secundaria de amino.

Se llevó a cabo la ciclación en disolución después que se escindiera el péptido lineal del soporte sólido con todas las cadenas secundarias desprotegidas (Esquema 4). El péptido lineal bruto escindido (0,25 mmoles) se secó a vacío y se disolvió en 10 ml de DMF seco. Se administró esta disolución del péptido a la siguiente mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 h: 15 ml de diclorometano seco y 15 ml de DMF seco que contenían 1,0 mmoles de PyBOP y 4,0 mmoles de DIEA. A continuación se dejó proceder la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. se evaporaron los disolventes a vacío, se cargó el residuo en una columna de HPLC C 18 en fase inversa preparativa, y se aisló y caracterizó el péptido cíclico objetivo tal como se describe en el Ejemplo 1.



Esquema 4. Ciclación que forma un anillo entre la cadena secundaria de ácido y la cadena secundaria de amino.

Ejemplo 7

Bz-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 14)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que el anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido de ácido benzoico. PM cal.: 1204,37; PM obs.: 1204,87.

Ejemplo 8

Ac-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-DDap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 15)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-DDap(Boc). PM cal.: 1142,30; PM obs.: 1142,73.

Ejemplo 9

Ac-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Lys]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 16)

- 5 Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Lys(Boc). PM cal.: 1184,38; PM obs.: 1184,23.

Ejemplo 10

Ac-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 17)

- 10 Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Dab(Boc). PM cal.: 1156,33; PM obs.: 1156,07.

Ejemplo 11

Ac-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-(D/L)Agl]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 18)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-(DL)Agl(Boc). PM cal.: 1128,27; PM obs.: 1128,86.

15 Ejemplo 12

Bz-ciclo[Glu-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-(D/L)Agl]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 19)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-(DL)Agl(Boc). Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido de ácido benzoico. PM cal.: 1190,34; PM obs.: 1190,99.

20 Ejemplo 13

Bz-ciclo[Asp-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 20)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Dab(Boc), y Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). Adicionalmente, el anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido de ácido benzoico. PM cal.: 1204,37; PM obs.: 1204,87.

25 Ejemplo 14

Ac-ciclo[Asp-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 21)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Dab(Boc), y Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). PM cal.: 1142,30; PM obs.: 1142,81.

Ejemplo 15

30 Ac-ciclo[Asp-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 22)

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). PM cal.: 1128,27; PM obs.: 1128,78.

Ejemplo 16

Bz-ciclo[Asp-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 23)

- 35 Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido de ácido benzoico. PM cal.: 1190,34; PM obs.: 1190,69.

Ejemplo 17

Ac-ciclo[Asp-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-(D/L)Agl]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 24)

- 40 Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-(DL)Agl(Boc), y Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). PM cal.: 1114,24; PM obs.: 1114,85.

Ejemplo 18**Ac-ciclo[Asp-Tyr-Lys(Me₂)-DArg-2Nal-Gly-Dap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 25)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me₂), y Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). PM cal.: 1128,31; PM obs.: 1128,92.

5 **Ejemplo 19****Bz-ciclo[Asp-Tyr-Lys(Me₂)-DArg-2Nal-Gly-Dap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 26)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me₂), y Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Asp(OtBu). Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido de ácido benzoico. PM cal.: 1190,38; PM obs.: 1191,14.

10 **Ejemplo 20****ciclo[Succinil-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-(D/L)Agl]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 27)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-(DL)Agl(Boc) Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 no se usa, y se omite esta etapa. Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido succínico. PM cal.: 1057,19; PM obs.: 1057,87.

15 **Ejemplo 21****ciclo[Succinil-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dap]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 28)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 no se usa, y se omite esta etapa. Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido succínico. PM cal.: 1071,22; PM obs.: 1071,85.

20 **Ejemplo 22****ciclo[Succinil-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Dab]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 29)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Dab(Boc), Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 no se usa, y se omite esta etapa. Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido succínico. PM cal.: 1085,25; PM obs.: 1085,87.

25 **Ejemplo 23****ciclo[Succinil-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Orn]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 30)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Orn(Boc), Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 no se usa, y se omite esta etapa. Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido succínico. PM cal.: 1099,27; PM obs.: 1100,23.

30 **Ejemplo 24****ciclo[Succinil-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Lys]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 31)**

Preparar como en el Ejemplo 6, excepto que Fmoc-Dap(Boc) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Lys(Boc), Fmoc-Glu(OtBu) en la etapa 8 no se usa, y se omite esta etapa. Adicionalmente, anhídrido acético en la etapa 9 se sustituye por anhídrido succínico. PM cal.: 1113,30; PM obs.: 1114,25.

35 **Ejemplo 25****ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 32)**

La secuencia Gly-Tyr(tBu)-Lys(iPr)(Boc)-DArg(Pbf)-2Nal-Gly-DGlu(OAlilo)-Arg(Pbf) (SEQ ID NO: 33) se ensambla mediante la química de Fmoc normalizada utilizando un instrumento ABI 431 tal como se reseña en el siguiente Esquema 5. Se llevó a cabo el ensamblaje automatizado usando el protocolo químico de DCC/HOBt de Applied Biosystems o el protocolo químico de HBTU/DIEA de FastMoc siguiendo las directrices del fabricante (PE Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). El soporte sólido es resina de amida Rink para las amidas o resina de indol, resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo para las etil amidas C terminales. El ensamblaje de la cadena por etapas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se llevó a cabo en 8 etapas principales (Esquema 5). E la etapa 1, se activaron cuatro equivalentes de aminoácidos protegidos con Fmoc-Arg(Pbf) con

40

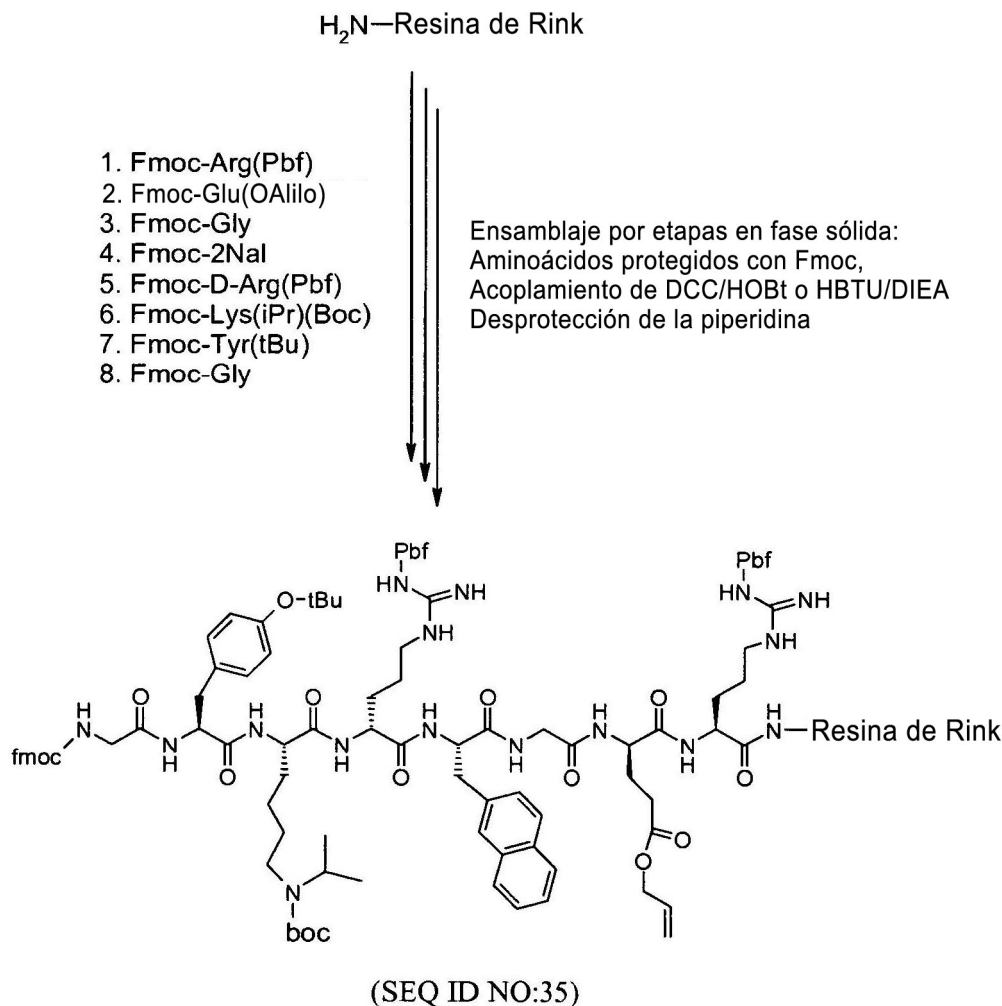
DCC/HOBt (o HBTU/DIEA para la química de FastMoc) en NMP, y se acoplaron a la resina de amida Rink desprotegida. En la etapa 2, se activaron cuatro equivalentes de Fmoc-DGlu(OAlilo) y se acoplaron a la resina peptídica desprotegida de la etapa 1. Se llevaron a cabo las etapas apropiadas hasta la etapa 8, el acoplamiento de Fmoc-Gly.

Se retiró el grupo de protección de la cadena secundaria del éster de alilo con 0,1 equivalentes de $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en presencia de 24 equivalentes de fenilsilano en diclorometano (Esquema 6). Se repitió este procedimiento una vez para la desprotección completa de la cadena secundaria. A continuación, se retiró Fmoc en el extremo terminal usando piperidina al 2% en DMF. El resto de ácido carboxílico desprotegido de DGlu se activó con PyBOP/DIEA, y se cicló con el grupo α -amino de la glicina de la resina. El péptido ciclado se desprotegió y escindió simultáneamente de la resina usando un grupo de secuestrantes de TFA/ H_2O /TIS/EDT (95/2/1/2, v/v/v/v), o TFA/ H_2O /TIS/anisol (92/2/4/2, v/v/v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, y se precipitó el péptido y se lavó tres veces con dietil éter frío para eliminar los secuestrantes. PM cal.: 1085,29; PM obs.: 1085,32.

Ejemplo 25a

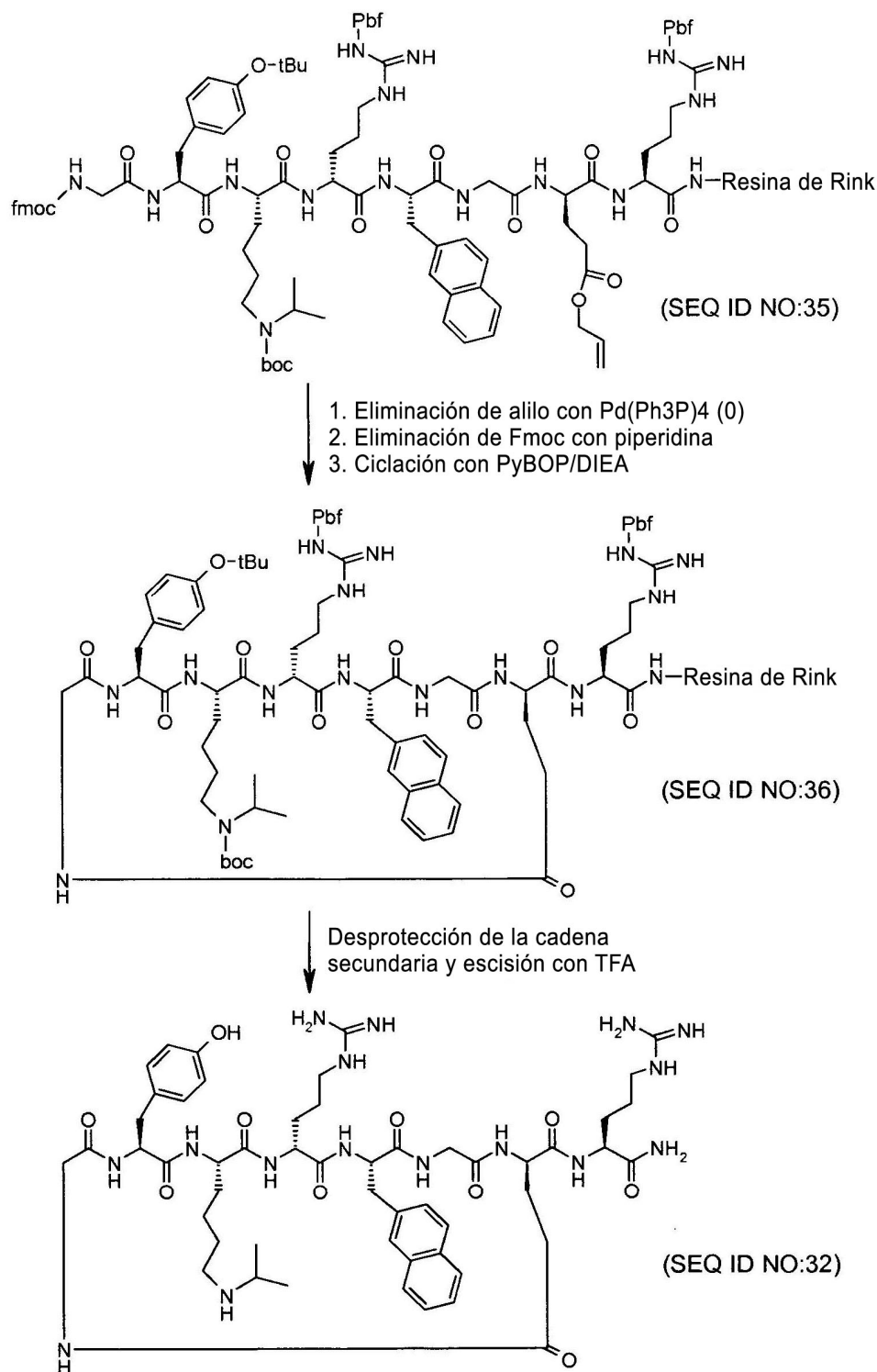
Sal del ácido ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Arg-NH₂·acético (SEQ ID NO: 34)

La sal de TFA del péptido del Ejemplo 25 se convirtió en una sal de ácido acético adsorbiendo el material en una columna C18 preparativa de tamaño adecuado, equilibrada con ácido acético/ H_2O al 2% (v/v). A continuación se lavó la columna con tres a cinco volúmenes de columna de una disolución acuosa de ácido acético al 2% (v/v). Se eluyó el péptido usando 1:1 de agua/acetonitrilo (v/v) que contenía ácido acético al 2% en volumen, y se liofilizó. PM cal.: 1085,29; PM obs.: 1085,32.



Esquema 5. Ensamblaje peptídico del grupo α -amino con la cadena secundaria de carboxilo.

Se llevó a cabo la purificación peptídica usando técnicas de HPLC preparativa normalizadas. Inmediatamente tras la ciclación, se diluyó la disolución del péptido con agua que contenía TFA al 90,1% (v/v), se cargó en una columna de HPLC C18 en fase inversa, y se eluyó con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinaron y se liofilizaron. Se llevó a cabo la caracterización adicional del producto final usando HPLC analítica y análisis espectral de masas mediante procedimientos convencionales. Para los péptidos con una cadena secundaria básica, el producto final liofilizado es una sal de TFA.



Esquema 6. Ciclación y escisión que forma un anillo entre el grupo α -amino y el grupo carboxilo de la cadena secundaria.

Ejemplo 26**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 37)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que se omite la Etapa 1. PM cal.: 929,10; PM obs.: 929,39.

Ejemplo 26a**5 Sal del ácido ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂-acético (SEQ ID NO: 38)**

La sal de TFA del péptido del Ejemplo 26 se convirtió en una sal de ácido acético adsorbiendo el material en una columna C18 preparativa de tamaño adecuado equilibrada con ácido acético/H₂O al 2% (v/v). A continuación se lavó la columna con tres a cinco volúmenes de columna de una disolución acuosa de ácido acético al 2% (v/v). Se eluyó el péptido usando 1:1 de agua/acetonitrilo (v/v) que contenía ácido acético al 2% en volumen, y se liofilizó. PM cal.: 929,10; PM obs.: 929,39.

Ejemplo 27**ciclo[Gly-Tyr-Ar₂-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 39)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf). PM cal.: 1071,22; PM obs.: 1071,02.

15 Ejemplo 28**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 40)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc). PM cal.: 1099,35; PM obs.: 1099,91.

Ejemplo 29**20 ciclo[Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 41)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituyó con Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Gly en la etapa 8 no se usa, y se omite la etapa 8. PM cal.: 1014,17; PM obs.: 1014,78.

Ejemplo 30**25 ciclo[Tyr-Ar₂-nAr₂-2Nal-Gly-DGlu]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 42)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-Lys(iPr)(Boc) se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Gly en la etapa 8 no se usa, y se omite la etapa 8. PM cal.: 1014,17; PM obs.: 1014,65.

Ejemplo 31**ciclo[Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 43)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Gly en la etapa 8 no se usa, y se omite la etapa 8. PM cal.: 1000,14; PM obs.: 1000,63.

Ejemplo 32**ciclo[Gly-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 44)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo), y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf). PM cal.: 1057,19; PM obs.: 1057,35.

Ejemplo 33**ciclo[Gly-Tyr-Lys(Me₂)-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Ar₂-NH₂ (SEQ ID NO: 45)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo), y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me₂). PM cal.: 1057,23; PM obs.: 1057,86.

Ejemplo 34**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 46)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo). PM cal.: 1071,26; PM obs.: 1071,76.

5 Ejemplo 35**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Asp]-NH₂ (SEQ ID NO: 47)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo). PM cal.: 915,07; PM obs.: 915,38.

Ejemplo 36**10 ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 48)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc), y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo). PM cal.: 1085,33; PM obs.: 1085,78.

Ejemplo 37**ciclo[Gly-Tyr-Lys(Me2)-nArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 49)**

15 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me2). PM cal.: 1071,26; PM obs.: 1071,05.

Ejemplo 38**ciclo[Gly-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Cly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 50)**

20 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf). PM cal.: 1071,22; PM obs.: 1071,50.

Ejemplo 39**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 51)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo). PM cal.: 1085,29; PM obs.: 1085,91.

25 Ejemplo 40**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 52)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo). PM cal.: 929,10; PM obs.: 929,39.

Ejemplo 41**30 ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Asp]-NH₂ (SEQ ID NO: 53)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(alilo). PM cal.: 943,13; PM obs.: 943,36.

Ejemplo 42**35 ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 54)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo). PM cal.: 957,15; PM obs.: 957,50.

Ejemplo 43**40 ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 55)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-((etil-Fmoc-amino)-metil)-indol-1-il]-acetilo, y se omite la etapa 1. PM cal.: 957,15; PM obs.: 957,46.

Ejemplo 44

ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Arg-NHEt (SEQ ID NO: 56)

- 5 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-((etil-Fmoc-amino)-metil)-indol-1-il]-acetilo. PM cal.: 1113,34; PM obs.: 1113,81.

Ejemplo 44a

Sal del ácido ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Arg-NHEt acético (SEQ ID NO: 57)

- 10 La sal de TFA del péptido del Ejemplo 44 se convirtió en una sal de ácido acético adsorbiendo el material en una columna C18 preparativa de tamaño adecuado con ácido acético/H₂O al 2% (v/v). A continuación se lavó la columna con tres a cinco volúmenes de columna de una disolución acuosa de ácido acético al 2% (v/v). Se eluyó el péptido usando 1:1 de agua/acetonitrilo (c/c) que contenía ácido acético al 2% en volumen, y se liofilizó. PM cal.: 1113,34; PM obs.: 1113,81.

Ejemplo 45

- 15 ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NHEt (SEQ ID NO: 58)

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que la resina amídica Rink se sustituye por la resina AM [3-((etil-Fmoc-amino)metil-indol-1-il)-acetil, y el Fmoc-Lys(iPr)(Boc). PM cal.: 1127,41; PM obs.: 1127,35.

Ejemplo 46

ciclo[Lys(Ac)-Tyr-Lys(Me)₂-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 59)

- 20 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OtBu), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me)₂, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Boc-Lys(Fmoc). Tras el ensamblaje de la cadena, Fmoc en la cadena secundaria de la Lys N terminal se elimina con piperidina al 20% en DMF y a continuación se acetila la cadena secundaria de Lys usando 10 equivalentes de anhídrido acético/DIEA a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminan todos los grupos protectores de la
- 25 cadena secundaria y se escinde el péptido lineal del soporte sólido usando una mezcla de TFA/agua/TIS/anisol (90/5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 2 h a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la ciclación del péptido lineal bruto en disolución. El péptido lineal bruto escindido (~0,25 mmoles) se secó a vacío y se disolvió en 10 ml de DMF seco. Esta disolución del péptido se administró a la siguiente mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 h: 15 ml de diclorometano seco y 15 ml de DMF que contenía 1,0 mmoles de PyBOP y 4,0 mmoles
- 30 de DIEA. A continuación se dejó proceder la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, el residuo se cargó en una columna de HPLC C18 preparativa en fase inversa, y se aisló el péptido cíclico objetivo tal como se describe en el Ejemplo 1. PM cal.: 1184,42; PM obs.: 1184,06.

Ejemplo 47

ciclo[Dap(Ac)-Tyr-Lys(Me)₂-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 60)

- 35 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa se sustituye por Fmoc-Glu(OtBu), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la Etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Me)₂, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Boc-Dap(Fmoc). Tras el ensamblaje de la cadena, Fmoc en la cadena secundaria de la Lys N terminal se elimina con piperidina al 20% en DMF y a continuación se acetila la cadena secundaria de Lys usando 10 equivalentes de anhídrido acético/DIEA a temperatura ambiente durante una hora. Se eliminan todos los grupos
- 40 protectores de la cadena secundaria y se escinde el péptido lineal del soporte sólido usando una mezcla de TFA/agua/TIS/anisol (90/5/2,5/2,5, v/v/v/v) durante 2 h a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la ciclación del péptido lineal bruto en disolución. El péptido lineal bruto escindido (~0,25 mmoles) se secó a vacío y se disolvió en 10 ml de DMF seco. Esta disolución del péptido se administró a la siguiente mezcla de reacción mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 2 h: 15 ml de diclorometano seco y 15 ml de DMF que contenía 1,0
- 45 mmoles de PyBOP y 4,0 mmoles de DIEA. A continuación se dejó proceder la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se evaporaron los disolventes a vacío, el residuo se cargó en una columna de HPLC C18 preparativa en fase inversa, y se aisló el péptido cíclico objetivo tal como se describe en el Ejemplo 1. PM cal.: 986,15; PM obs.: 985,97.

Ejemplo 48**ciclo[Ala-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 61)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo) y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Ala. PM cal.: 943,13; PM obs.: 942,92.

5 **Ejemplo 49****ciclo[DAla-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO:62)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo) y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-DAla. PM cal.: 943,13; PM obs.: 943,44.

Ejemplo 5010 **ciclo[DAla-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 63)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-DAla. PM cal.: 943,13; Pm obs.: 943,42.

Ejemplo 51**ciclo[Ala-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 64)**

15 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Ala. PM cal.: 943,13; PM obs.: 943,48.

Ejemplo 52**ciclo[Leu-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 65)**

20 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Leu. PM cal.: 985,21; Pm obs.: 985,56.

Ejemplo 53**ciclo[Leu-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 66)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo) y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Leu. PM cal.: 985,21; PM obs.: 985,49.

25 **Ejemplo 54****ciclo[DPhe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 67)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo) y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-DPhe. PM cal.: 1019,22; PM obs.: 1019,52.

Ejemplo 5530 **ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 68)**

Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo) y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1019,22; PM obs.: 1019,53.

Ejemplo 56**ciclo[DPhe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 69)**

35 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-DPhe. PM cal.: 1019,22; PM obs.: 1019,50.

Ejemplo 57**ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 70)**

40 Preparar como en el ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1189,48; PM obs.: 1189,92.

Ejemplo 57a**Sal del ácido ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂-acético (SEQ ID NO: 71)**

- 5 La sal de TFA del péptido del Ejemplo 57 se convirtió en una sal de ácido acético adsorbiendo el material en una columna C18 preparativa de tamaño adecuado, equilibrada con ácido acético/H₂O al 2% (v/v). A continuación se lavó la columna con tres a cinco volúmenes de columna de una disolución acuosa de ácido acético al 2% (v/v). Se eluyó el péptido usando 1:1 de agua/acetonitrilo (v/v) que contenía ácido acético al 2% en volumen, y se liofilizó. PM cal.: 1189,48; PM obs.: 1189,92.

Ejemplo 58**ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 72)**

- 10 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1175,41; PM obs.: 1175,81.

Ejemplo 59**ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-NH₂ (SEQ ID NO: 73)**

- 15 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que se omite la etapa 1, y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1019,22; PM obs.: 1019,56.

Ejemplo 60**ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 74)**

- 20 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1217,53; PM obs.: 1217,97.

Ejemplo 60a**Sal del ácido ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂-acético (SEQ ID NO: 75)**

- 25 La sal de TFA del péptido del Ejemplo 60 se convirtió en una sal del ácido acético adsorbiendo el material en una columna C18 preparativa de tamaño adecuado, equilibrada con ácido acético/H₂O al 2% (v/v). A continuación se lavó la columna con tres a cinco volúmenes de columna de una disolución acuosa de ácido acético al 2% (v/v). Se eluyó el péptido usando 1:1 de agua/acetonitrilo (v/v) que contenía ácido acético al 2% en volumen, y se liofilizó. PM cal.: 1217,53; PM obs.: 1217,97.

Ejemplo 61**ciclo[DAla-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 76)**

- 30 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Dala. PM cal.: 971,18; PM obs.: 971,49.

Ejemplo 62**ciclo[2Nal-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 77)**

- 35 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-2Nal. PM cal.: 1097,34; PM obs.: 1097,53.

Ejemplo 63**ciclo[DPhe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 78)**

- 40 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-DPhe. PM cal.: 1047,28; PM obs.: 1047,51.

Ejemplo 64**ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Glu]-NH₂ (SEQ ID NO: 79)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de amida de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, se omite la etapa 1, Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1047,28; PM obs.: 1047,57.

Ejemplo 65**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Gly-2Nal-NH₂ (SEQ ID NO: 80)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-2Nal, y se añade una etapa entre las etapas 1 y 2 usando Fmoc-Gly. PM cal.: 1183,39; PM obs.: 1183,26.

Ejemplo 66**ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-Gly-β-Ala-D2Nal-NH₂ (SEQ ID NO: 81)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-2Nal, se añade una etapa entre las etapas 1 y 2 usando Fmoc-β-Ala, y Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo). PM cal.: 1197,40; PM obs.: 1196,70.

Ejemplo 67**ciclo[β-Ala-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 82)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-β-Ala. PM cal.: 1085,25; PM obs.: 1085,05.

Ejemplo 68**ciclo[β-Ala-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 83)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-β-Ala. PM cal.: 1071,22; PM obs.: 1071,15.

Ejemplo 69**ciclo[5-aminovaleril-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 84)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-5 aminovalérico. PM cal.: 1113,30; PM obs.: 1113,40.

Ejemplo 70**ciclo[5-aminovaleril-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 85)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-5 aminovalérico. PM cal.: 1099,27; PM obs.: 1100,25.

Ejemplo 71**ciclo[(4-AMPA)-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Asp]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 86)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Asp(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-4-aminometil fenilacético (4-AMPA). PM cal.: 1147,32; PM obs.: 1148,20.

Ejemplo 72**ciclo[(4-AMPA)-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 87)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo),

Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-4-aminometil fenilacético (4-AMPA). PM cal.: 1161,34; PM obs.: 1161,99.

Ejemplo 73

ciclo[(4-AMPA)-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-DArg-NH₂ (SEQ ID NO: 88)

- 5 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-DArg(Pbf), Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-4-aminometil fenilacético (4-AMPA). PM cal.: 1161,34; PM obs.: 1161,83.

Ejemplo 74

- 10 **ciclo[(4-AMB)-Tyr-Arg-DArg-2Nal-Gly-Glu]-Arg-NH₂ (SEQ ID NO: 89)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-DGlu(OAlilo) en la etapa 2 se sustituye por Fmoc-Glu(OAlilo), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Arg(Pbf), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por ácido Fmoc-4-aminometil benzoico (4-AMB). PM cal.: 1147,32; PM obs.: 1147,66.

Ejemplo 75

- 15 **ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-Gly-2Nal-NH₂ (SEQ ID NO: 90)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la etapa 1 se sustituye por tres acoplamientos residuales secuenciales: en primer lugar Fmoc-2Nal, a continuación Fmoc-Gly, y a continuación Fmoc-Lys(iPr)(Boc). PM cal.: 1353,69; PM obs.: 1354,03.

Ejemplo 76

- 20 **ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-Gly-2Nal-NH₂ (SEQ ID NO: 91)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la etapa 1 se sustituye por tres acoplamientos residuales secuenciales: en primer lugar Fmoc-2Nal, a continuación Fmoc-Gly, y a continuación Fmoc-Lys(iPr)(Boc). Adicionalmente, Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1443,82; PM obs.: 1444,13.

Ejemplo 77

- 25 **ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Gly-DPhe-NH₂ (SEQ ID NO: 92)**

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la etapa 1 se sustituye por dos acoplamientos residuales secuenciales: en primer lugar Fmoc-DPhe, a continuación Fmoc-Gly. PM cal.: 1133,36; PM obs.: 1133,73.

Ejemplo 78

ciclo[Gly-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-DPhe-NH₂ (SEQ ID NO: 93)

- 30 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la etapa 1 se sustituye por dos acoplamientos residuales secuenciales: en primer lugar Fmoc-DPhe, a continuación Fmoc-Lys(iPr)(Boc). PM cal.: 1246,58; PM obs.: 1246,88.

Ejemplo 79

ciclo[Lys-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 94)

- 35 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Lys(Boc). PM cal.: 1170,50; PM obs.: 1169,80.

Ejemplo 80

ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 95)

- 40 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(iPr)(Boc), Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituye por Fmoc-Lys(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1147,40; PM obs.: 1146,70.

Ejemplo 81

ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 96)

Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Lys(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1147,40; PM obs.: 1146,70.

Ejemplo 82

ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Orn-NH₂ (SEQ ID NO: 97)

- 5 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 se sustituye por Fmoc-Orn(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1133,40; PM obs.: 1132,70.

Ejemplo 83

ciclo[Phe-Tyr-Lys-DArg-2Nal-Gly-nGlu]-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 98)

- 10 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituyen cada uno con Fmoc-Lys(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1105,37; PM obs.: 1105,40.

Ejemplo 84

ciclo[Phe-Tyr-Lys-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys-NHEt (SEQ ID NO: 99)

- 15 Preparar como en el Ejemplo 25, excepto que la resina de Rink se sustituye por resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo, Fmoc-Arg(Pbf) en la etapa 1 y Fmoc-Lys(iPr)(Boc) en la etapa 6 se sustituyen cada uno con Fmoc-Lys(Boc), y Fmoc-Gly en la etapa 8 se sustituye por Fmoc-Phe. PM cal.: 1133,36; PM obs.: 1133,82.

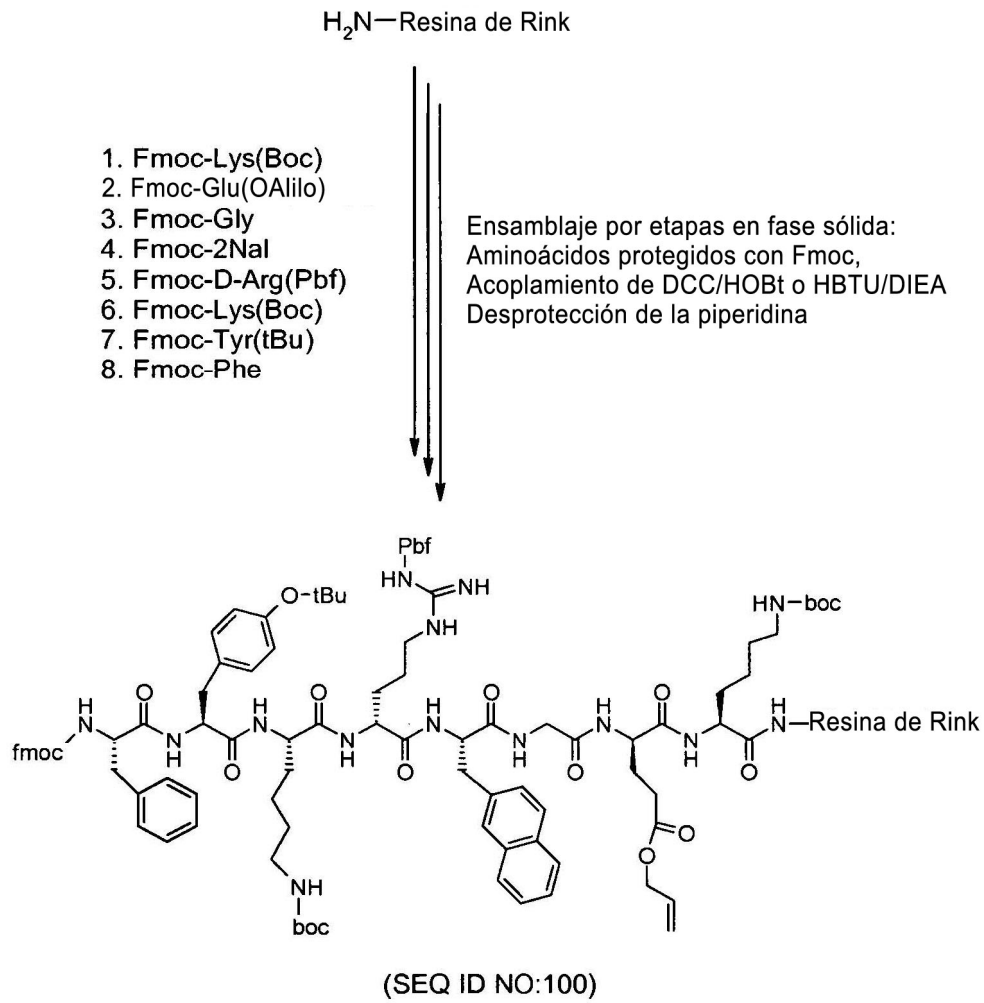
Ejemplo 85

Síntesis alternativa I de ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 70)

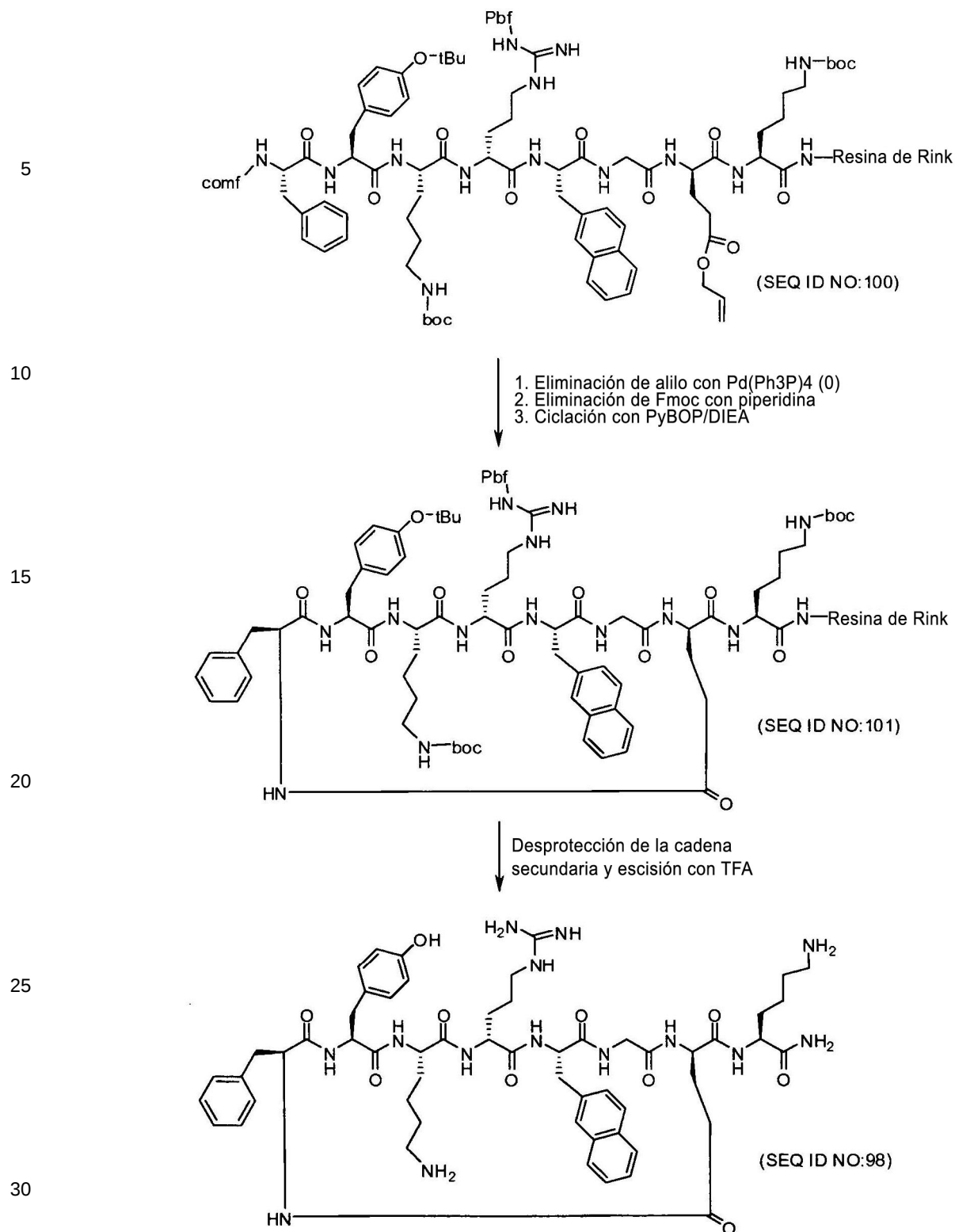
- 20 El Ejemplo 57 da a conocer la síntesis de SEQ ID NO: 70 mediante la química de la síntesis peptídica en fase sólida de Fmoc empleando el bloque de construcción Fmoc-Lys(iPr)Boc comercialmente disponible, que es caro y difícil de obtener en gran cantidad. El procedimiento descrito en este ejemplo permite la síntesis de SEQ ID NO: 70 usando Fmoc-Lys(Boc) menos caro, la ciclación en disolución, y la alquilación de la lisina mediante aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio, que proporciona una ruta más económica para este producto final. Ventajas adicionales son que los medios de reacción (ácido acético, acetona, y metanol son relativamente baratos, las condiciones de reacción se controlan fácilmente, la relación de los disolventes puede variar significativamente sin afectar la reacción de alquilación, y el rendimiento de la recuperación es del 90% o mayor.

- 30 La secuencia Phe-Tyr(tBu)-Lys(Boc)-DArg(Pbf)-2Nal-Gly-DGlu(Oalil)-Lys(Boc) (SEQ ID NO: 100) se ensambla sobre la resina de Amida Rink mediante la química de Fmoc normalizada utilizando el Sintetizador Peptídico ABI 431 tal como se ha señalado en el esquema 7. Se lleva a cabo el ensamblaje automatizado usando el protocolo químico de DCC/HOBt de Applied Biosystems o el protocolo químico de FastMoc (HBTU/DIEA) siguiendo las directrices del proveedor (PE Applied Biosystems Inc., Foster City, CA). El esquema del grupo protector de la cadena secundaria es Lys(Boc), DGlu(OAlil), DArg(Pbf), Tyr(tBu). El ensamblaje de la cadena por etapas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se lleva a cabo en 8 etapas. En la etapa 1, cuatro equivalentes del aminoácido protegido con Fmoc-Lys(Boc) se activan con DCC/HOBt (o HBTU/DIEA para la química de FastMoc) en NMP, y se acoplan a la resina de amida de Rink desprotegida. En la etapa 2, cuatro equivalentes de Fmoc-DGlu(OAlil) se activan y se acoplan a la resina peptídica desprotegida de la etapa 1. Estas etapas se repiten apropiadamente hasta la etapa 8, el acoplamiento de Fmoc-Phe.

- 40 El grupo protector de la cadena secundaria del éster de alilo se elimina con 0,1 equivalentes de Pd(Ph₃P)₄ en presencia de 24 equivalentes de fenilsilano en diclorometano (Esquema 8). Este procedimiento se repite una vez para la desprotección completa de la cadena secundaria. A continuación se elimina Fmoc en el extremo terminal usando piperidina al 20% en DMF. El resto de ácido carboxílico desprotegido de DGlu se activa con PyBOP/DIEA y se cicla en el grupo α-amino de Phe en la resina. El péptido ciclado se desprotege y se escinde simultáneamente de la resina usando un grupo de secuestrantes de TFA/H₂O/TIS/EDT (95/2/1/2, v/v/v/v) o TFA/H₂O/TIS/anisol (92/2/4/2, v/v/v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se evaporan los disolventes a vacío, y se precipita el péptido tres veces con dietil éter frío para eliminar los secuestrantes.



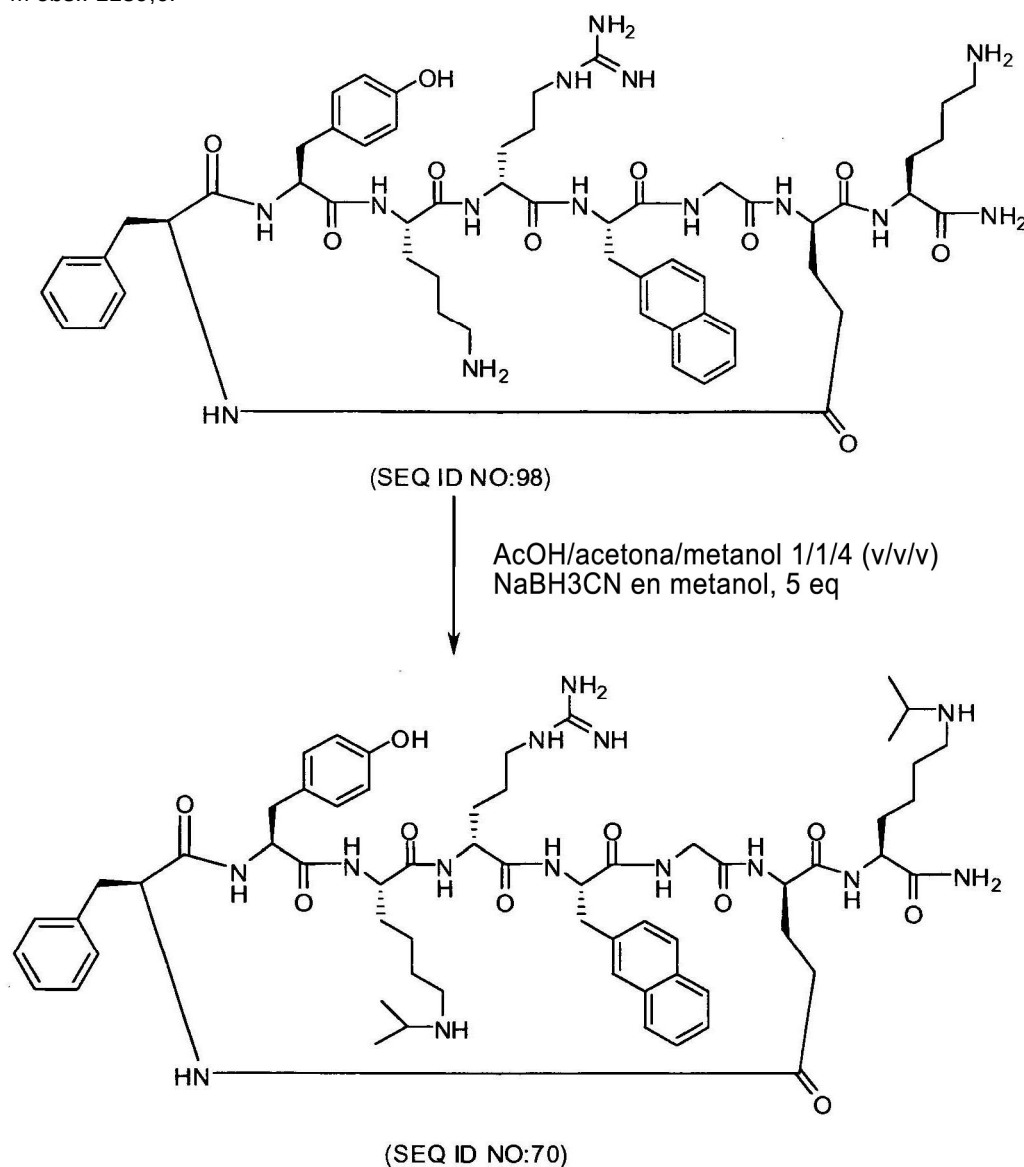
Esquema 7. Ensamblaje de la cadena peptídica en fase sólida



Esquema 8. Preparación del péptido precursor cíclico.

La purificación del péptido precursor cíclico se lleva a cabo usando técnicas de HPLC preparativa normalizadas. El producto bruto de la escisión se disuelve con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinan y se liofilizan. La caracterización adicional del precursor cíclico peptídico intermedio se lleva a cabo usando HPLC analítica y análisis espectral de masas mediante técnicas convencionales.

A continuación se alquila el precursor cíclico peptídico liofilizado en una disolución de ácido acético/acetona/metanol (1:1:4, v/v/v) mediante aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio (Esquema 9). La concentración peptídica es aproximadamente de 10 mg/ml, y puede variar significativamente sin afectar los resultados. Se usan de tres a cinco equivalentes de reactivo de cianoborohidruro de sodio reductor, y la reacción se completa normalmente en 2 h a temperatura ambiente. El rendimiento de la recuperación es del 90% o mayor. Por ejemplo, 20 mg del precursor cíclico peptídico se disuelven en 2 ml de metanol, al cual se añaden 0,5 ml de ácido acético y 0,5 ml de acetona, bien mezclados, y a continuación 5,6 mg de cianoborohidruro de sodio (2,5 equivalentes en metanol) se añaden con agitación. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras de los cual se añaden otros 5,6 mg de cianoborohidruro de sodio. La reacción se controla mediante HPLC y análisis espectral de masas. Después que la reacción finaliza, la desalación de la mezcla de reacción y la liofilización da como resultado 18,9 mg de producto final (SEQ ID NO:70) con una pureza del 97,5%. PM cal.: 1189,48; PM obs.: 1189,6.



Esquema 9. Aminación reductora que convierte Lys en Lys(iPr)

Se puede preparar también el compuesto del Ejemplo 60 (SEQ ID NO: 74) de una manera análoga, con modificaciones apropiadas basadas en sus aminoácidos constituyentes, usando resina AM de [3-({etil-Fmoc-amino}-metil)-indol-1-il]-acetilo. En primer lugar, se prepara el péptido precursor (SEQ ID NO: 99) tal como se describe en el Ejemplo 84, y a continuación se lleva a cabo la aminación reductora como se muestra en el Esquema 9. Esto da como resultado un péptido de etil amida C terminal con una pureza del 99,16%. PM cal.:1217,53; PM obs.: 1217,84.

Ejemplo 86**Síntesis alternativa II de ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂ (SEQ ID NO: 70)**

El Ejemplo 85 da a conocer una síntesis económica de SEQ ID NO: 70 mediante la química de la síntesis peptídica en fase sólida de Fmoc, que emplea Fmoc-Lys(Boc) relativamente barato y la alquilación de la lisina mediante aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio en disolventes relativamente baratos (ácido acético, acetona, y metanol). Sin embargo, este procedimiento implica el uso de un catalizador metálico pesado de paladio para la eliminación del grupo protector de la cadena secundaria del éster de alilo. El paladio es muy tóxico, y el control de calidad para asegurar la completa eliminación de este elemento es complicado y difícil. El procedimiento de la síntesis peptídica en fase sólida de Boc con la ciclación de la resina descrito en este ejemplo permite la producción de SEQ ID NO: 70 usando Boc-Lys(2-Cl-Z) relativamente barato sin necesidad de un catalizador de paladio tóxico y caro, lo que proporciona una ruta menos tóxica, fácilmente sobreescalable e incluso más económica hasta un producto final que requiere un procedimiento de control de calidad más sencillo.

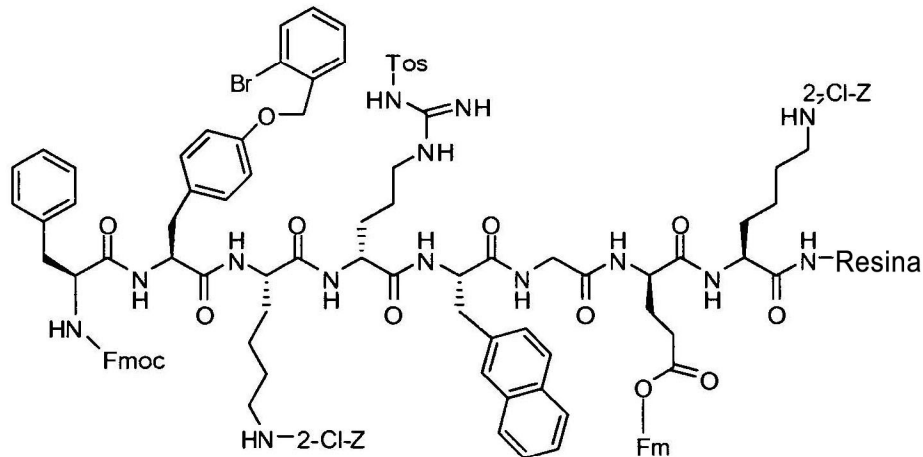
La secuencia Fmoc-Phe-Tyr(2-Br-Z)-Lys(2-Cl-Z)-DArg(Tos)-2Nal-GlyDGlu(OFm)-Lys(2-Cl-Z) (SEQ ID NO: 102) se ensambla manualmente en resina MBHA (4-metil-benzhidril-amina) (Nº de Cat. D-2095, BaChem California Inc., Torrance, CA) usando la química de Boc de síntesis peptídica en fase sólida establecida (Schnölzer y col. (1992) Int. J. Pept. Protein Res. 40: 180-193) tal como se reseña en el Esquema 10. El ensamblaje de la cadena se lleva a cabo usando el procedimiento de neutralización de HBTU/activación de DIEA de *in situ* tal como se describe en esta referencia. El esquema del grupo protector de la cadena secundaria es: Lys(2-Cl-Z), DGlu (OFm), DArg(Tos), and Tyr(2-Br-Z). El grupo alfa-amino de todos los bloques de construcción de aminoácidos se protege con terc-butoxicarbonilo (Boc) excepto el resto Phe N terminal, que se protege con Fmoc para la eficacia de la síntesis. El ensamblaje de la cadena por etapas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se lleva a cabo en 8 etapas. En la etapa 1, cinco equivalentes del aminoácido protegido con Boc-Lys(2-Cl-Z) se activan con HBTU/DIEA en DMF, y se acoplan a la resina MBHA. En la etapa 2, cinco equivalentes de Boc-DGlu(OFm) se activan y se acoplan a la resina peptídica desprotegida de la etapa 1 usando TFA puro. Estas etapas se repiten apropiadamente hasta la etapa 8, el acoplamiento de Fmoc-Phe.

El grupo protector de la cadena secundaria de Fm de DGlu, junto con el Fmoc en el extremo N terminal, se retira usando piperidina al 20% en DMF. El resto de ácido carboxílico desprotegido de DGlu se activa con PyBOP/DIEA, HCTU/DIEA, u otros reactivos de activación apropiados, y se cicla con el grupo α -amino de Phe en la resina. El péptido cíclico se desprotege y escinde simultáneamente de la resina usando HF con *m*-cresol o *p*-cresol al 5% como secuestrante durante 1 hora a 0°C. A continuación se evaporan los disolventes y el péptido bruto se precipita y se lava tres veces con dietil éter frío.

H₂N-Resina MBHA

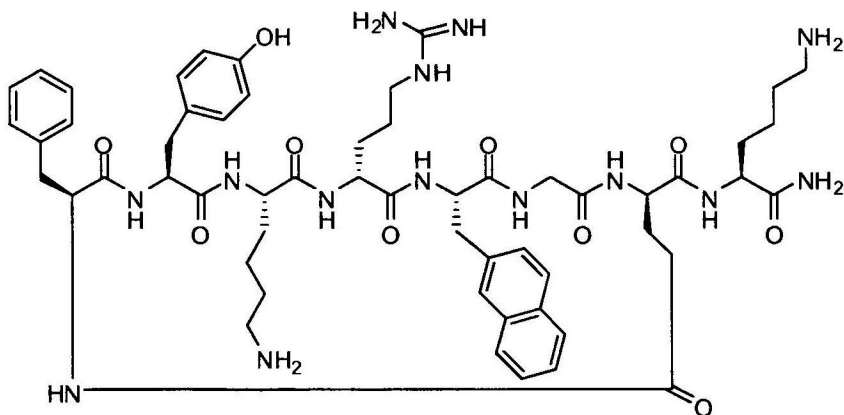
1. Boc-Lys(2-Cl-Z)
2. Boc-D-Glu(OFm)
3. Boc-Gly
4. Boc-2Nal
5. Boc-D-Arg(Tos)
6. Boc-Lys(2-Cl-Z)
7. Boc-Tyr(2-Br-Z)
8. Fmoc-Phe

Ensamblaje por etapas en fase sólida:
 Aminoácidos protegidos con Fmoc,
 Acoplamiento de DCC/HOBt o HBTU/DIEA
 Desprotección de la piperidina



(SEQ ID NO:102)

- a. piperidina (20%) en DMF
- b. ciclación, PyBOP/DIEA
- c. escisión de HF, 0°C, 1h



(SEQ ID NO:98)

Esquema 10. Ensamblaje de la cadena peptídica usando la química de Boc en fase sólida.

La purificación del péptido precursor cíclico (SEQ ID NO: 98 tal como se muestra en el Esquema 10) se lleva a cabo usando técnicas de HPLC preparativa normalizadas. El producto de la escisión bruto se disuelve en una cantidad mínima de DMSO, se carga en una columna de HPLC C18 en fase inversa, y se eluye con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinan y se liofilizan. Se lleva a cabo la caracterización del precursor cíclico peptídico intermedio usando HPLC analítica y análisis espectral de masas mediante técnicas convencionales. Para la SEQ ID NO: 98, PM cal.: 1105,29; PM obs.: 1105,4.

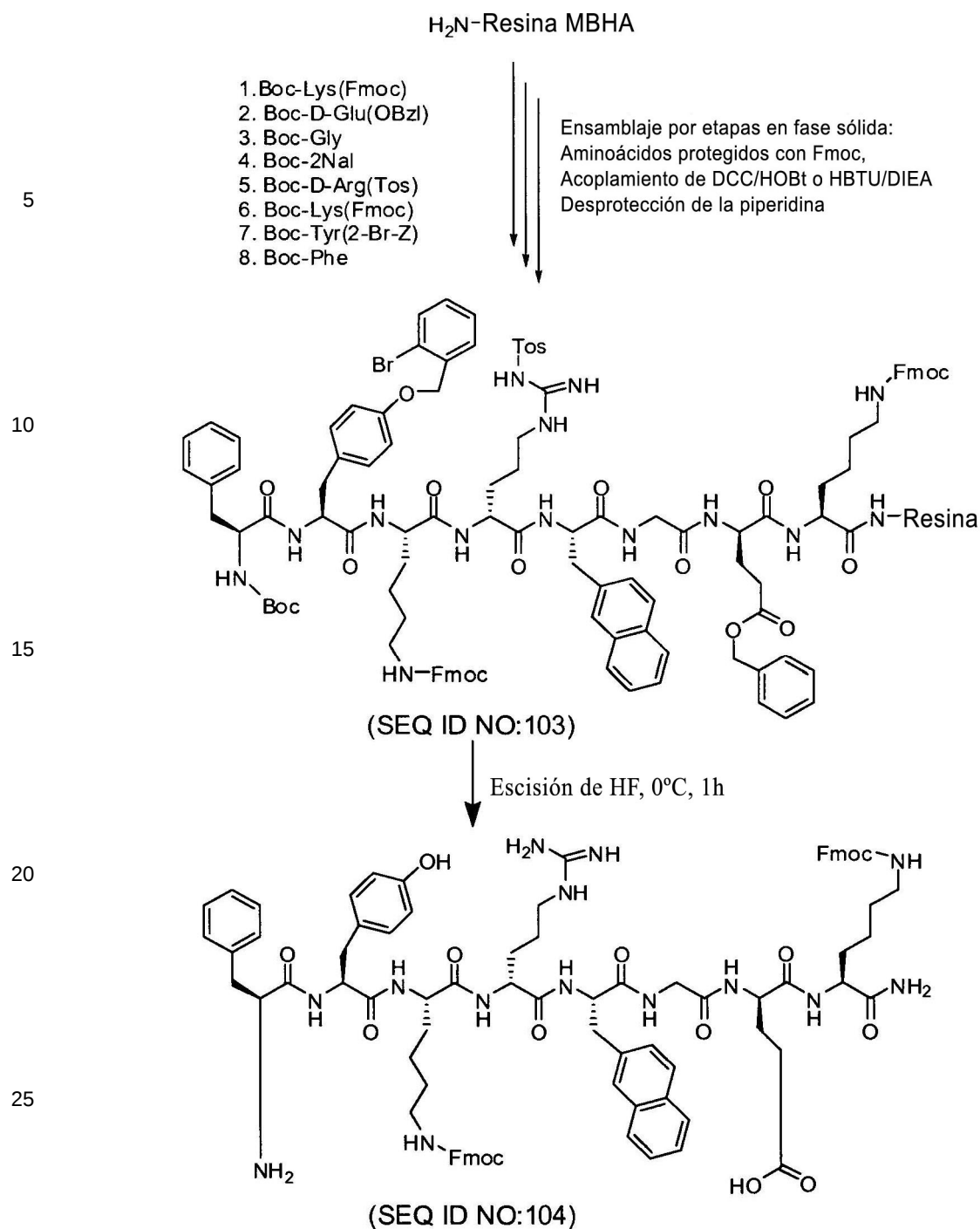
A continuación se alquila el precursor cíclico peptídico liofilizado (SEQ ID NO: 98) en una disolución de ácido acético/acetona/metanol (1:1:4, v/v/v) mediante aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio tal como en el Esquema 9. La concentración de péptido es aproximadamente de 10 mg/ml, y puede variar significativamente sin afectar los resultados. Se usan cinco equivalentes de reactivo reductor de cianoborohidruro de sodio, y la reacción se completa normalmente en 2 h a temperatura ambiente. El rendimiento de la recuperación es del 90% o mayor. Por ejemplo, se disuelven 6,6 mg del precursor cíclico peptídico en 0,8 ml de metanol, al cual se añaden 0,2 ml de ácido acético y 0,2 ml de acetona, bien mezclados, y a continuación, se añaden 1,9 mg de cianoborohidruro de sodio (2,5 equivalentes en metanol) con agitación en dos porciones iguales. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual se añaden otros 1,9 mg de cianoborohidruro de sodio. Se controla la reacción mediante HPLC y análisis espectral de masas. Después que finaliza la reacción, la desalación de la mezcla de reacción y la liofilización dan como resultado el producto final (SEQ ID NO: 70) con una pureza del 96,5%. PM cal.: 1189,45; PM obs.: 1189,6.

Ejemplo 87

Síntesis alternativa III de ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu-Lys(iPr)-NH₂] (SEQ ID NO: 70)

Se puede preparar también el compuesto del Ejemplo 57 (SEQ ID NO: 70) sin el uso de un catalizador de paladio mediante ciclación en disolución, facilitando el escalado, como sigue.

La secuencia Boc-Phe-Tyr(2-Br-Z)-Lys(Fmoc)-DArg(Tos)-2Nal-GlyDGlu(OBzl)-Lys(Fmoc) (SEQ ID NO: 103) se ensambla manualmente en resina MBHA usando la química de Boc de síntesis peptídica en fase sólida (Schnölzer y col. (1992) Int. J. Pept. Protein Res. 40:180-193) tal como se reseña en el Esquema 11. El ensamblaje de la cadena se lleva a cabo usando el procedimiento de neutralización de HBTU/activación de DIEA que se describe en Schnölzer y col. El esquema del grupo protector de la cadena secundaria es: Lys(Fmoc), DGlu(OBzl), DArg(Tos), Tyr(2-Br-Z). El grupo alfa-amino de todos los bloques de construcción de aminoácidos se protege con terc-butoxicarbonilo (Boc). El ensamblaje de la cadena por etapas se inicia desde el extremo en C del péptido lineal y se lleva a cabo en 8 etapas tal como se muestra en el esquema 11. En la etapa 1, cinco equivalentes del aminoácido protegido con Boc-Lys(2-CI-Z) se activan con HBTU (4 eq) /DIEA (10 eq) en DMF, y se acoplan a la resina MBHA. En la etapa 2, cinco equivalentes de Boc-DGlu(OBzl) se activan y se acoplan a la resina peptídica desprotegida de la etapa 1 usando TFA puro. Estas etapas se repiten apropiadamente hasta la etapa 8, el acoplamiento de Boc-Phe. El grupo protector Boc se elimina con TFA puro, se neutraliza la resina con DIEA, y se lava con DMF y metanol y se seca en aire antes de la escisión de HF. El péptido lineal se desprotege y escinde simultáneamente de la resina usando HF con m-cresol o p-cresol al 5% como secuestrante durante 1 hora a 0°C. A continuación se evaporan los disolventes y se precipita el péptido bruto y se lava tres veces con dietil éter frío.



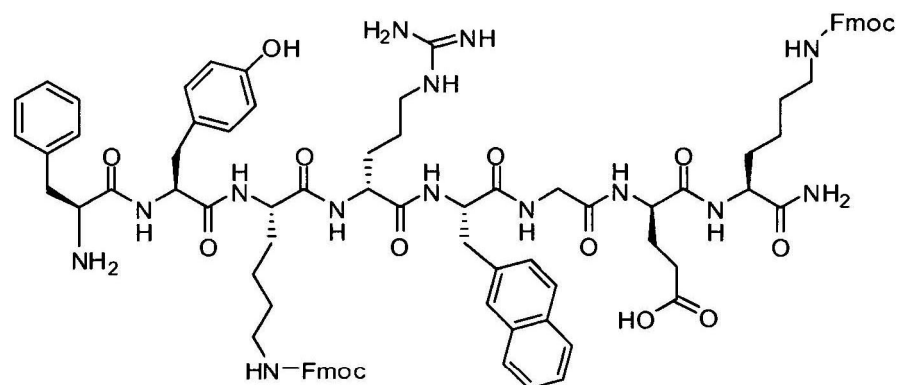
Esquema 11. Ensamblaje de la cadena usando la química de Boc.

La purificación del péptido precursor lineal (SEQ ID NO: 104) se lleva a cabo usando técnicas de HPLC preparativa normalizadas. El producto de escisión bruto se disuelve en una cantidad mínima de DMSO, se carga en una columna de HPLC C18 en fase inversa, y se eluye con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinan y se liofilizan. Se lleva a cabo la caracterización adicional del precursor cíclico peptídico intermedio usando HPLC analítica y análisis espectral de masas mediante técnicas convencionales. Para la SEQ ID NO: 104, PM cal.: 1567,78; PM obs.: 1567,6.

La ciclación del péptido lineal precursor liofilizado (SEQ ID NO: 104) se lleva a cabo en disolución (Esquema 12). El péptido lineal se disuelve en una pequeña cantidad de DMF seco (~ 10 mg/ml). Esta disolución peptídica se administra lentamente mediante una bomba de jeringa a la mezcla de reacción de PyBOP (2 eq, u otros reactivos de activación apropiados, tales como HCTU, BOP, HBTU, etc.) y DIEA (10 eq) en DMF seco con agitación

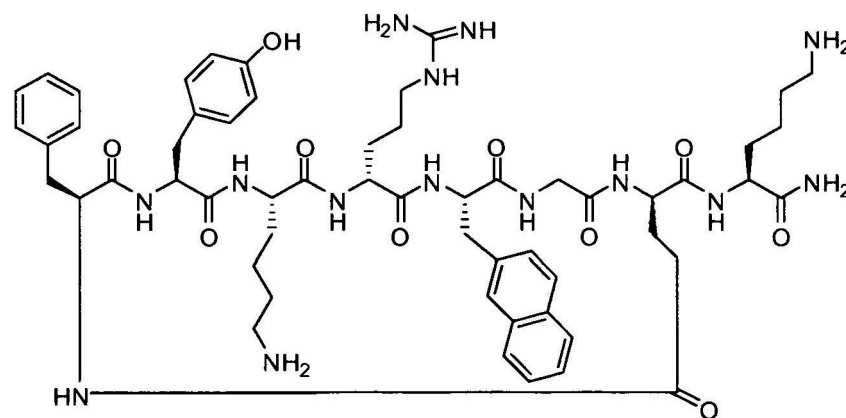
magnética. A continuación se deja proceder la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se añade piperidina pura a la mezcla de reacción hasta una concentración final del 25% (v/v). La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante otros 20 min para eliminar completamente la protección de Fmoc. Se evaporan los disolventes a vacío y se carga el residuo en una columna de HPLC C18 preparativa en fase inversa, y se eluye con un gradiente acuoso de ácido trifluoroacético/acetonitrilo al 0,1% (v/v) vigilando a la vez a 214 nm. Las fracciones apropiadas se combinan y se liofilizan, y dan como resultado el péptido precursor cíclico (SEQ ID NO: 98). La caracterización adicional del precursor cíclico peptídico inmediato se lleva a cabo usando HPLC analítica y análisis espectral de masas mediante técnicas convencionales. Para la SEQ ID NO: 98, PM cal.: 1105,29; PM obs.: 1105,4.

La alquilación del péptido cíclico SEQ ID NO: 98 se lleva a cabo en una disolución de ácido acético/acetona/metanol (1:1:4, v/v/v) mediante la aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio como en el Esquema 9 para generar el producto final (SEQ ID NO: 70). PM cal.: 1189,45; PM obs.: 1189,6.



(SEQ ID NO: 104)

1. ciclación, PYBOP/DIEA/DMF
2. Eliminación de Fmoc: piperidina (20%) en DMF



(SEQ ID NO: 98)

Esquema 12. Ciclación y eliminación de Fmoc

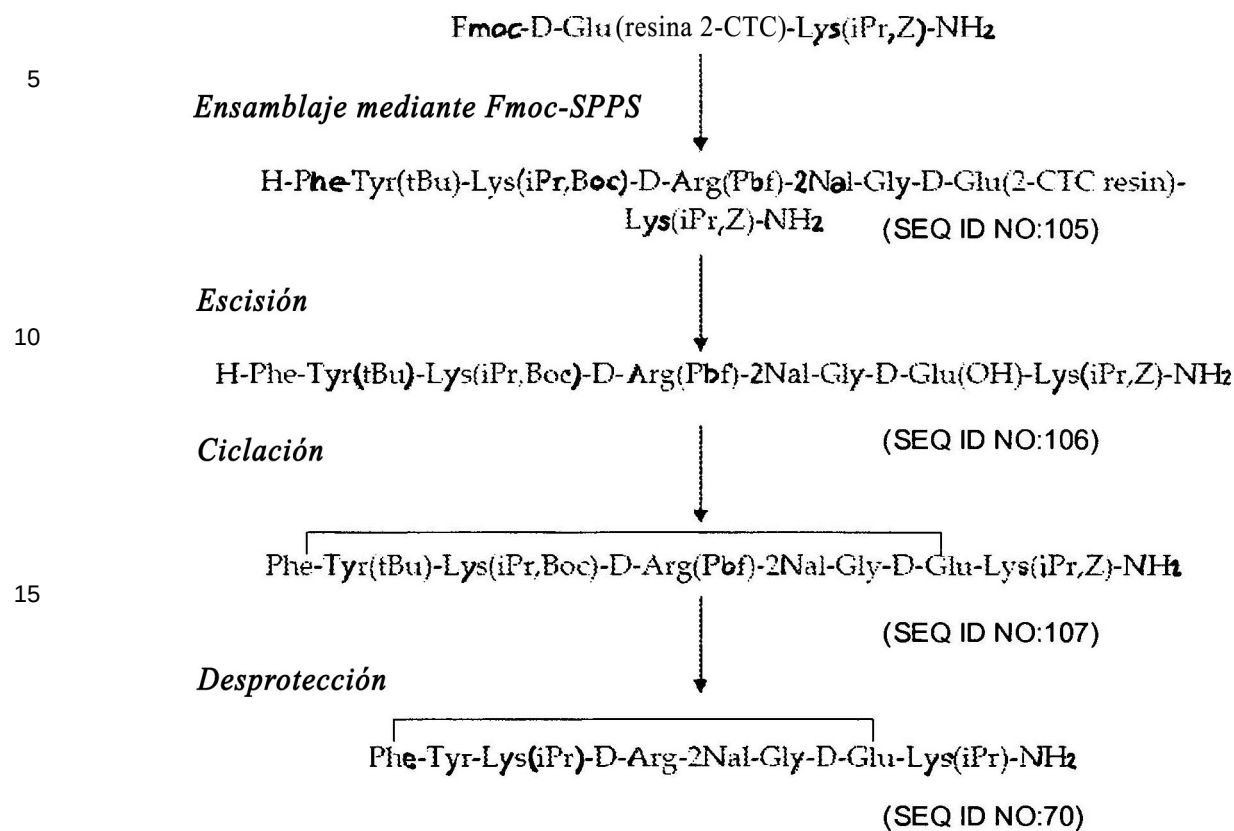
Ejemplo 88

Síntesis alternativa IV de ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr)-NH₂, (SEQ ID NO: 70)

Se puede preparar también el compuesto del Ejemplo 57 (SEQ ID NO: 70) sin el uso de un catalizador de paladio, mediante el procedimiento sintético resumido en el siguiente Esquema 13.

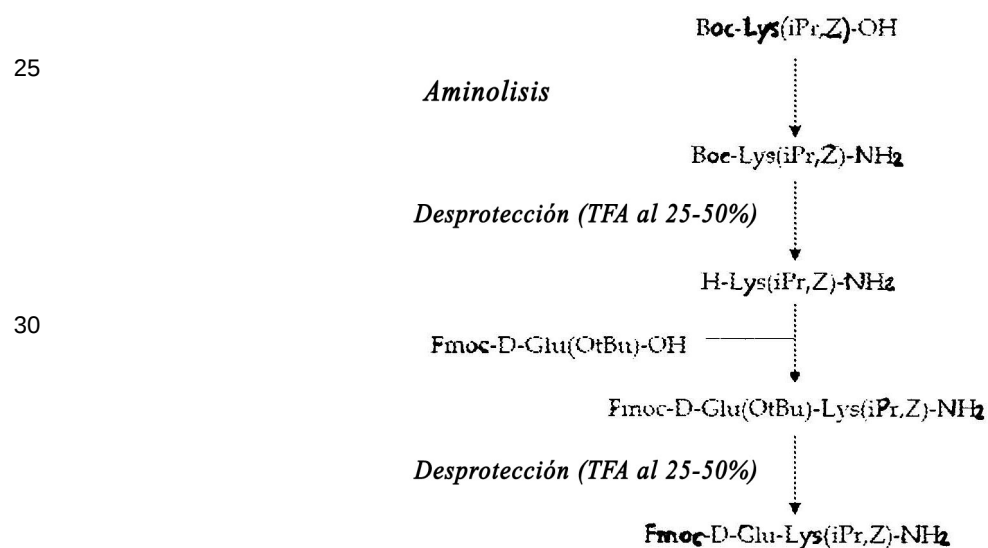
Se prepara en primer lugar el dipéptido Fmoc-DGlu-Lys(iPr,Z)-NH₂ en disolución con una cadena secundaria de ácido glutámico expuesto. El dipéptido se une a un hiperácido lábil a CTC (resina PS de 2-clorotritilcloruro, resina DVB al 1% (malla de 100-200) (Senn Chemicals USA Inc., San Diego, CA; número de catálogo 40207), y se sintetiza a continuación el producto peptídico final en esta resina mediante la síntesis de Fmoc normalizada tal como se describe anteriormente). La eliminación selectiva del péptido de la resina CTC permite únicamente

reaccionar a la cadena secundaria del ácido Dglutámico con el término N del péptido en disolución y generar el producto del péptido cíclico. Posteriormente, las cadenas secundarias restantes se escinden con TFA al 95% u otro ácido fuerte



Esquema 13. Esquema sintético global de Fmoc-DGlu-Lys(iPr,Z)-NH₂

Se prepara en primer lugar el dipéptido Fmoc-DGlu-Lys(iPr,Z)-NH₂ como se muestra a continuación (Esquema 14):



Esquema 14. Preparación de Fmoc-DGlu-Lys(iPr,Z)-NH₂

Se hace reaccionar Boc-Lys(iPr,Z)-OH con NMM e IBCF en THF. Tras la adición de NH_4OH , se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor y se captura el producto en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava extensamente con NaHCO_3 al 5% y a continuación con HCl 0,1 N, y a continuación se seca con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se elimina mediante filtración y se elimina el acetato de etilo mediante evaporación a presión reducida. El Boc-Lys(iPr,Z)- NH_2 se disuelve en DCM, y se añade TFA. Una vez que la reacción ha procedido hasta la finalización, se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor. A continuación se disuelve H-Lys(iPr,Z)- NH_2 en DMF. Se ajusta el pH a 8 con DIEA. En un recipiente separado, Fmoc-DGlu(OtBu)-OH, HBTU, y HOBt se disuelven en DMF; se añade DIEA para ajustar el pH a 8. Se mezclan las dos disoluciones, y se controla la reacción mediante HPLC en fase inversa con una columna C18. Se controla y se ajusta el pH, cuando es necesario, con DIEA. Se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor, y se disuelve el producto en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava extensamente con NaHCO_3 al 5% y a continuación con HCl 0,1 N, y a continuación se seca con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se elimina mediante filtración y el acetato de etilo se elimina mediante evaporación a presión reducida. Se continúa la evaporación en rotavapor hasta que se forma un residuo seco. El Fmoc-DGlu(OtBu)-Lys(iPr,Z)- NH_2 resultante se disuelve en DCM, y se añade TFA. Una vez que la reacción ha procedido hasta la finalización, se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor. Se obtiene el producto sólido mediante trituración con dietil éter. Después, se lava el precipitado con éter, el producto se seca en un horno a vacío.

La síntesis peptídica en fase sólida del producto final se lleva a cabo como sigue. Fmoc-DGlu(OtBu)-Lys(iPr,Z)- NH_2 se disuelve en DCM y se hace reaccionar con resina CTC en presencia de DIEA en un recipiente de reacción. Después de 3 h, la resina peptídica se lava exenta de reactivos con DCM y se añade Z-OSu. Se controla el pH y se ajusta a pH 8-9 añadiendo DIEA si es necesario. Después de 8 h, la resina peptídica se lava exenta de reactivos con DCM, se transfiere a un contenedor de polipropileno, y se seca en un horno a vacío.

La resina peptídica protegida se ensambla usando la química de Fmoc como sigue. El ciclo de acoplamiento usado es: 1) Desbloqueo: tratamiento con piperidina al 25% en DMF; 2) Ciclos de lavado con DMF, IPA y de nuevo DMF; 3) Prueba de la ninhidrina (cualitativa; si es positiva, se procede a la Etapa 4) de acoplamiento; 4) Acoplamiento con 2 equivalentes de Fmoc-aminoácido en presencia de HOBt/DIC en DMF; 5) Ciclos de lavado con DMF; 6) Prueba de la ninhidrina (cualitativa: si es negativa, se procede al siguiente ciclo de bloqueo/desbloqueo; si es positiva, se procede a una Etapa 7 de reacoplamiento, si es ligeramente positiva, se procede a la Etapa 10) de acetilación; 7) Reacoplamiento (si se requiere), con 1 equivalente de Fmoc-aminoácido en presencia de HOBt, HBTU/DIEA en DMF; 8) Ciclos de lavado con DMF; 9) Prueba de la ninhidrina (cualitativa: si es negativa, se procede al siguiente ciclo de desbloqueo/acoplamiento; si es positiva, se procede a la Etapa 10) de acetilación; 10) Acetilación (si se requiere) con anhídrido acético al 2% en DIEA al 4% en DMF; 11) Ciclos de lavado (con DMF, IPA, y de nuevo DMF); 12) Prueba de la ninhidrina (cualitativa: si es positiva, se procede al siguiente ciclo de desbloqueo/acoplamiento). Tras el ciclo final de acoplamiento, la resina peptídica (SEQ ID NO: 105) se lava con éter y se seca a vacío.

La resina peptídica protegida se lava con DCM. La escisión del péptido lineal protegido completamente de la resina se lleva a cabo con TFA al 2% en DCM seguido por filtración. Se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor, y el péptido lineal completamente protegido (SEQ ID NO: 106) se precipita mediante trituración con éter. El péptido lineal completamente protegido se transfiere a un contenedor de polipropileno y se seca en un horno a vacío.

El péptido lineal completamente protegido se cicla en presencia de PyBOP, HOBt, y DIEA en DMF. El pH se mantiene entre pH 7-8 mediante la adición de DIEA, si es necesario. Después que ha procedido la reacción hasta la finalización, se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor, y se captura el producto en acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava extensamente con NaHCO_3 al 5% y a continuación con HCl 0,1 N y disolución saturada de NaCl. A continuación se seca con sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se elimina mediante filtración y se elimina el acetato de etilo mediante evaporación en rotavapor a presión reducida. El péptido cíclico protegido (SEQ ID NO: 107) se precipita mediante trituración con éter y se seca en un horno a vacío.

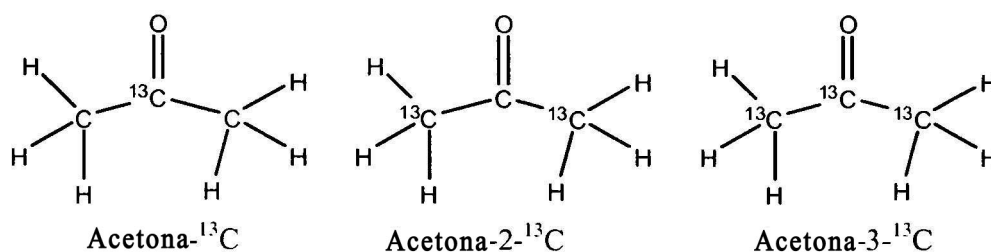
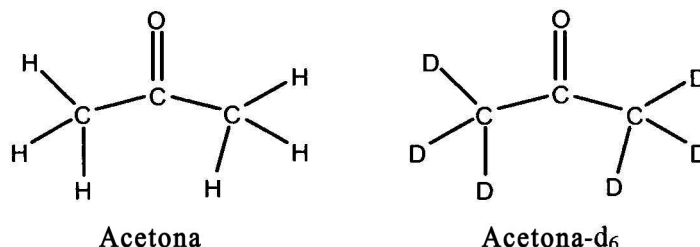
Se lleva a cabo la desprotección en TFA:H₂O:TIS. Cuando finaliza la reacción, se eliminan los disolventes mediante evaporación en rotavapor y se precipita el péptido cíclico (SEQ ID NO: 70) mediante trituración y se seca en un horno a vacío. PM cal.: 1189,48; PM obs.: 1189,50.

Ejemplo 89

Incorporación de marcas isotópicas: síntesis de ciclo[Phe-Tyr-Lys(iPr-d6)-DArg-2Nal-Gly-DGlu]-Lys(iPr-d6)- NH_2 (SEQ ID NO: 108)

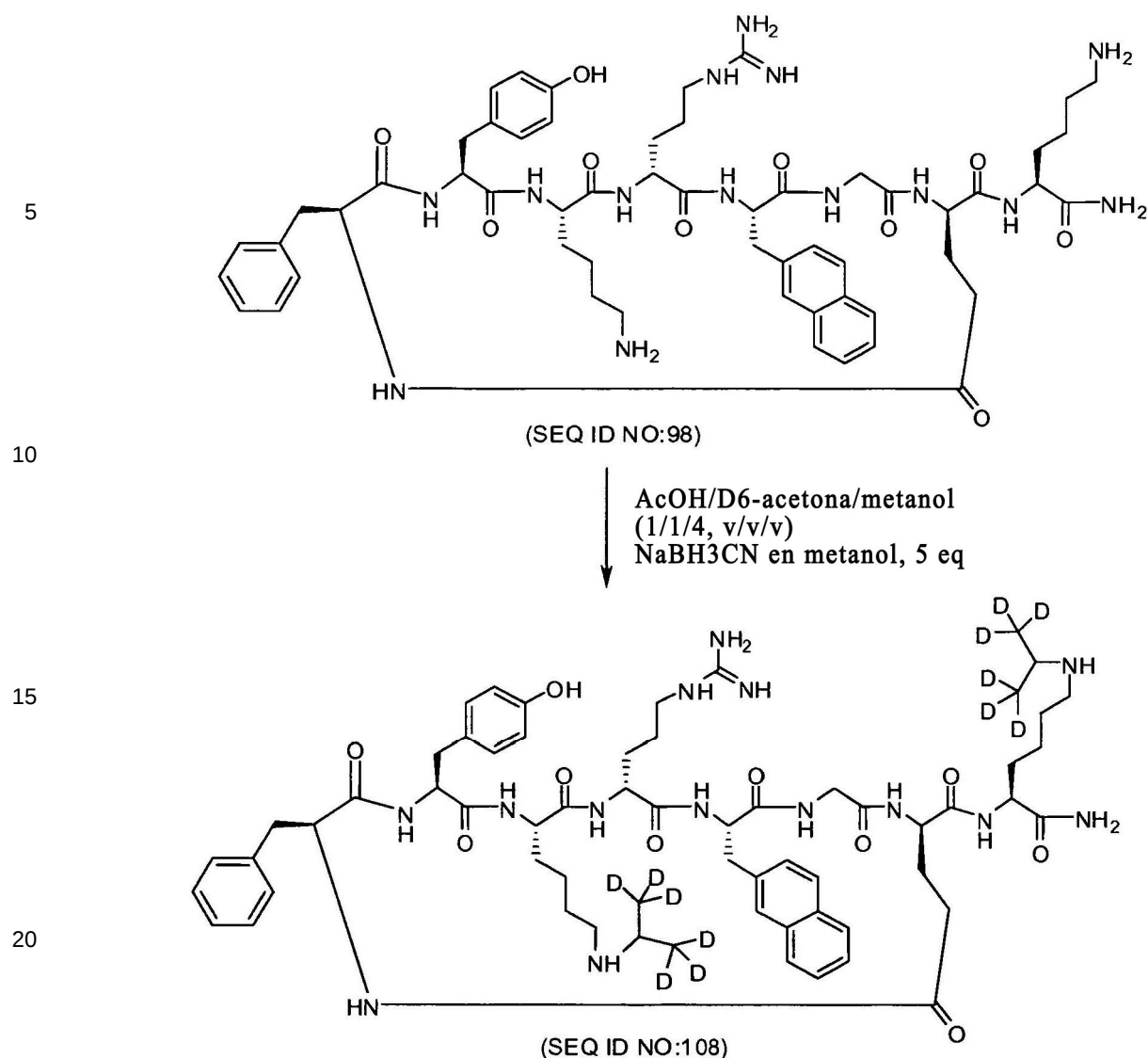
Partiendo de acetona marcada isotópicamente tal como con acetonas marcadas con ^{13}C -, ^{14}C -, deuterio, o tritio tal como se muestra a continuación, los procedimientos de los Ejemplos 85-87 permiten el marcado isotópico sitioespecífico de los antagonistas peptídicos cíclicos de CXCR4 para diversos estudios farmacológicos y d

formación de imagen. Las acetonas marcadas isotópicamente están comercialmente disponibles de diversas fuentes. Se proporciona a continuación un ejemplo que utiliza acetona-d₆ para preparar un péptido que contiene 12 átomos de deuterio. El compuesto resultante, que difiere en el peso molecular en 12 Da en comparación con el homólogo no marcado, se diferencia fácilmente en los espectros de masas y presenta idéntica afinidad por el receptor objetivo.



Usando cualquiera de los procedimientos de los Ejemplos 85-87, se pueden preparar y purificar precursores de péptidos cíclicos (SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 99, etc.). Se lleva a cabo la alquilación en una disolución de ácido acético/acetona/metanol (1:1:4, v/v/v) mediante aminación reductora utilizando cianoborohidruro de sodio como en el Esquema 9, con la excepción de que se sustituye la acetona la acetona normalizada con la acetona marcada isotópicamente deseada. En el presente ejemplo, se usa deuterio acetona-d₆.

Se disuelve el péptido (97 mg) en 15 ml de ácido acético/acetona-d₆/metanol (1:1:4, v/v/v). La concentración del péptido puede variar significativamente sin afectar los resultados. Se usan cinco equivalentes de cianoborohidruro de sodio, y se finaliza normalmente la reacción en 2 h a temperatura ambiente. Se controla la reacción mediante HPLC y análisis espectral de masas. Después que finaliza la reacción, la desalación de la mezcla de reacción y la liofilización dan como resultado 90,5 mg de producto final (SEQ ID NO: 108) con una pureza del 99,9%. PM cal.: 1201,48; PM obs.: 1201,7.



Esquema 15. Marcado sitioespecífico con deuterio del antagonista de CXCR4

El uso de cianoborohidruro de sodio marcado isotópicamente (tal como con NaBD3CN, NaBT3C N, etc.) permite la incorporación de variaciones adicionales en los modelos de marcado sitioespecífico.

Se pueden determinar las propiedades farmacológicas de los presente compuestos empleando los ensayos descritos a continuación.

Ensayo de inhibición de CXCR4/¹²⁵I-SDF-1α en seres humanos

La unión de SDF-1 con CXCR4 es la primera etapa en la activación de la ruta de señalización intracelular de CXCR4. Para determinar si un compuesto puede bloquear la interacción entre SDF-1 y CXCR4, se emplearon células CCRF-CEM de la leucemia humana (ATCC CCL 119) que expresaban CXCR4 endógeno en un ensayo de unión de SDF-1α marcado con ¹²⁵I. Se llevó a cabo el ensayo en una placa de poliestireno de 96 pocillos con el fondo en U sin tratar (Coming Incorporated, Costar, N° 3632). El tampón para el ensayo de unión se preparó con medio RPMI 1640 (Gibco, Grand Island, NY) que contenía HEPES 10 mM, pH 7.5, y BSA al 0.2%. De manera breve, 200 μl de las mezclas de reacción que contenían ligando de SDF 300 pm (¹²⁵I-SDF-1α 60 pM (Perkin Elmer) y SDF-1α 240 pM frío (R&D Systems), diferentes concentraciones del compuesto de prueba en el tampón de ensayo, 100.000 células CCRF-CEM humanas, y 0,5 mg de perlas de SPA (perlas de aglutinina de germen de trigo; Amersham) se incubaron a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se sometieron a recuento las placas en un Contador de Luminiscencia y Centelleo Líquido 1450 Microbeta (Wallac) en modo SPA. En esta prueba disminuyó la radioactividad de la unión de los antagonistas de CXCR4 de una manera dependiente de la dosis. Se calculó la potencia inhibitoria (K_i o CI₅₀) de un compuesto de prueba usando el software GraphPad Prism, basándose en la disminución dependiente de la dosis de la radioactividad de la unión.

Todos los compuestos ejemplificados anteriormente presentaron un valor K_i promedio de aproximadamente 7,5 nM o menos en esta prueba. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 presenta una K_i promedio de 3,45 nM en esta prueba. Muchos de estos compuestos presentan un valor de K_i promedio entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 1 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 50 presenta un valor de K_i promedio de 0,285 nM en esta prueba. Otros compuestos presentan un valor de K_i promedio menor de aproximadamente 0,2 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 75 presenta un valor de K_i promedio de 0,096 nM en este ensayo.

Ensayo de quimiotaxis

La migración de células que soportan CXCR4 en su superficie regula la interacción de CXCR4/SDF-1 (quimiotaxis). Para determinar las actividades antagonistas y celulares de un compuesto de prueba, se empleó un ensayo de quimiotaxis usando células U937 de linfoma histiocítico humano (ATCC CTL 1593) que expresan CXCR4 endógeno. De manera breve, células U937, que crecen en medio DME (Gibco, Grand Island, NY) que contenía FBS al 10%, piruvato de sodio MEM al 1% (Gibco), aminoácidos no esenciales MEM al 1% (Gibco), y GlutaMAX 1 al 1% (Gibco), se cosecharon y lavaron una vez con tampón de prueba de quimiotaxis preparado con medio 1 x RPMI (Gibco) 1ue contenía HEPES 10 mM, pH 7,5, y BSA al 0,3%. Tras el lavado, las células se volvieron a suspender en tampón de prueba a una concentración de 5×10^6 células/ml. La prueba se llevó a cabo en una placa ChemoTx de 96 pocillos (NeuroProbe) de acuerdo con las directrices del fabricante. Generalmente, se plaquean 50 μ l de la mezcla celular con o sin compuesto de prueba en la cámara superior, y 30 μ l de SDF-1 α (R&D Systems, 10 ng/ml) preparados en 1 x tampón de quimiotaxis se añaden a la cámara inferior. Tras el ensamblaje, se incubó la placa durante 2,5 h a 37°C con CO₂ al 5%. Tras la incubación, se añadieron 5 μ l de CellTiter 96 AQ (Promega, Madison, WI) en la cámara inferior. A continuación se incubó la placa durante 60 min a 37°C y se detectaron las células migradas midiendo la absorbancia a 492 nm con un Lector de Microplacas Tecan Spectrafluor Plus (Salzburgo, Austria). Los antagonistas de CXCR4 inhiben la migración celular, reduciendo la lectura de la absorbancia. Se calculó la potencia inhibitoria (CI₅₀) de un compuesto de prueba en este ensayo usando el software GraphPad Prism, basándose en la disminución dependiente de la dosis de la absorbancia a 492 nm.

La mayor parte de los compuestos ejemplificados anteriormente presentan un valor de la CI₅₀ de aproximadamente 60 nM o menos en este ensayo. Muchos de estos compuestos presentan un valor de la CI₅₀ promedio de aproximadamente 6 nM o menos, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 19 presenta un valor de la CI₅₀ promedio de 2,05 nM en esta prueba. Muchos de estos compuestos presentan un valor de la CI₅₀ promedio de aproximadamente 0,6 nM o menos, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 50 presentan un valor de la CI₅₀ promedio de 0,171 nM en esta prueba.

Ensayos de selectividad de la unión al receptor de la quimiocina

Se puede evaluar la selectividad de la unión de los presentes compuestos para el receptor de CXCR4 en comparación con la de otros receptores de quimiocinas, tales como CCR1, CCR2, CXCR2, o CXCR3, y otros receptores acoplados a la proteína G en células transfectadas con ácido nucleico que codifica y expresa dichos receptores, o en células en las que dichos receptores se expresan endógenamente. Se pueden usar células completas o fragmentos de membranas para evaluar la competición de los compuestos de prueba con los respectivos ligandos de estos receptores de una manera similar a la anteriormente descrita para el ensayo de inhibición de la unión de CXCR4/¹²⁵I-SDF-1 α .

Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 57a presenta un valor de K_i mayor de 73.000 nM en un ensayo de unión a ligando usando el receptor CHCR2 de la quimiocina humana.

Movilización de glóbulos blancos y neutrófilos inducida por el compuesto en ratones C57BL/6

Los citoblastos del interior de la médula ósea mantienen activamente la producción continua de todos los linajes de células sanguíneas maduras a lo largo de la vida. La médula ósea es el sitio principal de producción y liberación de glóbulos blancos (WBC)/neutrófilos en la circulación. El eje CXCR4/SDF-1 parece ser crítico para la retención y liberación de WBC, neutrófilos, y células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea, y la interrupción de la interacción de CXCR4/SDF-1 en la médula ósea conduce a un aumento de estas células en la sangre periférica. Se puede usar un modelo de movilización de WBC/neutrófilos en ratones de vida corta para determinar la actividad *in vivo* de modulación del objetivo de un compuesto de ensayo. De manera breve, se alojaron ratones C57BL/6 hembras de 5-6 semanas exentos de patógenos (Taconicos) durante al menos una semana antes de la prueba. Se dejó a los animales un acceso continuo al pienso para roedores esterilizado y a agua acidificada. Se inyectaron grupos de 5 ratones por vía subcutánea con los compuestos de prueba en solución salina, o con control salino, y a continuación se sacrificaron mediante asfixia con CO₂ y dislocación cervical en diversos puntos temporales tras la administración del compuesto. Se extrajo la sangre periférica mediante punción cardíaca usando jeringas y tubos revestidos con EDTA. Se llevó a cabo el análisis completo de las células sanguíneas en un analizador de la hematología Hemavet Mascot (Drew Scientific Group, Dallas, TX). Se registraron los WBC, los neutrófilos, y los linfocitos en la sangre periférica. Los antagonistas de CXCR4 eficaces administrados por vía subcutánea a ratones

aumentaron los recuentos de neutrófilos y WBC en sangre periférica en comparación con el control salino.

Un número significativo de compuestos ejemplificados anteriormente presentan una relación de neutrófilos promedio (la relación de neutrófilos aumenta en el grupo de tratamiento frente al aumento de neutrófilos en el grupo del control salino), medida 3 horas después de la administración del compuesto, mayor de aproximadamente 2 en este ensayo. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39 presenta una relación de neutrófilos promedio de 4,6 a una dosis de 5 mg/kg en este ensayo.

Actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto SCID/Namalwa

La interacción de SDF-1/CXCR4 parece jugar un importante papel en múltiples etapas de la tumorigénesis, que incluyen el crecimiento, la invasión, la angiogénesis, y la metástasis tumoral. Para evaluar la actividad antitumoral *in vivo* de un compuesto de prueba, se emplearon un modelo de xenoinjerto tumoral usando ratones NOD/SCID (Jackson Laboratories) y células Namalwa de linfoma no de Hodgkin humano (ATCC CRL 1432). De manera breve, se implantaron 200.000 células Namalwa mezcladas con Matrigel (1:1) por vía subcutánea en el flanco trasero de los animales. Las células tumorales implantadas crecieron como tumores sólidos, las dimensiones de los cuales se pueden controlar continuamente y medirse usando un calibre. Para determinar la eficacia *in vivo* de un compuesto de prueba en este modelo, se pueden tratar animales (10/grupo) con diferentes dosis de compuestos de prueba disueltos en solución salina o PBS, comenzando 48 horas después del implante del tumor celular. Se dosificaron los compuestos por vía subcutánea, y se determinaron el volumen del tumor y el peso corporal cada 2 o 3 días. Los estudios duran generalmente 3-4 semanas, dependiendo del crecimiento del tumor. Se determinó la actividad de crecimiento antitumoral del compuesto de un compuesto de prueba por el porcentaje de reducción en el volumen del tumor en los grupos de tratamiento en comparación con el volumen del tumor en los grupos del control tratados solo con el vehículo.

Algunos compuestos ejemplificados anteriormente, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 26, inhiben significativamente el crecimiento tumoral en este ensayo cuando se administran a una BID de 1 mg/kg.

Se pueden determinar las propiedades farmacológicas tales como la biodisponibilidad del compuesto, la estabilidad metabólica *in vivo* y las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas mediante procedimientos bien conocidos en la materia del desarrollo de fármacos. Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una elevada biodisponibilidad cuando se administran por vía subcutánea. Algunos compuestos ejemplificados en el presente documento presentan una biodisponibilidad próxima a 100% en ratas, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 44. Los compuestos preferidos presentan también una buena estabilidad metabólica *in vivo*. Por ejemplo, no se observaron metabolitos detectables en plasma y orina de perro y mono hasta 24 horas después de la administración del compuesto del Ejemplo 57a. Los compuestos preferidos presentan también propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas favorables que permiten una conveniente dosificación. Por ejemplo, en ratones, la semivida ($T_{1/2}$) del compuesto del Ejemplo 58 es aproximadamente de 3 horas. Con respecto a las propiedades farmacodinámicas, los compuestos preferidos inducen la movilización prolongada de neutrófilos y glóbulos blancos en ratones. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 25 induce un significativo aumento de neutrófilos y de glóbulos blancos en la sangre periférica durante al menos 6 horas después de una única dosis de administración por vía subcutánea a 5 mg/kg en ratones.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and Company

<120> Antagonistas Cíclicos Peptídicos de CXCR4

<130> X17256_WO

<140> PCTUS0864177

<141> 20-05-2008

<150> 60/940996

<151> 31-05-2007

<150> 60/940802

<151> 30-05-2007

<160> 108

<170> PatentIn versión 3.4

- <210> 1
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 5 <220>
- <223> Construcción sintética
- <220>
- <221> MOD RES
- <222> (1) .. (1)
- 10 <223> Ac, Bz o n-hexanoílo o está ausente
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(7)
- <223> Puente de lactama, cuando Xaa en la posición 1 está presente
- 15 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = isómero d o 1 de Agl, Dab, Dap, Asp, Glu, Ala, isómero d de Ala, Gly, Dap(Ac), Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, isómero d de Phe, beta-Ala o está ausente
- 20 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (2) . (7)
- <223> Puente de lactama, cuando Xaa en la posición 1 está ausente
- <220>
- 25 <221> MOD_RES
- <222> (2)..(2)
- <223> 5-amino-valerilo, 4-AMB, 4-AMPA, succinilo o está ausente
- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- 30 <222> (3)..(3)
- <223> Xaa = Arg, Lys, Lys(iPr) o Lys(Me2)
- <220>
- <221> MOD RES
- <222> (4)..(4)
- 35 <223> isómero d
- <220>

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
- 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Glu, isómero d o l de Agl, Dab, Dap, isómero d de Dap, Lys, Orn, isómero d de Glu, o Asp
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
- 10 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = beta-Ala, Arg, isómero d de Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), Orn o está ausente, y cuando está ausente, Xaa en las posiciones 9 y 10 están también ausentes
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
- 15 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = Gly, 2Nal, isómero d de 2Nal, isómero d de Phe, o está ausente, y cuando está ausente, Xaa en la posición 10 está también ausente
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
- 20 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = 2Nal o está ausente
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (10)..(10)
- 25 <223> Amidado como NH₂ o NH_{Et}
 <400> 1

Xaa	Tyr	Xaa	Arg	Xaa	Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10

 <210> 2
 <211> 8
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
- 35 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 5 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Dap
 10 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 2
 Xaa Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 3
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 30 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Dap (Alloc)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr (tBu)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2NaI
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = Glu(OAlilo))
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <400> 3
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 <210> 4
 30 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Dap(Alloc)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 15 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg (Pbf)
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5) .. (5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Glu (OAlilo))
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 35 <223> AMIDACIÓN

<400> 4
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 5

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac modificado

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (1) .(7)

<223> Puente de lactama

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

20 <223> Xaa = Dap

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr (tBu)

25 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Arb(Pbf)

<220>

30 <221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(4)

<223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

35 <222> (5)..(5)

	<223> Baa = 2nal	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (8)..(8)	
5	<223> Xaa = Arg(Pbf)	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (8)..(8)	
	<223> AMIDACIÓN	
10	<400> 5	
		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Xaa 1 5
	<210> 6	
	<211> 8	
	<212> PRT	
15	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Construcción sintética	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
20	<222> (1)..(1)	
	<223> Ac modificado	
	<220>	
	<221> MOD RES	
	<222> (1)..(7)	
25	<223> Puente de lactama	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (1)..(1)	
	<223> Xaa=Dab	
30	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (4)..(4)	
	<223> isómero d	
	<220>	
35	<221> MISC_FEATURE	

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa= 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 6

 Xaa Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 7
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MOD RES
 25 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 30 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 7

 Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 10 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> n-Hexanoílo modificado
 20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 35 <223> isómero d

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2NaI
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 8
 10 Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 9
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 20 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = isómero d o 1 de Agl
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 30 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 9

 Xaa Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 10
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 15 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 20 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 25 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 35 <221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 10

Xaa	Tyr	Arg	Arg	Xaa	Gly	Glu	Arg
1				5			

5 <210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Glu(OtBu)

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr(tBu)

<220>

20 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

25 <222> (4)..(9)

<223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

30 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Dap(Boc)

35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <400> 11
 5 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 <210> 12
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 10 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 15 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Glu(OtBu)
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 35 <223> Xaa = 2Nal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7).. (7)
 <223> Xaa = Dap(Boc)
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 <220>
 10 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 12

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 15 <210> 13
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 20 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2NaI
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 13

 Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 14
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Bz modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 25 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 35 <221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 14

Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
1 5

5 <210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<220>

<221> MOD RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac modificado

15 <220>

<221> MOD RES

<222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

<220>

20 <221> MOD RES

<222> (4)..(4)

<223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

25 <222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

30 <223> Xaa = isómero d de Dap

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

35

<400> 15

Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
1 5

<210> 16

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<220>

10 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac modificado

<220>

<221> MOD_RES

15 <222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

<220>

<221> MOD RES

<222> (4)..(4)

20 <223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 16

30

Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Lys Arg
1 5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

35 <220>

<223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dab
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 25 <223> AMIDACIÓN
 <400> 17
 Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 18
 <211> 8
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 35 <221> MOD RES

<222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 10 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = isómero d o 1 de Agl
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 18
 Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 25 <210> 19
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Bz modificado
 35 <220>

<221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 15 <223> Xaa = d or 1 isómero Agl
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 20 <400> 19

 Glu Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1)..(1)
 <223> Bz modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 35 <223> Puente de lactama

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dab
 <220>
 <221> MOD RES
 15 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 20
 Asp Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 21
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 35 <222> (4)..(4)

		<223> isómero d
		<220>
		<221> MISC_FEATURE
		<222> (5)..(5)
5		<223> Xaa = 2Nal
		<220>
		<221> MISC_FEATURE
		<222> (7)..(7)
		<223> Xaa = Dab
10		<220>
		<221> MOD RES
		<222> (8)..(8)
		<223> AMIDACIÓN
		<400> 21
15	Asp Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg	
	1 5	
		<210> 22
		<211> 8
		<212> PRT
		<213> Artificial
20		<220>
		<223> Construcción sintética
		<220>
		<221> MOD RES
		<222> (1)..(1)
25		<223> Ac modificado
		<220>
		<221> MOD RES
		<222> (1)..(7)
		<223> Puente de lactama
30		<220>
		<221> MOD RES
		<222> (4)..(4)
		<223> isómero d
		<220>
35		<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 10 <223> AMIDACIÓN
 <400> 22

 Asp Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 23
 <211> 8
 15 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Bz modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 25 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 30 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 5 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 23

 10 Asp Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 24
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 20 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (7)..(7)

<223> Xaa = isómero d o l de Agl
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 24
 Asp Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 25
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Ac modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 25 <223> Xaa = Lys(Me2)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 25

 Asp Tyr Xaa Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 26
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Bz modificado
 <220>
 20 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Me2)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 30 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 26
 Asp Tyr Xaa Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 10 <210> 27
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Succinilo modificado
 <220>
 25 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 35 <223> Xaa = isómero d o 1 de Agl

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 27
 Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5
 <210> 28
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)..(1)
 <223> Succinilo modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 20 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa = Dap
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

<400> 28

Tyr	Arg	Arg	Xaa	Gly	Xaa	Arg
1				5		

<210> 29

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Succinilo modificado

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (1)..(6)

<223> Puente de lactama

<220>

<221> MOD RES

20 <222> (3)..(3)

<223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

25 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Dab

30 <220>

<221> MOD RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

<400> 29

Tyr	Arg	Arg	Xaa	Gly	Xaa	Arg
1				5		

<210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Succinilo modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa=Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 30 <223> AMIDACIÓN
 <400> 30

Tyr Arg Arg Xaa Gly Xaa Arg
 1 5

<210> 31
 <211> 7
 35 <212> PRT

<213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Succinilo modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 10 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 15 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 31
 25 Tyr Arg Arg Xaa Gly Lys Arg
 1 5
 <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 35 <223> Puente de lactama

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 20 <223> AMIDACIÓN
 <400> 32

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 33
 <211> 8
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (3)..(3)

```

<223> Xaa = Lys(iPr)(Boc)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
5  <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (5)..(5)
    <223> Xaa = 2Nal
10 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (7)..(7)
    <223> Xaa = isómero d de Glu(OAlilo)
    <220>
15 <221> MISC_FEATURE
    <222> (8)..(8)
    <223> Xaa = Arg(Pbf)
    <400> 33
                                     Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
20 <210> 34                         1           5
    <211> 8
    <212> PRT
    <213> Artificial
    <220>
25 <223> Construcción sintética
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (1)..(7)
    <223> Puente de lactama
30 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (3)..(3)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
    <220>
35 <221> MOD RES

```

<222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 10 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> sal del ácido acético
 <400> 34
 20 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 35
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 30 <223> Fmoc modificado
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)(Boc)
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 15 <223> Xaa = isómero d de Glu(OAlilo)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 35
 25 Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 35 <223> Puente de lactama

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3).. (3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)(Boc)
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 20 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Arg(Pbf)
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 36
 30 Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 <210> 37
 35 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 5 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 20 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 37
 30 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 38
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>

<223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 5 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 25 <223> AMIDACIÓN
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> sal del ácido acético
 30 <400> 38

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 39
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 10 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 39

 Gly Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 25 <210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 15 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 40
 25 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 <210> 41
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 35 <223> Puente de lactama

	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (3)..(3)	
	<223> isómero d	
5	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (4)..(4)	
	<223> Xaa = 2Nal	
	<220>	
10	<221> MOD RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 41	
		Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
		1 5
15	<210> 42	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
20	<223> Construcción sintética	
	<220>	
	<221> MOD RES	
	<222> (1)..(6)	
	<223> Puente de lactama	
25	<220>	
	<221> MOD RES	
	<222> (3)..(3)	
	<223> isómero d	
	<220>	
30	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (4)..(4)	
	<223> Xaa = 2Nal	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
35	<222> (6)..(6)	

<223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 42

 Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 43
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 20 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 25 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 30 <400> 43

 Tyr Arg Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 44
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 10 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 15 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 44
 20 Gly Tyr Arg Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 45
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 30 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Me2)
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 45
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 46
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 35 <223> Xaa = 2Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 46
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 20 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 30 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 47
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Asp
 1 5
 35 <210> 48

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 25 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 30 <400> 48
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Asp Xaa
 1 5
 <210> 49
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa = Lys(Me2)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 20 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 49

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 25 <210> 50
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 10 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 50
 Gly Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 51
 15 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 30 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 35 <223> Xaa = 2Nal

<220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 51
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 10 <210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 25 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 35 <223> AMIDACIÓN

<400> 52
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 53
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 20 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NHEt
 <400> 53
 30 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Asp
 1 5
 <210> 54
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35 <220>

<223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 5 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 10 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NH₂
 <400> 54

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 55
 25 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 30 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 10 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 15 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NHEt
 <400> 55
 20 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 56
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 30 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 35 <220>

<221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 15 <223> Amidado como NH₂
 <400> 56

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 57
 <211> 8
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 35 <223> isómero d

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidado como NH₂
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (8)..(8)
 <223> sal del ácido acético
 <400> 57

 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 58
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (4)..(4)

<223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 5 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 15 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidado como NH₂
 <400> 58
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 20 <210> 59
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = Lys(Ac)
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Me2)
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 10 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 15 <400> 59

 Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 30 <223> Xaa = Dap(Ac)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Me2)
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 10 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 60

 Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 61
 15 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 30 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 35 <223> Xaa = 2Nal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 5 <400> 61
 Ala Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 20 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 35 <222> (7)..(7)

<223> AMIDACIÓN

<400> 62

Ala	Tyr	Xaa	Arg	Xaa	Gly	Glu
1				5		

<210> 63

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

<220>

15 <221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

25 <223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> isómero d

<220>

35 <221> MOD RES

	<222> (7)..(7)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 63	
		Ala Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
		1 5
5	<210> 64	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
10	<223> Construcción sintética	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(7)	
	<223> Puente de lactama	
15	<220>	
	<221> MISC FEATURE	
	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa = Lys(iPr)	
	<220>	
20	<221> MOD RES	
	<222> (4)..(4)	
	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
25	<222> (5)..(5)	
	<223> Xaa = 2Nal	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
30	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> AMIDACIÓN	
35		

	<400> 64	Ala Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
		1 5
	<210> 65	
	<211> 7	
5	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Construcción sintética	
	<220>	
10	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(7)	
	<223> Puente de lactama	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
15	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa = Lys(iPr)	
	<220>	
	<221> MOD RES	
	<222> (4)..(4)	
20	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (5)..(5)	
	<223> Xaa = 2NaI	
25	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> isómero d	
	<220>	
30	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 65	
		Leu Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
		1 5
35	<210> 66	

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 5 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 25 <223> AMIDACIÓN
 <400> 66
 Leu Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 67
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 35 <221> MOD RES

<222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 67

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 25 <210> 68
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 15 <223> AMIDACIÓN
 <400> 68

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 69
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 30 <222> (1)..(1)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 35 <223> Xaa = Lys(iPr)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 69

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 70
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (4)..(4)

<223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 5 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 70
 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 20 <210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 35 <221> MOD RES

<222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 10 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 15 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> sal del ácido acético
 <400> 71

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 25 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 35 <220>

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Lys(iPr)
<220>
5  <221> MOD_RES
    <222> (4)..(4)
    <223> isómero d
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
10  <222> (5)..(5)
    <223> Xaa = 2Nal
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (7)..(7)
15  <223> isómero d
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (8)..(8)
    <223> AMIDACIÓN
20  <400> 72
                                     Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Arg
                                     1           5
    <210> 73
    <211> 7
    <212> PRT
25  <213> Artificial
    <220>
    <223> Construcción sintética
    <220>
    <221> MOD_RES
30  <222> (1)..(7)
    <223> Puente de lactama
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (3)..(3)
35  <223> Xaa = Lys(iPr)

```

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> isómero d
5  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (5)..(5)
    <223> Xaa = 2Nal
    <220>
10 <221> MOD_RES
    <222> (7)..(7)
    <223> isómero d
    <220>
    <221> MOD_RES
15 <222> (7)..(7)
    <223> AMIDACIÓN
    <400> 73
                                     Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
                                     1           5
    <210> 74
20 <211> 8
    <212> PRT
    <213> Artificial
    <220>
    <223> Construcción sintética
25 <220>
    <221> MOD RES
    <222> (1)..(7)
    <223> Puente de lactama
    <220>
30 <221> MISC_FEATURE
    <222> (3)..(3)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
    <220>
    <221> MOD_RES
35 <222> (4)..(4)

```

<223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 5 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidado como NH₂
 <400> 74

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 20 <210> 75
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 25 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 35 <221> MOD_RES

```

<222> (4)..(4)
<223> isómero d
<220>
<221> MISC_FEATURE
5  <222> (5)..(5)
    <223> Xaa = 2Nal
    <220>
    <221> MOD RES
    <222> (7)..(7)
10 <223> isómero d
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (8)..(8)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
15 <220>
    <221> MOD RES
    <222> (8)..(8)
    <223> Amidado como NHEt
    <220>
20 <221> MISC_FEATURE
    <222> (8)..(8)
    <223> sal del ácido acético
    <400> 75

                                     Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
                                     1       5
25 <210> 76
    <211> 7
    <212> PRT
    <213> Artificial
    <220>
30 <223> Construcción sintética
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (1)..(7)
    <223> Puente de lactama
35 <220>

```

```

<221> MOD RES
<222> (1)..(1)
<223> isómero d
<220>
5  <221> MISC_FEATURE
    <222> (3)..(3)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
    <220>
    <221> MOD RES
10 <222> (4)..(4)
    <223> isómero d
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (5)..(5)
15 <223> Xaa = 2Nal
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (7)..(7)
    <223> Amidado como NHEt
20 <400> 76

                                Ala Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
                                1          5
<210> 77
<211> 7
<212> PRT
25 <213> Artificial
    <220>
    <223> Construcción sintética
    <220>
    <221> MOD_RES
30 <222> (1)..(7)
    <223> Puente de lactama
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (1)..(1)
35 <223> Xaa = 2Nal

```

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NH₂
 <400> 77

 Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 78
 20 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 5 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NHEt
 <400> 78
 15 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 79
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 25 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 5 <222> (7)..(7)
 <223> Amidado como NHEt
 <400> 79

 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu
 1 5
 <210> 80
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 25 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 30 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 80
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Gly Xaa
 1 5
 10 <210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 35 <223> Xaa = beta-Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = isómero d 2Nal
 5 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 81
 10 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa Xaa
 1 5
 <210> 82
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 20 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = beta-Ala
 25 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 82

Xaa	Tyr	Arg	Arg	Xaa	Gly	Glu	Arg
1				5			

<210> 83

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = beta-Ala

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (4)..(4)

<223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

25 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

30 <400> 83

Xaa	Tyr	Arg	Arg	Xaa	Gly	Asp	Arg
1				5			

<210> 84

<211> 7

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(1)
 <223> 5-aminovalerilo modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(6)
 10 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 20 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 84

 Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5
 25 <210> 85
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 30 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-aminovalerilo modificado
 35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 15 <223> AMIDACIÓN
 <400> 85

 Tyr Arg Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 86
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-AMPA modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (3)..(3)
 35 <223> isómero d

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2 Nal
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 86
 10 Tyr Arg Arg Xaa Gly Asp Arg
 1 5
 <210> 87
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 20 <223> 4-AMPA modificado
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 35 <222> (7)..(7)

	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 87	
		Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
		1 5
	<210> 88	
5	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Construcción sintética	
10	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(1)	
	<223> 4-AMPA modificado	
	<220>	
15	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(6)	
	<223> Puente de lactama	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
20	<222> (3)..(3)	
	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (4)..(4)	
25	<223> Xaa = 2Nal	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> isómero d	
30	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 88	
35		Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
		1 5

<210> 89
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(1)
 10 <223> 4-AMB modificado
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(6)
 <223> Puente de lactama
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> isómero d
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 89

Tyr Arg Arg Xaa Gly Glu Arg
 1 5

<210> 90
 30 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 35 <220>

```

<221> MOD_RES
<222> (1)..(7)
<223> Puente de lactama
<220>
5  <221> MISC_FEATURE
    <222> (3)..(3)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
    <220>
    <221> MOD RES
10  <222> (4)..(4)
    <223> isómero d
    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (5)..(5)
15  <223> Xaa = 2Nal
    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (7)..(7)
    <223> isómero d
20  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (8).. (8)
    <223> Xaa = Lys(iPr)
    <220>
25  <221> MISC_FEATURE
    <222> (10)..(10)
    <223> Xaa = 2Nal
    <220>
    <221> MOD RES
30  <222> (10)..(10)
    <223> AMIDACIÓN
    <400> 90
                                     Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa Gly Xaa
                                     1       5       10
<210> 91
35  <211> 10

```

	<212> PRT
	<213> Artificial
	<220>
	<223> Construcción sintética
5	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (1)..(7)
	<223> Puente de lactama
	<220>
10	<221> MISC_FEATURE
	<222> (3)..(3)
	<223> Xaa = Lys(iPr)
	<220>
	<221> MOD_RES
15	<222> (4)..(4)
	<223> isómero d
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (5)..(5)
20	<223> Xaa = 2Nal
	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (7)..(7)
	<223> isómero d
25	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (8)..(8)
	<223> Xaa = Lys(iPr)
	<220>
30	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)..(10)
	<223> Xaa = 2Nal
	<220>
	<221> MOD RES
35	<222> (10)..(10)

<223> AMIDACIÓN

<400> 91

Phe	Tyr	Xaa	Arg	Xaa	Gly	Glu	Xaa	Gly	Xaa
1				5					10

<210> 92

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr)

<220>

<221> MOD_RES

20 <222> (4)..(4)

<223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

25 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MOD RES

<222> (7).. (7)

<223> isómero d

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> isómero d

<220>

35 <221> MOD RES

<222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 92

		Gly	Tyr	Xaa	Arg	Xaa	Gly	Glu	Gly	Phe
		1				5				

5 <210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

10 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>

20 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

25 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

30 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)

35 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> isómero d
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 93
 Gly Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa Phe
 1 5
 10 <210> 94
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 35 <223> isómero d

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr)

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 94

10 Lys Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 <210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)

20 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>

30 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

35 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 5 <223> AMIDACIÓN
 <400> 95

 Phe Tyr Lys Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 <210> 96
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 15 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 25 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 35 <221> MOD_RES

	<222> (8)..(8)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 96	
		Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Lys
5	<210> 97	1 5
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
10	<223> Construcción sintética	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (1)..(7)	
	<223> Puente de lactama	
15	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (3)..(3)	
	<223> Xaa = Lys(iPr)	
	<220>	
20	<221> MOD RES	
	<222> (4)..(4)	
	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
25	<222> (5)..(5)	
	<223> Xaa = 2Nal	
	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (7)..(7)	
30	<223> isómero d	
	<220>	
	<221> MISC_FEATURE	
	<222> (8)..(8)	
	<223> Xaa = Orn	
35	<220>	

<221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 97

5 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 <210> 98
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (1)..(7)

15 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>

25 <221> MOD RES
 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES

30 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 98

Phe Tyr Lys Arg Xaa Gly Glu Lys
 1 5
 <210> 99

35 <211> 8

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 20 <223> isómero d
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> Amidado como NH₂
 25 <400> 99
 Phe Tyr Lys Arg Xaa Gly Glu Lys
 1 5
 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 30 <213> Artificial
 <220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD RES
 35 <222> (1)..(1)

<223> FMOC modificado
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Boc)
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa = isómero d de Glu(OAlilo)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 25 <223> Xaa = Lys(Boc)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 30 <400> 100

 Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 <210> 101
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> artificial

<220>
 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa = Tyr(tBu)
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Boc)
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 30 <223> Xaa = Lys(Boc)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 35

<400> 101

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Xaa
1 5

<210> 102

<211> 8

5 <212> PRT

<213> artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Construcción sintética

<220>

10 <221> MOD RES

<222> (1)..(1)

<223> Fmoc modificado

<220>

<221> MISC_FEATURE

15 $\langle 222 \rangle (2)..(2)$

<223> Xaa = Tyr(2-Br-Z)

$\langle 220 \rangle$

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

20 <223> Xaa = Lys(2-Cl-Z)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = isómero d de Arg(Tos)

25 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

<220>

30 <221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = isómero d de Glu(OFm)

<220>

<221> MISC_FEATURE

35 $\langle 222 \rangle$ (8)..(8)

<223> Xaa = Lys(2-Cl-Z)

<400> 102

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 103

5 <211> 8

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Boc modificado

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr(2-Br-Z)

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(Fmoc)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

25 <223> Xaa = isómero d de Arg(Tos)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

30 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = isómero d de Glu(OBzl)

<220>

35 <221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(Fmoc)
 <400> 103

 Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
 1 5
 5 <210> 104
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220>
 10 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(Fmoc)
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (7)..(7)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 30 <223> Xaa = Lys(Fmoc)
 <220>
 <221> MOD RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDADO
 35

<400> 104

Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa

<210> 105

<211> 8

5 <212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<220>

10 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr(tBu)

<220>

<221> MISC_FEATURE

15 <222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr,Boc)

<220>

<221> MISC FEATURE

<222> (4)..(4)

20 <223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = 2Nal

25 <220>

<221> MISC FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = isómero d de Glu(resina 2-CTC)

<220>

30 <221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Lys(iPr,Z)

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 105

Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 106

5 <211> 8

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> Construcción sintética

10 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr(tBu)

<220>

15 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr,Boc)

<220>

<221> MISC_FEATURE

20 <222> (4)..(4)

<223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

25 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = isómero d de Glu(OH)

30 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Lys(iPr,Z)

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 106

Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Xaa	Xaa
1				5			

5 <210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<220>

<221> MOD RES

<222> (1)..(7)

<223> Puente de lactama

15 <220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Tyr(tBu)

<220>

20 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Lys(iPr,Boc)

<220>

<221> MISC_FEATURE

25 <222> (4)..(4)

<223> Xaa = isómero d de Arg(Pbf)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

30 <223> Xaa = 2Nal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> isómero d

35 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Lys(iPr,Z)
 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 107

 Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Glu Xaa
 1 5
 10 <210> 108
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> artificial
 <220>
 15 <223> Construcción sintética
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> Puente de lactama
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = Lys(iPr-d6)
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> isómero d
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa = 2Nal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 35 <223> isómero d

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Lys(iPr-d6)

5 <220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> AMIDACIÓN

<400> 108

10 Phe Tyr Xaa Arg Xaa Gly Glu Xaa
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un péptido lactama ciclado de fórmula I:



(SEQ ID NO: 1)

en el que:

- 5 a) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo amino de la cadena secundaria de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en (D/L) Agl/Glu, Dab/Glu, y Dap/Glu, y R_1 es Ac o n-hexanoílo; o
- 10 b) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_1 y el grupo amino de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Asp/(D/L)Agl, Asp/Dab, Asp/Dap, Glu/(D/L)Agl, Glu/Dab, Glu/Dap, Glu/DDap, y Glu/Lys, y R_1 es Ac o Bz, o en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en succinilo/(D/L)Agl, succinilo/Dab, succinilo/Dap, succinilo/Lys, y succinilo/Orn, y R_1 está ausente; o
- 15 c) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_1 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en el que X_1 y X_7 son, respectivamente una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Ala/Glu, Ala/DGlu, DAla/Glu, DAla/DGlu, Dap(Ac)/Glu, Gly/Asp, Gly/Glu, Gly/DGlu, Leu/Glu, Leu/DGlu, Lys/DGlu, Lys(Ac)/Glu, 2Nal/Glu, Phe/Glu, Phe/DGlu, DPhe/Glu, y DPhe/DGlu, y R_1 está ausente; o
- 20 d) dicha lactama está formada por un enlace amida entre un grupo amino de X_1 no α no de cadena secundaria y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en la que X_1 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en β -Ala/Asp, β -Ala/Glu, 5-amino-valeril/Asp, 5-aminovaleril/Glu, 4-AMB/Glu, 4-AMPA/Asp, y 4-AMPA/Glu, y R_1 está ausente; o
- 25 e) dicha lactama está formada por un enlace amida entre el grupo α -amino de X_2 y el grupo carboxilo de la cadena secundaria de X_7 , en el que X_2 y X_7 son, respectivamente, una pareja seleccionada entre el grupo que consiste en Tyr/Asp, Tyr/Glu, y Tyr/DGlu, y R_1 y X_1 están cada uno ausente;

R_1 es un sustituyente del grupo α -amino de X_1 cuando X_1 contiene un grupo α -amino y dicho grupo α -amino no es un constituyente de dicho enlace lactama amida, seleccionado entre el grupo que consiste en Ac, Bz, y n-hexanoílo, o está ausente, en el que X_1 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, y Glu;

- 30 X_1 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β -Ala, DAla, 5-aminovalerilo, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, Gly, Leu, Lys, Lys(Ac), 2Nal, Phe, DPhe, y succinilo, o está ausente;

X_3 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X_7 se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X_8 se selecciona entre el grupo que consiste en β -Ala, Arg, DArg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn o está ausente;

- 35 X_9 se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal, y DPhe, o está ausente;

X_{10} es 2NaL, o está ausente;

en el que X_8 está ausente, X_9 y X_{10} están cada uno ausente, y cuando X_9 está ausente, X_{10} está ausente, y

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et, o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 2. El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 en el que:

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X_1 , se selecciona entre el grupo que consiste en β -Ala, 4-AMB, 4-AMPA, Asp, Dab, Dap, Dap(Ac), Glu, 2Nal, Phe, y succinilo, o está ausente;

X_3 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en Asp, Dab, Dap, Glu, DGlu, Lys, y Orn;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, y Lys, o está ausente;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

5 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

3. El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 en el que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en DAla, 5-aminovalerilo, 4-AMPA, Asp, Glu, Leu, Lys(Ac), Phe, DPhe, y succinilo;

10 X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dab, Dap, DDap, Glu, y Glu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, DArg, y Lys, o está ausente;

X₉ está ausente;

X₁₀ está ausente; y

15 R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

4. El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 en el que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, y n-hexanoílo, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Ala, β-Ala, Asp, Dap, Glu, Gly, Lys, y Phe;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

20 X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dap, Glu, y DGlu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, 2Nal, D2Nal y DPhe, o está ausente;

X₁₀ es 2Nal, o está ausente; y

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

25 **5.** El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 en el que:

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Ac y Bz, o está ausente;

X₁, se selecciona entre el grupo que consiste en Ala, 5-aminovalerilo, Asp, Glu, Gly, Phe, DPhe, y succinilo;

X₃ se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, Lys(iPr), y Lys(Me₂);

30 X₇ se selecciona entre el grupo que consiste en (D/L)Agl, Asp, Dap, Glu, y Glu;

X₈ se selecciona entre el grupo que consiste en β-Ala, Arg, Gly, Lys, Lys(iPr), y Orn, o está ausente;

X₉ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly, D2Nal y DPhe, o está ausente;

X₁₀ es 2Nal, o está ausente; y

R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en NH₂ y NH₂Et.

35 **6.** El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1, 4, o 5, en el que:

X₁ se selecciona entre el grupo que consiste en Gly y Phe;

X_3 es Lys(iPr); y

X_7 es DGlu.

7. El péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 5 en el que:

R_1 está ausente;

X_1 , se selecciona entre el grupo que consiste en Gly y Phe;

X_3 es Lys(iPr);

X_7 es DGlu;

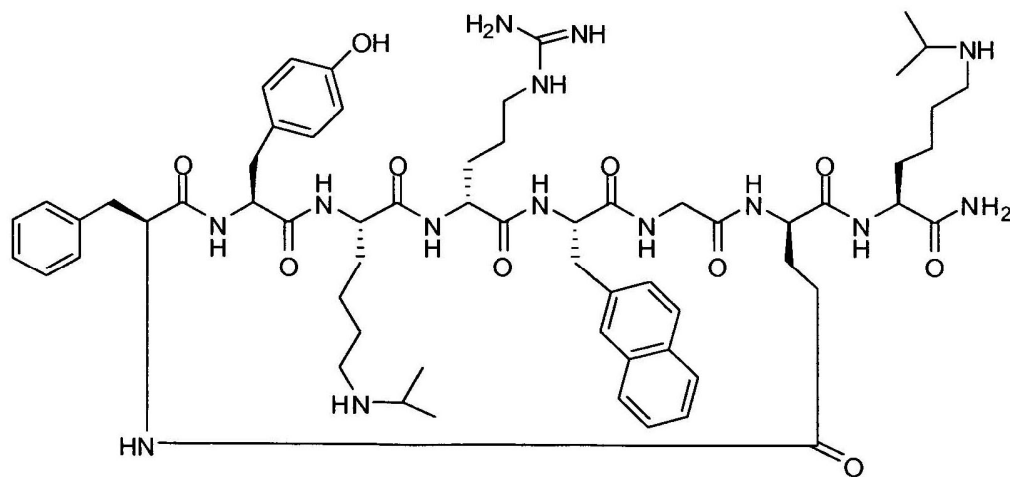
X_8 se selecciona entre el grupo que consiste en Arg, y Lys(iPr), o está ausente;

X_9 está ausente;

X_{10} está ausente; y

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en NH_2 y $NHEt$.

8. Un péptido lactama ciclado de fórmula:



(SEQ ID NO:70)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El péptido lactama ciclado de la reivindicación 8, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal del ácido acético.

10. Una composición farmacéutica que comprende un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en terapia.

12. Un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, infección por VIH, o un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica.

13. Uso de un péptido lactama ciclado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide, fibrosis pulmonar, infección por VIH, o un cáncer seleccionado entre el grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, neuroblastoma, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, mieloma múltiple, glioblastoma multiforme, y leucemia linfocítica crónica.