

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 579**

51 Int. Cl.:
C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08873860 .4**
96 Fecha de presentación: **10.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231701**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Peptidomiméticos con actividad antagonista de glucagón y agonista de GLP-1**

30 Prioridad:
11.12.2007 IN MU24202007
11.08.2008 IN MU16962008

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
CADILA HEALTHCARE LIMITED
ZYDUS TOWER SATELLITE CROSS ROADS
AHMEDABAD 380 015, GUJARAT, IN

72 Inventor/es:
BAHEKAR, Rajesh, H.;
JAIN, Mukul, R y
PATEL, Pankaj, Ramanbhai

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 382 579 T3

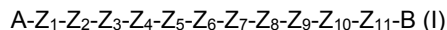
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Peptidomiméticos con actividad antagonista de glucagón y agonista de GLP-1

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen.



La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la Invención

10 La diabetes está caracterizada por el deterioro de la secreción de insulina desde las células β pancreáticas, la resistencia a la insulina o ambas (Cavaghan, M.K., et al., J. Clin. Invest. 2000, 106, 329). La mayoría de los pacientes diabéticos de tipo 2 se pueden tratar con agentes que reducen la producción de glucosa hepática (antagonistas de glucagón), reducen la absorción de glucosa desde el TGI, estimulan la función de las células β (secretagogos de insulina) o con agentes que aumentan la sensibilidad de los tejidos de los pacientes a la insulina (sensibilizan a la insulina). Los fármacos utilizados en la actualidad para tratar la diabetes de tipo 2 incluyen inhibidores de α -glucosidasa, sensibilizadores a la insulina, secretagogos de insulina y bloqueadores del canal K_{ATP} (Chehade, J. M., et al., Drugs, 2000, 60, 95). Sin embargo, casi la mitad de los sujetos diabéticos de tipo 2 pierden su respuesta a estos agentes a lo largo de un período de tiempo y por tanto requieren terapia con insulina. El tratamiento con insulina tiene varios inconvenientes, es inyectable, produce hipoglicemia y ocasiona ganancia de peso (Burge, M.R., Diabetes Obes. Metab., 1999, 1, 199).

15 Los problemas con el tratamiento actual necesitan nuevas terapias para tratar la diabetes de tipo 2. A este respecto, se encontró que el agonista del péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1), que promueve la secreción de insulina dependiente de glucosa en el páncreas y el antagonista del receptor de glucagón, que inhibe la producción de glucosa hepática mediante la inhibición de la glicogenolisis y gluconeogénesis, eran potencialmente terapéuticos. De este modo se encontró que el agonista de GLP-1 y el antagonista de glucagón juntos reducen los niveles de glucosa circulante y representan agentes terapéuticos útiles para el tratamiento y la prevención de la diabetes de tipo 2 (Perry, T.A., et al., Trends Pharmacol. Sci., 2003, 24, 377).

25 El glucagón y el GLP-1 son miembros de la familia de hormonas peptídicas relacionadas estructuralmente (familia de la secretina). El glucagón y el GLP-1 constituyen un grupo de péptidos altamente homólogos debido a que estas dos hormonas se originan a partir de un precursor común, el proglucagón, que después de un procesamiento específico del tejido conduce a la producción de GLP-1 predominantemente en el intestino y glucagón en el páncreas (Jiang, G., et al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284, E671-678). Los receptores para estos dos péptidos son homólogos (identidad de 58%) y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G de clase B (GPCR). Las GPCR de clase B también se denominan familia de receptores de secretina, que consisten en receptores de unión del péptido-15 en seres humanos. Los receptores GPCR comprenden un dominio extracelular N-terminal de 100-160 residuos, conectado a un dominio yuxtamembrana (dominio J) de siete hélices α que abarcan la membrana con bucles interpuestos y una cola C-terminal (Brubaker, P. L., et al., Receptors Channels, 2002, 8, 179). Los GPCR de clase B son activados por ligandos peptídicos endógenos de tamaño intermedio, típicamente de 30-40 aminoácidos (Hoare, S.R.J., Drug. Discovery Today, 2005, 10, 423; Gether, U., Endocrine Reviews, 2000, 21, 90).

30 El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos procesada a partir del proglucagón en las células α pancreáticas por PC2. El glucagón actúa a través de GPCR transmembrana de siete dominios, que consisten en 485 aminoácidos. El glucagón se libera al torrente sanguíneo cuando la glucosa circulante es poca. El papel fisiológico principal del glucagón es estimular la producción de glucosa hepática, conduciendo de ese modo a un aumento de la glicemia (Tan, K., et al., Diabetologia, 1985, 28, 435). El glucagón proporciona el mecanismo contrarregulador principal para la insulina al mantener la homeostasis de la glucosa *in vivo*. El glucagón y su receptor representan dianas potenciales para el tratamiento de la diabetes. El antagonismo de la acción del glucagón mediante el bloqueo de la acción del glucagón secretado en el receptor de glucagón (antagonista de glucagón) o mediante la inhibición (supresión) de la producción de glucagón representa en sí mismo una nueva posibilidad para la intervención de la diabetes y los trastornos metabólicos (Unson, C. G., et al., Peptides, 1989, 10, 1171; Parker, J. C., Diabetes, 2000, 49, 2079; Johnson, D. G., Science, 1982, 215, 1115; Ahn, J. M., JMC, 2001, 44(9), 1372-1379).

35 La amida de GLP-1 (7-36) es un producto del gen del proglucagón, que es secretado por las células L intestinales, en respuesta a la ingestión de alimento. La acción fisiológica de GLP-1 ha adquirido un interés considerable. El GLP-1 ejerce una acción múltiple por medio de la estimulación de la secreción de insulina a partir de las células β pancreáticas, de una manera dependiente de la glucosa (acción insulínica). El GLP-1 disminuye la concentración de glucagón en plasma circulante, inhibiendo su secreción (producción) desde las células α (Drucker D. J., Endocrinology, 2001, 142, 521-527). El GLP-1 también exhibe propiedades como la

estimulación del crecimiento de las células β , la supresión del apetito, el retraso del vaciado gástrico y la estimulación de la sensibilidad a la insulina (Nauck, M. A., *Horm. Metab. Res.*, 2004, 36, 852). En la actualidad, se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico diversos análogos de GLP-1 y EX-4, tales como Liraglutida / NN2211 (Novo Nordisk; Fase-III; documento WO 1998 008871), BIM 51077 (Ipsen; Fase-II; documento WO 2000 034331), CJC-1131 (ConjuChem; Fase-II; documento WO 2000 069911) y ZP-10 (Zealand y Aventis; Fase-II; documento WO 2001 004156) (Nauck M. A., *Regulatory Peptides*, 2004,115,13). Recientemente, BYETTA[®] (Exendina-4, AC 2933; documento US 5424286), se ha lanzado al mercado de los Estados Unidos (Amylin y Lilly). Sin embargo, todos los agonistas de GLP-1 existentes son liberados por medio de la ruta de administración parenteral, de manera que la aceptación por el paciente es un problema principal con la terapia basada en GLP-1 existente.

El sistema efector de los receptores de glucagón y GLP-1 es la enzima Adenilil Ciclasa (AC). La interacción del agonista de glucagón o GLP-1 con los receptores de glucagón o GLP-1 (GLP-1 R) ocasiona respectivamente la activación de AC, que convierte el ATP en AMPc. El aumento del nivel de AMPc intracelular eleva la razón de ADP/ATP, iniciando de ese modo la despolarización celular (debido al cierre del canal de K_{ATP}). El aumento del nivel de AMPc intracelular también activa la Proteína Quinasa (PK-A y PK-C), que eleva la concentración de Ca^{2+} citosólico, por medio de la apertura del canal de Ca^{2+} de tipo L. Un aumento del Ca^{2+} intracelular conduce a la exocitosis de insulina, en las células β pancreáticas y de péptido glucagón en las células α (Fehmann, H.C., *Endocr. Rev.*, 1995,16, 390).

El alineamiento de secuencias de GLP-1 y glucagón mostrado más abajo representa las relaciones estructurales primarias:

Glucagón: NH_2 -¹HSQGTFTSD⁹YSKYLD¹⁸SRRAQDFVQWLMNT²⁹-CONH₂ (Seq. ID No: 1)

GLP-1 (7-36): NH_2 -¹HAEGTFTSD⁹VSSYLEGQAAKEFIAWLKGR³⁰-CONH₂ (Seq. ID No: 2)

Primeros 1-9 residuos N-terminales del péptido GLP-1, con la amida C-terminal:

$NH_3^{(+)}$ -¹HAE⁽⁻⁾GTFTSD⁹⁽⁻⁾-CONH₂ (Seq. ID No: 3): Carga neta Negativa

Primeros 1-9 residuos N-terminales del péptido glucagón, con la amida C-terminal:

$NH_3^{(+)}$ -¹HSQGTFTSD^{9(-)}}-CONH₂ (Seq. ID No: 4): Carga neta Neutra

La abreviaturas de una sola letra para los aminoácidos se pueden encontrar en Zubay, G., *Biochemistry* 2^a ed., 1988, MacMillan Publishing, Nueva York, pág. 33.

Los péptidos GLP-1 nativos o sintéticos son metabolizados rápidamente por las enzimas proteolíticas, tales como la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) a un metabolito inactivo, limitando de ese modo el uso de GLP-1 como fármaco (Deacon, C. F., *Regulatory Peptides*, 2005, 128, 117). De un modo similar, a lo largo de los últimos años se ha informado sobre varios antagonistas de receptores de glucagón, no peptidílicos y peptidílicos de diversas estructuras, pero ninguno de ellos se encuentra en desarrollo activo o en pruebas clínicas (Kurukulasuriya, R., *Expert Opinion Therapeutic Patents*, 2005, 15, 1739; Lau, J., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 113; Petersen, K. F. *Diabetologia*, 2001, 44, 2018; Cascieri, M. A., *JBC*, 1999, 274, 8694). Se considera que la identificación de ligandos no peptídicos (especialmente agonistas) para los GPCR de clase B es el principal obstáculo para el descubrimiento del fármaco. El HTS ha producido aparentemente pocos aciertos (documento US 2005/6927214; documento WO 2000/042026; documento US 2007/0043093), no obstante, el escrutinio de esos aciertos frente a los receptores correspondientes, especialmente en condiciones *in vivo* (modelos animales) es proclive a falsos negativos (Murphy, K.G., *PNAS*, 2007,104, 689).

El glucagón y el GLP-1 desempeñan ambos papeles principales en la homeostasis global de la glucosa (Drucker, D. J., *J. Clin. Invest.*, 2007, 117, 24; Bollyky, J., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 2879). El glucagón aumenta las concentraciones de glucosa en plasma por medio de la estimulación de la gluconeogénesis y la glicogenólisis en el hígado mientras que GLP-1 reduce las concentraciones de glucosa en plasma mediadas por la secreción de insulina dependiente de glucosa (Mojsov, S., et al., *JBC*, 1990, 265, 8001). El conocimiento de la importancia del péptido glucagón y el GLP-1 en el mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre normales, en los últimos años, ha resultado de considerable interés para la identificación de un ligando sencillo, que actúe como antagonista del receptor de glucagón y antagonista del receptor de GLP-1 (Claus, T. H., *J. Endocrinology*, 2007, 192, 371; Pan C.Q., *JBC*, 2006, 281,12506).

Si bien puede ser difícil la identificación de un potente agonista de GLP-1 no peptídico (Chen, D., *PNAS*, 2007, 104, 943; Knudsen, L. B., *PNAS*, 2007, 104, 937) el diseño de un peptidomimético híbrido que actúe como antagonista de glucagón y agonista del receptor de GLP-1 proporcionaría probablemente un enfoque novedoso para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (Claus, T.H., *J. Endocrinology*, 2007, 192, 371). Últimamente, se ha informado sobre una serie de péptidos quiméricos, que actúan sobre el agonista del receptor de GLP-1 y el antagonista del receptor de glucagón, construidos principalmente combinando los residuos N-terminales del péptido glucagón

(residuos 1-26) con los últimos 4 residuos C-terminales del péptido GLP-1 (VKGR) (Pan C.Q., et al., documento US 6864069 B2; Pan C.Q., JBC, 2006,281,12506).

Se ha informado en las publicaciones especializadas de estudios sobre la relación estructura-actividad ("SAR" por sus siglas en Inglés de Relationship Structure-Activity) para determinar el papel de los aminoácidos individuales en las secuencias del glucagón y GLP-1 (Runge, S., JBC, 2003, 278, 28005; Mann, R., Biochem. Soc. Trans., 2007, 35, 713). El glucagón y el GLP-1 no tienen una estructura definida en solución acuosa, pero en presencia de micelas o en el entono mimético de la membrana, adoptan una estructura en hélice alfa en la sección media, con regiones N- y C-terminales flexibles (Thornton, K., Biochemistry, 1994, 33, 3532; Neidigh, J. W., Biochemistry, 2001, 40, 13188). Esto sugiere que la estructura helicoidal es requerida para la unión de ligandos peptídicos a sus receptores respectivos. Las mutaciones o la delección de aminoácidos en la región N-terminal de ambos péptidos da como resultado antagonistas de los receptores o compuestos inactivos, sugiriendo la importancia del extremo N para la activación del receptor por los péptidos tanto glucagón como GLP-1 (Hjorth, S.A., JBC, 1994,269,30121; Green, B. D., J. Mol. Endocrinology, 2003, 31, 529). *In vivo*, GLP-1 resulta degradado rápidamente por la dipeptidil-peptidasa IV (DPP IV), una proteasa responsable de la escisión de péptidos que contienen residuos de prolina o alanina en la penúltima posición N-terminal, dando como resultado metabolitos inactivos. La sustitución de los sitios susceptibles a la DPP-IV, tal como la sustitución de Ala en la posición 2^a del péptido GLP-1 por D-Ala, Aib o Hfl (hexafluoroleucina) mejora enormemente la estabilidad en plasma (Deacon, C. F., Diabetes, 1998, 47, 764; Meng, H., J. Med. Chem., 2008, 51, 7303-7307).

En la presente investigación, los autores de la presente invención encontraron que el acoplamiento de una secuencia N-terminal del péptido glucagón (primeros 1-9 residuos, Seq. ID. No. 4) a un dipéptido de dos aminoácidos no naturales dio como resultado la identificación de una clase novedosa de peptidomiméticos que tienen actividades antagónica de glucagón y agonística de GLP-1, con un grado de sensibilidad variable. Para aumentar la duración de la acción y la estabilidad frente a la enzima DPP-IV, los autores de la presente invención han modificado de una manera específica del sitio los peptidomiméticos híbridos selectivamente en la posición Z₂ con aminoácidos no naturales tales como D-Ala, Aib, α-metil prolina (α-Me-Pro), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP) y ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ACP) y han tenido éxito en la identificación de peptidomiméticos cortos. Algunos de los peptidomiméticos mostraron eficacia incluso mediante la ruta de administración oral, a la vez que se conservaban las actividades antagónica del glucagón y agonística de GLP-1.

Técnica anterior y estrategia de diseño

Se ha informado sobre una serie de moduladores de GLP-1 modificados N-terminalmente con la fórmula general Xaa1-Xaa11, donde Xaa1-Xaa9 representan los primeros 1-9 residuos del péptido GLP-1 (HAEGTFTSD; Seq. ID No. 3), con algunos análogos en los que Xaa2 representa Ala o es remplazado opcionalmente por Aib, Xaa3 representa aminoácidos con una cadena lateral de ácido carboxílico tales como ácido glutámico y ácido aspártico, pero no Gln (Q), que se conserva en la secuencia N-terminal del péptido glucagón (HSQGTFTSD, Seq. ID No. 4). Xaa6 representa Phe o es remplazado opcionalmente por α-Me-2F-Phe-, Xaa9 representa aminoácidos con cadenas laterales de ácido carboxílico o amida tales como ácido aspártico, ácido glutámico, asparragina etc., Xaa10 representa derivados de bifenil alanina (Bip) sustituidos o no sustituidos, y Xaa11 representa derivados de bifenil alanina (Bip) sustituidos o no sustituidos o derivados de ácido 2-amino-5-fenil-pentanoico sustituidos o no sustituidos (APPA) (documento WO 2003/ 033671 A2; documento US 2004/ 0127423 A1; documento WO 2004/ 094461 A2; documento US 2006 / 0004222 A1; documento WO 2006/ 014287 A1; documento WO 2006/127948 A2; documento WO 2007/082264 A2; documento US 2007/0021346 A1; documento US2007/0099835; documento US 2007/0238669A1; documento WO 2007/140284 A2; documento US 2006/7145040B2; documento US 2007/ 7238671 B2; documento US 2007/ 7238670 B2; documento US 2007/ 0287670 A1; documento US 2008/ 0045461 A1).

Antes, se había informado de una serie de peptidomiméticos de 11 aminoácidos novedosos, que consistían principalmente en una secuencia N-terminal del péptido glucagón (primeros 1-9 residuos, Seq. ID. No. 4) como componente de activación, unido covalentemente a un dipéptido de dos aminoácidos innaturales (derivados de bifenil alanina (Bip) sustituidos o no sustituidos), como componente de unión, que mostraron principalmente secreción de insulina dependiente de glucosa. Además, estos peptidomiméticos mostraron actividad antagónica del receptor de glucagón, junto con actividad agonística del receptor de GLP-1 (documento WO 2008/ 062457 A2).

En la presente invención, se informa sobre peptidomiméticos de fórmula (I) (más adelante referidos como peptidomiméticos). En esta invención, en lugar de componentes de unión dipeptídicos basados en bifenil alanina (Bip), los autores de la presente invención utilizaron derivados dipeptídicos basados en Bip(OMe)-APPA sustituidos o no sustituidos como componentes de unión. Sorprendentemente, en lugar de los 9 primeros residuos la secuencia N-terminal del péptido GLP-1 (HAEGTFTSD; **Seq. ID No. 3**), cuando los autores de la presente invención anclaron este dipéptido a los primeros 9 residuos de la secuencia N-terminal del péptido glucagón (¹HSQGTFTSD⁹; **Seq. ID No: 4**), encontraron que este peptidomimético (NH₃⁺-HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂; **Seq. ID No. 5**) mostró principalmente actividad antagónica del receptor de glucagón, junto con actividad agonística del receptor de GLP-1, Figura 1.

Los peptidomiméticos de fórmula (I) actúan principalmente como antagonistas del receptor de glucagón y también exhiben efectos agonísticos de GLP-1R. Diferentes peptidomiméticos referidos en esta invención mostraron una

secreción de insulina dependiente de glucosa significativa (*in vitro*) y niveles de glucosa circulante reducidos (*in vivo*), con diferente nivel de afinidad/selectividad hacia los receptores de glucagón y GLP-1. Además, en comparación con los peptidomiméticos previos referidos (por ej. como en el documento WO 2008/062457 A2), estos peptidomiméticos, derivados dipeptídicos basados en Bip(OMe)-APPA sustituidos o no sustituidos como componentes de unión mostraron un aumento de estabilidad a la escisión proteolítica, especialmente frente a DPP-IV, enzimas gástricas e intestinales. Por lo tanto, se encontró que algunos de los peptidomiméticos son estables frente a enzimas del TGI y al pH ácido del estómago, con biodisponibilidad oral mejorada, haciéndolos candidatos adecuados para el tratamiento/mitigación/profilaxis tanto de la diabetes de tipo 1 como de tipo 2, los trastornos metabólicos y trastornos relacionados.

10 Compendio de la invención

La presente invención describe un grupo de peptidomiméticos que funcionan como antagonista de receptor de glucagón y agonista del receptor de GLP-1, que tiene diferentes grados de afinidad/selectividad hacia ambos receptores y útil para reducir los niveles de glucosa circulante y para el tratamiento de la diabetes. Estos peptidomiméticos están definidos por la fórmula general (I) como se proporciona más abajo. Los peptidomiméticos de la presente invención son útiles en el tratamiento del organismo humano o animal, mediante la regulación de la acción de la insulina y el glucagón. Debido a la incorporación de un componente de unión metabólicamente estable, los peptidomiméticos de la presente invención mostraron una biodisponibilidad oral mejorada y por lo tanto se encontró que eran adecuados para el tratamiento/mitigación/regulación o profilaxis de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2 y de trastornos metabólicos asociados.

20 Realizaciones preferidas

Una realización preferida de la presente invención es proporcionar peptidomiméticos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen o sus mezclas, adecuados para el tratamiento/mitigación/regulación de la diabetes.

En otra realización preferida se proporciona un procedimiento para la preparación de peptidomiméticos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

En una realización preferida adicionalmente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen peptidomiméticos de fórmula general (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y sus mezclas que tienen portadores, disolventes, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables y otros medios empleados normalmente en su fabricación.

En una realización aún más preferida se proporciona el uso de los peptidomiméticos de la presente invención como agentes antidiabéticos, por medio de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz y no tóxica de los peptidomiméticos de fórmula (I), o sus composiciones farmacéuticamente aceptables a los mamíferos que necesiten tal tratamiento.

35 Abreviaturas utilizadas

Se emplean las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en cualquier parte de la presente memoria:

Aib = Ácido α -aminoisobutírico,

ACN = Acetonitrilo,

APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico,

40 ACPP= ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico,

ADMP= Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico,

AMCB= Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico,

2F-APPA= Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico,

2,4-diF-APPA= Ácido 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)pentanoico,

45 2CF₃-APPA= Ácido 2-amino-5-(2-(trifluorometil)fenil)pentanoico,

2CF₃,4F-APPA= Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico,

2F, 4CF₃-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico,

2Cl-APPA= Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico,

- 2Cl, 4OMe-APPA= Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico,
 Bip = Bifenilalanina,
 Bip(OMe)= 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina,
 α-Me-Bip(OMe)= Bip(OMe) α-metilada,
 5 N(Me)-Bip(OMe)= Bip(OMe) N-metilada,
 Bn = Bencilo,
 Boc = terc-Butoxicarbonilo,
 Bu[†] = Grupo O-terc-butilo,
 AMPc = Adenosin monofosfato 3',5'-cíclico,
 10 DCM = Diclorometano,
 DMF = N,N-Dimetilformamida,
 DIPCDI= Di-isopropilcarbodiimida,
 DIPEA= Diisopropiletilamina,
 Et = Etilo,
 15 Et₂O = Éter dietílico,
 Fmoc = Fluorenilmetoxicarbonilo,
 g = Gramos,
 GLP-1R = Receptor del Péptido 1 de tipo Glucagón,
 Glucagón R= Receptor de glucagón,
 20 h = Horas,
 Hfl = 5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina,
 HOBt = Hidroxibenzotriazol,
 HOAt= 7-Aza-hidroxibenzotriazol,
 HBTU = Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil aminio,
 25 HPLC = Cromatografía Líquida de Alta Resolución,
 i.p.= intraperitoneal,
 L = Litro,
 LC /MS = Cromatografía Líquida / Espectrometría de Masas,
 Me = Metilo,
 30 Min = minutos,
 mL = mililitro,
 µl = microlitro,
 mg = miligramos,
 mmol = milimoles,
 35 MS= Espectrometría de Masas,
 PyBOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio,
 SPPS = Síntesis Peptídica en Fase Sólida,

sc = subcutánea,

TMS = Trimetilsililo,

TIPS = Triisopropilsilano,

TFA = Ácido trifluoroacético,

5 TBTU= Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio,

Trt= Grupo tritilo,

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la actividad antagónica del receptor de glucagón humano *in vitro* y la actividad agonística del receptor de GLP-1 con el Seq. ID. 5.

10 La Figura 2 ilustra ejemplos de los aminoácidos protegidos ortogonalmente utilizados en la síntesis peptídica en fase sólida basada en Fmoc (SPPS) de los peptidomiméticos.

La Figura 3 ilustra la determinación de DRC y CE_{50} *in vitro* de la Exendina (Figura A) y el Seq. ID No. 38 (Figura B), en un análisis de H GLP-1 R.

15 La Figura 4 ilustra la reducción de glucosa *in vivo* en ratones C57, con el Seq. ID No. 38, después de la administración intraperitoneal (i.p).

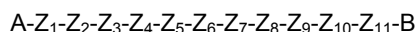
La Figura 5 ilustra la reducción de glucosa *in vivo* en ratones C57, con el Seq. ID No. 38, después de la administración oral (p.o.).

La Figura 6 ilustra la reducción de glucosa *in vivo* en ratones db/db, con el Seq. ID No. 38, después de la administración oral (p.o).

20 La Figura 7 ilustra los niveles de insulina en suero después de una única administración oral de vehículos/peptidomiméticos de ensayo (Seq. ID. No. 10, 20 y 25), en ratones C57BL/6J (*in vivo*).

Descripción Detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, los peptidomiméticos sintéticos que tienen la fórmula estructural (I), mostraron secreción de insulina dependiente de glucosa. Además, se encontró que estos peptidomiméticos mostraron actividad antagónica del receptor de glucagón, junto con actividad agonística del receptor de GLP-1. Estos peptidomiméticos de acción dual muestran un aumento de estabilidad a la escisión proteolítica, especialmente frente a la enzima DPP-IV (Dipeptidil peptidasa-IV). Se encontró que la mayoría de los peptidomiméticos eran estables en plasma de rata hasta 24 horas (*in vitro*), mostraban un aumento de estabilidad frente a enzimas del TGI tales como la pepsina y al pH ácido del estómago y también frente a los microsomas del hígado (*in vitro*). Debido al aumento de estabilidad metabólica, algunos de estos peptidomiméticos se pueden liberar también por medio de rutas de administración oral, para el tratamiento o la prevención de la diabetes y trastornos metabólicos relacionados.



(I)

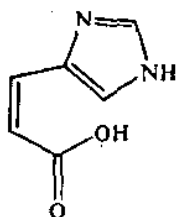
35 donde, A representa los grupos -NH-R₁, R₃-CO-, R₃-O-CO- o R₃-SO₂-, donde R₁ representa hidrógeno, o una cadena alquílica (C₁-C₁₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida; R₃ se selecciona entre los grupos alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, heteroarilo o arilalquilo;

En una realización preferida, el grupo arilo se selecciona entre los grupos fenilo, difenilo, naftilo, indanilo, fluorenilo o bifenilo; el grupo heteroarilo se selecciona entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, benzofuranilo;

40 B representa -COOR₂, -CONHR₂ o CH₂OR₂, donde R₂ representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre un grupo alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado, grupos arilo o aralquilo como se ha definido anteriormente;

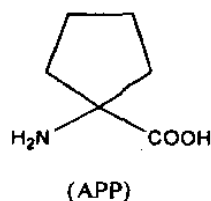
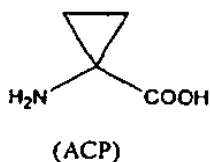
Z₁ a Z₁₁ representan aminoácidos naturales o innaturales, conectados entre sí mediante enlace amida, a no ser que se especifique lo contrario.

45 Z₁ representa L-Histidina (H), D-Histidina (dH) o Ácido urocánico (UA);

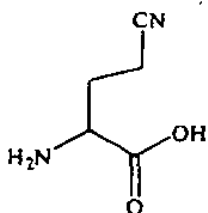


ácido urocánico (UA)

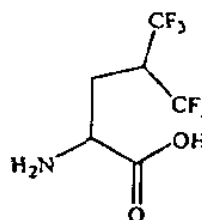
5 Z_2 representa un aminoácido de origen natural o innatural seleccionado del grupo que consiste en L-Serina (S), D-Serina (dS), L-Alanina (A), D-Alanina (dA), α -metilprolina (α -Me-Pro), ácido α -amino-isobutírico (Aib), ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP);



Z_3 representa L-Glutamina (Gln; Q), D-Glutamina (dQ) o compuestos de fórmula II (CNB o Hfl).



Ácido 2-amino-4-ciano-butírico (CNB)



Hexafluoroleucina (Hfl)

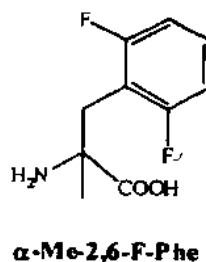
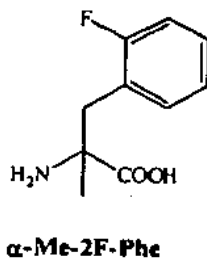
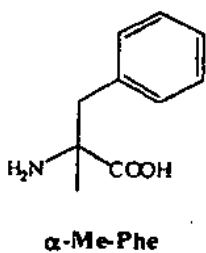
10

Fórmula II

Z_4 representa Glicina (G) o los aminoácidos innaturales ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP) o ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP);

15 Z_5 representa un aminoácido de origen natural o innatural que comprende una cadena lateral hidroxilada; un Z_5 preferido es L-Treonina (T), D-Treonina (dT), L-Alo-treonina (alo-Thr; alo-T), D-alotreonina (d-alo-Thr; d-alo-T);

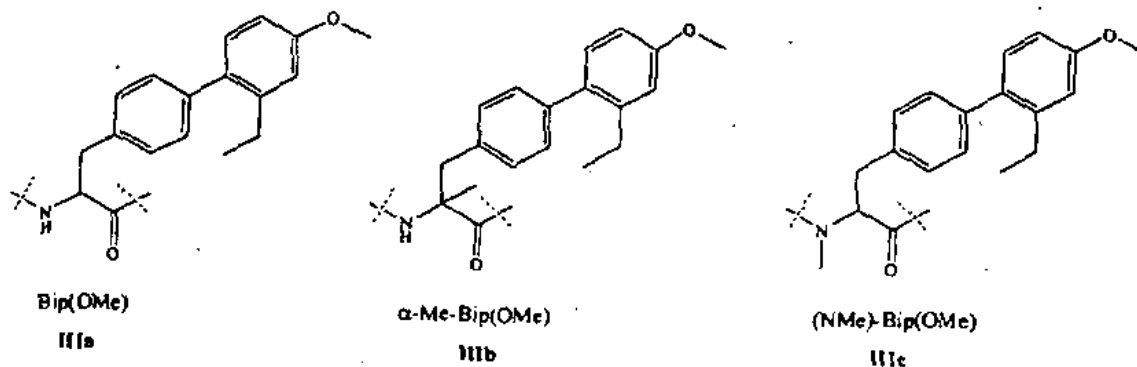
20 Z_6 representa un aminoácido de origen natural o innatural con un carbono alfa disustituido que tiene dos cadenas laterales, donde cada una de ellas puede ser independientemente alquilo o arilo sustituidos opcionalmente o un grupo aralquilo donde los sustituyentes se pueden seleccionar entre uno o más grupos alquilo o uno o más grupos halo. El Z_6 preferido representa, alfa-metil-fenilalanina (α -Me-Phe-), alfa-metil-2-fluorofenilalanina (α -Me-2F-Phe-) o alfa-metil-2,6-difluorofenilalanina (α -Me-2,6-F-Phe-).



Z₇ y Z₈ representan independientemente un aminoácido de origen natural o no natural que comprende una cadena lateral hidroxilada, los Z₇ y Z₈ preferidos se seleccionan independientemente entre Treonina, Serina, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP), como se ha definido anteriormente;

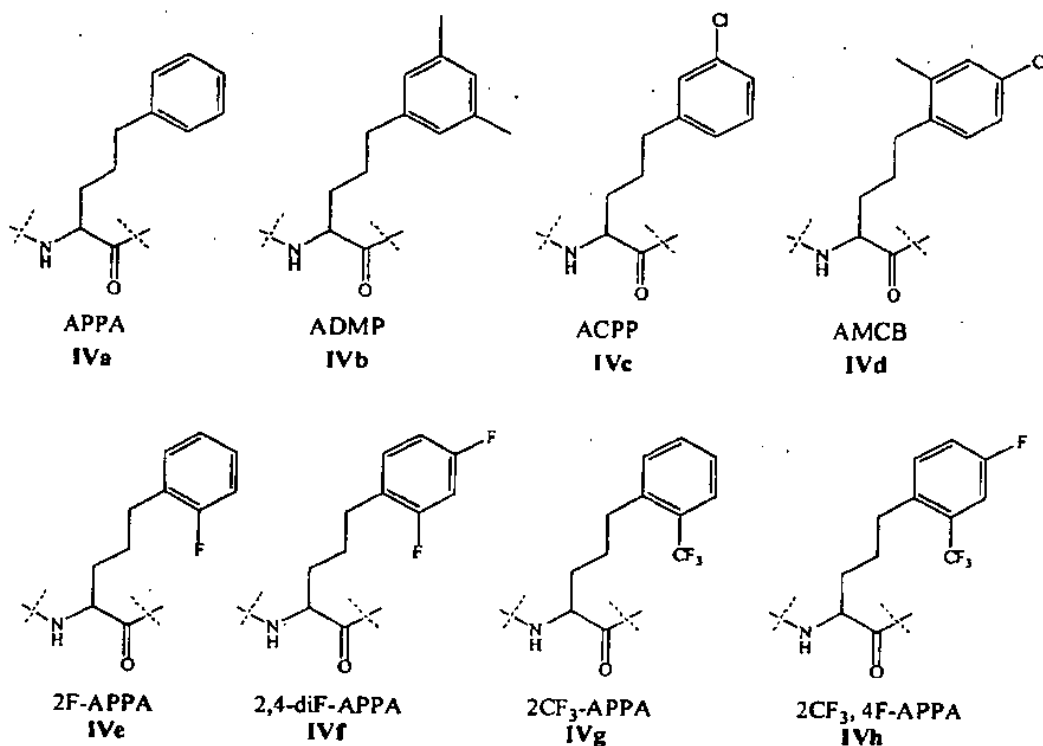
5 Z₉ representa independientemente un aminoácido de origen natural o no natural que tiene una cadena lateral aminoácida que comprende un grupo ácido. El Z₉ preferido se selecciona entre Ácido L-aspartico (D), Ácido D-aspartico (dD) o compuestos de **fórmula II**, como se ha definido anteriormente.

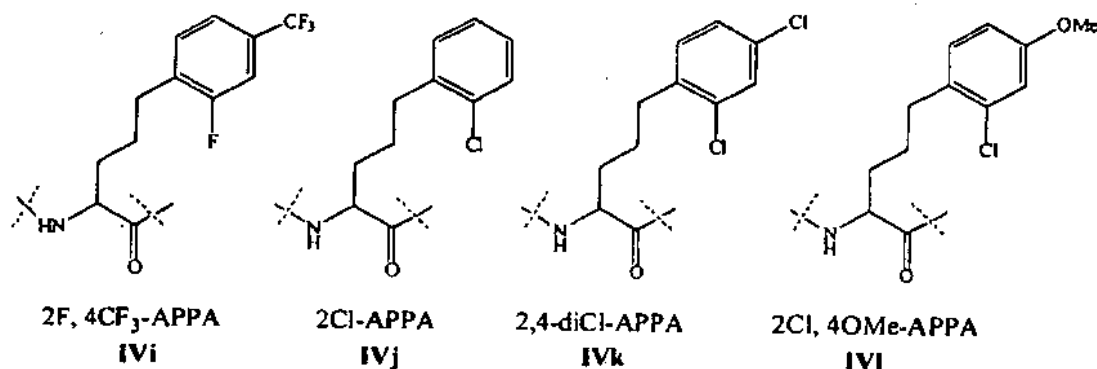
Z₁₀ representa un aminoácido innatural L o D de **fórmula III** (a-c); seleccionado entre 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina sustituida o no sustituida (Bip(OMe)) y sus derivados.



10 Z₁₁ representa un aminoácido innatural L o D de **fórmula IV** (a-1); seleccionado entre el Ácido 2-amino-5-fenil-pentanoico sustituido o no sustituido (APPA) y sus derivados.

15 En una realización adicional el enlace amida entre Z₉ y Z₁₀ o Z₁₀ y Z₁₁ o Z₉-Z₁₁ puede estar N-metilado, representado por la abreviatura "(NMe)", tal como D-(NMe)-(Bip(OMe)); (Bip(OMe))-(NMe)-APPA; D-(NMe)-(Bip(OMe))-(NMe)-APPA; puede ser un enlace tioamida, representado por la abreviatura "C=S", tal como D-(C=S)-(Bip(OMe)); Bip(OMe)-(C=S)-(APPA); D-(C=S)-(Bip(OMe))-(C=S)-(APPA) o el enlace tioamida representado entre Z₉ y Z₁₀ o Z₁₀ y Z₁₁ o Z₉-Z₁₁ se puede reducir al grupo "-CH₂-", tal como D-(CH₂)-(Bip(OMe)); Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA); D-(CH₂)-(Bip(OMe))-(CH₂)-(APPA).





Definiciones:

El término "aminoácidos naturales" indica los veinte aminoácidos, que se encuentran presentes en la naturaleza.

5 El término "aminoácidos innaturales" o "aminoácidos no naturales" representa cualquier reposición de L-aminoácidos por los correspondientes D-aminoácidos por ejemplo la reposición de L-Ala por D-Ala y similares o las modificaciones adecuadas de los L o D aminoácidos, ácidos aminoalquílicos, ya sea por medio de

- α -alquilación tal como la sustitución de Ala por α -metil Ala (Aib), la reposición de Phe por alfa-metil-fenilalanina (- α -Me-Phe-), alfa-metil-2-fluorofenilalanina (- α -Me-2F-Phe-) o alfa-metil-2,6-difluorofenilalanina (- α -Me-2,6-F-Phe-);
- 10 • sustitución en la cadena lateral de un aminoácido tal como sustitución de la cadena lateral de un aminoácido aromático por halógeno, alquilo (C₁-C₃), grupos arilo, más específicamente la reposición de Phe por alfa-metil-2-fluorofenilalanina (- α -Me-2F-Phe-) o alfa-metil-2,6-difluorofenilalanina (- α -Me-2,6-F-Phe-);
- N-metilación de aminoácidos, representados por medio de la abreviatura "(NMe)", tales como (NMe)-Bip(OMe) o (NMe)-APPA;
- 15 • Reposición del enlace amida por un enlace tioamida, representado por la abreviatura "C=S", químicamente, la modificación amida a tioamida de un dipéptido se puede lograr por medio del tratamiento de un dipéptido protegido, en fase de solución o sobre un soporte sólido, utilizando reactivo de Lawssen. Además, el enlace tioamida entre dipéptidos se puede convertir en un grupo "-CH₂-", (desoxopéptido), utilizando la reducción con boruro de níquel (Jr. Guzic, F.S., Tetrahedron Letters, 1990,31(1), 23-26).

20 Los diferentes grupos, radicales y sustituyentes utilizados en la memoria se describen en los siguientes párrafos.

El término "alquilo" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un radical lineal o ramificado que contiene de uno a diez carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, t-amilo, n-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, heptilo, octilo, decilo y similares.

25 El término "cicloalquilo" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un radical que contiene tres a siete carbonos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "arilo" o "aromático" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un sistema aromático que contiene uno, dos o tres anillos, donde tales anillos pueden estar unidos entre sí de una

30 manera pendiente o pueden estar fusionados, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo, y similares. El término "arilalquilo" indica un grupo alquilo, como se ha definido más arriba, unido a un arilo, tal como bencilo, feniletilo, naftilmetilo, y similares. El término "ariloxi" indica un radical arilo, como se ha definido más arriba, unido a un grupo alcoxi, tal como fenoxi, naftiloxi y similares, que puede estar sustituido.

El término "aralcoxi" indica un radical arilalquilo, como se define más arriba, tal como benciloxi, fenetiloxi, naftilmetiloxi, fenilpropiloxi, y similares, que puede estar sustituido.

35 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un sistema aromático que contiene uno, dos o tres anillos donde tales anillos pueden estar unidos entre sí de una manera pendiente o pueden estar fusionados conteniendo uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

40 El término "heteroaralquilo" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un grupo heteroarilo, como se define más arriba, unido a una cadena carbonada saturada lineal o ramificada que

contiene de 1 a 6 carbonos. Los términos "heteroarilo", "heteroalcoxi", "heterocicloxi" indican grupos heteroarilo, heteroarilalquilo, respectivamente, como se define más arriba, unidos a un átomo de oxígeno.

El término "acilo" utilizado en la presente memoria, ya sea solo o combinado con otros radicales, indica un radical que contiene de uno a ocho carbonos tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, iso-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares, que puede estar sustituido.

El término "ácido carboxílico" utilizado en la presente memoria, solo o combinado con otros radicales indica un grupo -COOH, e incluye derivados de ácido carboxílico tales como ésteres y amidas. El término "éster" utilizado en la presente memoria, solo o combinado con otros radicales, indica un grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, donde los radicales éster son alcocarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares, que puede estar sustituido.

A menos que se indique de otro modo, el término "aminoácido" según se emplea en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo incluye, sin limitación, un grupo amino y un grupo carboxilo ligados al mismo carbono, referido como carbono "α".

La configuración "S" absoluta en el carbono "α" es referida comúnmente como configuración "L" o natural. La configuración "R" en el carbono "α" es referida comúnmente como aminoácido "D". En el caso en el que ambos "sustituyentes α" son iguales, por ejemplo hidrógeno o metilo, los aminoácidos son Gly o Aib y no son quirales. La letra minúscula "d" indica la quiralidad de los D-aminoácidos. En la memoria, cada vez que se describe cualquier aminoácido, éste incluye tanto la forma L como la D, a menos que se especifique de otro modo. Así, la **Tabla 2** proporciona una lista de peptidomiméticos preparados en esta invención, en la que cada uno de los aminoácidos podría ser "L" o "D".

El término "antagonista del receptor" hace referencia a compuestos que inhiben la activación del receptor y la generación del segundo mensajero tal como el AMP cíclico por medio de unión competitiva o no competitiva.

El término "antagonista del receptor de Glucagón" hace referencia a compuestos que inhiben la activación del receptor de glucagón.

El término "modulador o agonista del receptor de "GLP-1" hace referencia a un compuesto que actúa en el receptor de GLP-1 para alterar su capacidad para regular los eventos de señalización aguas abajo, tales como la producción de AMPc y la liberación de insulina. Un ejemplo de los moduladores del receptor incluye agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos y potenciadores alostéricos.

De acuerdo con la presente invención, los peptidomiméticos aislados sintéticos descritos en la presente memoria actúan principalmente como un antagonista del receptor de glucagón. Además, se encontró que estos peptidomiméticos también actúan como agonistas del receptor de GLP-1. Estos peptidomiméticos sintéticos muestran propiedades antagonistas deseables del receptor de glucagón *in vitro* así como actividad agonística del receptor de GLP-1 en células CHO transfectadas con el receptor de glucagón o de GLP-1 humano (H Glucagón R o HGLP-1R), en el intervalo de concentración de 1 - 100 nM. La actividad agonística de H GLP-1 R se evalúa por medio de la estimación de la cantidad de AMPc liberado, mientras la actividad antagónica de glucagón se evalúa midiendo la cantidad de producción de AMPc inhibida por los peptidomiméticos de ensayo, en presencia del péptido glucagón. Los peptidomiméticos novedosos muestran una actividad antagónica del receptor de glucagón *in vitro* deseable en células CHO transfectadas con receptor de glucagón humano, en el intervalo de concentración de 1-100 nM. Algunos de los peptidomiméticos de ensayo preparados muestran una liberación de insulina dependiente de glucosa y reducen la hiperglicemia en ayunas, sin ocasionar hipoglicemia, cuando se someten a ensayo *in vivo*, en diferentes modelos de animales diabéticos, tales como ratones C57 hiperglicémicos, ratones ob/ob y db/db, haciendo de ellos de este modo candidatos terapéuticos ideales para el tratamiento y la prevención de la diabetes de tipo 2. Estas nuevas clases de peptidomiméticos pueden ser administradas por medio de rutas de administración orales o parenterales.

La presente invención proporciona peptidomiméticos de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que emplean tales peptidomiméticos ya sean solos o combinados y métodos de utilización de tales peptidomiméticos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un peptidomimético de fórmula (I), solo o combinado, con un portador farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente se proporcionan los peptidomiméticos de la invención para tratar o retrasar el progreso o el comienzo de la diabetes, especialmente la diabetes de tipo 2, incluyendo las complicaciones de la diabetes, que incluyen retinopatía, neuropatía, nefropatía y retraso en la curación de heridas y enfermedades relacionadas tales como la resistencia a la insulina (homeostasis deteriorada de la glucosa), hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia incluyendo hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis e hipertensión, donde se administra a un mamífero, por ejemplo un ser humano, un paciente que necesita tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un peptidomimético de fórmula (I) o sus combinaciones.

Preparación de los peptidomiméticos:

Se pueden emplear numerosas rutas sintéticas para preparar los peptidomiméticos de la presente invención bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis peptídica. Los peptidomiméticos de fórmula (I), donde todos los símbolos se definen como antes, pueden ser sintetizados utilizando los métodos descritos más abajo, junto con los mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis peptídica, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos referidos incluyen, pero no están limitados a, los descritos más abajo.

Los peptidomiméticos descritos en la presente memoria pueden ser producidos mediante síntesis química utilizando variaciones adecuadas de diferentes mecanismos en fase sólida conocidos generalmente tales como los descritos por G. Barany y R. B. Merrifield, en "The peptides: Analysis, synthesis, Biology"; Volumen 2- "Special methods in peptide synthesis, Parte A", págs. 3-284, E. Gross y J. Meienhofer, Eds., Academic Press, Nueva York, 1980; y J. M. Stewart y J. D. Young, en "Solid-phase peptide synthesis" 2ª Ed., Pierce chemical Co., Rockford II, 1984.

La estrategia preferida para preparar los peptidomiméticos de esta invención se basa en el uso del enfoque de la SPPS basada en Fmoc, en el que se utiliza el grupo Fmoc (9-Fluorenil-metil-metiloxycarbonilo) para la protección temporal del grupo amino α , combinado con los grupos protectores lábiles ácidos, tales como los grupos t-butiloxycarbonilo (Boc), terc-butilo (Bu^t), Tritilo (Trt) (**Figura 2**), para la protección temporal de las cadenas laterales de los aminoácidos (véanse por ejemplo, E. Atherton y R. C. Sheppard, "The Fluorenilmethoxycarbonyl amino protecting group", en "The peptides: Analysis, synthesis, Biology"; Volumen 9 - "Special methods in peptide synthesis, Parte C", págs. 1- 38, S. Udenfriend y J. Meienhofer, Eds., Academic Press, San Diego, 1987).

Los peptidomiméticos pueden ser sintetizados por etapas sobre un soporte polimérico insoluble (resina), partiendo desde el extremo C del péptido. En una realización, la síntesis se inicia adjuntando el aminoácido C-terminal del péptido a la resina por medio de la formación de un enlace amida, éster o éter. Esto permite la liberación eventual del péptido resultante en forma de una amida, un ácido carboxílico o un alcohol C-terminal, respectivamente.

En la SPPS basada en Fmoc, es necesario que el aminoácido C-terminal y todos los demás aminoácidos utilizados en la síntesis tengan sus grupos amino α y las funcionalidades de las cadenas laterales (si estuvieran presentes) protegidos de manera diferente (protección ortogonal), de manera que el grupo protector del amino α pueda ser eliminado selectivamente durante la síntesis, utilizando una base adecuada tal como disolución de piperidina al 20%, sin la escisión prematura del péptido de la resina o la desprotección de los grupos protectores de la cadena lateral, protegidos normalmente con los grupos protectores lábiles ácidos.

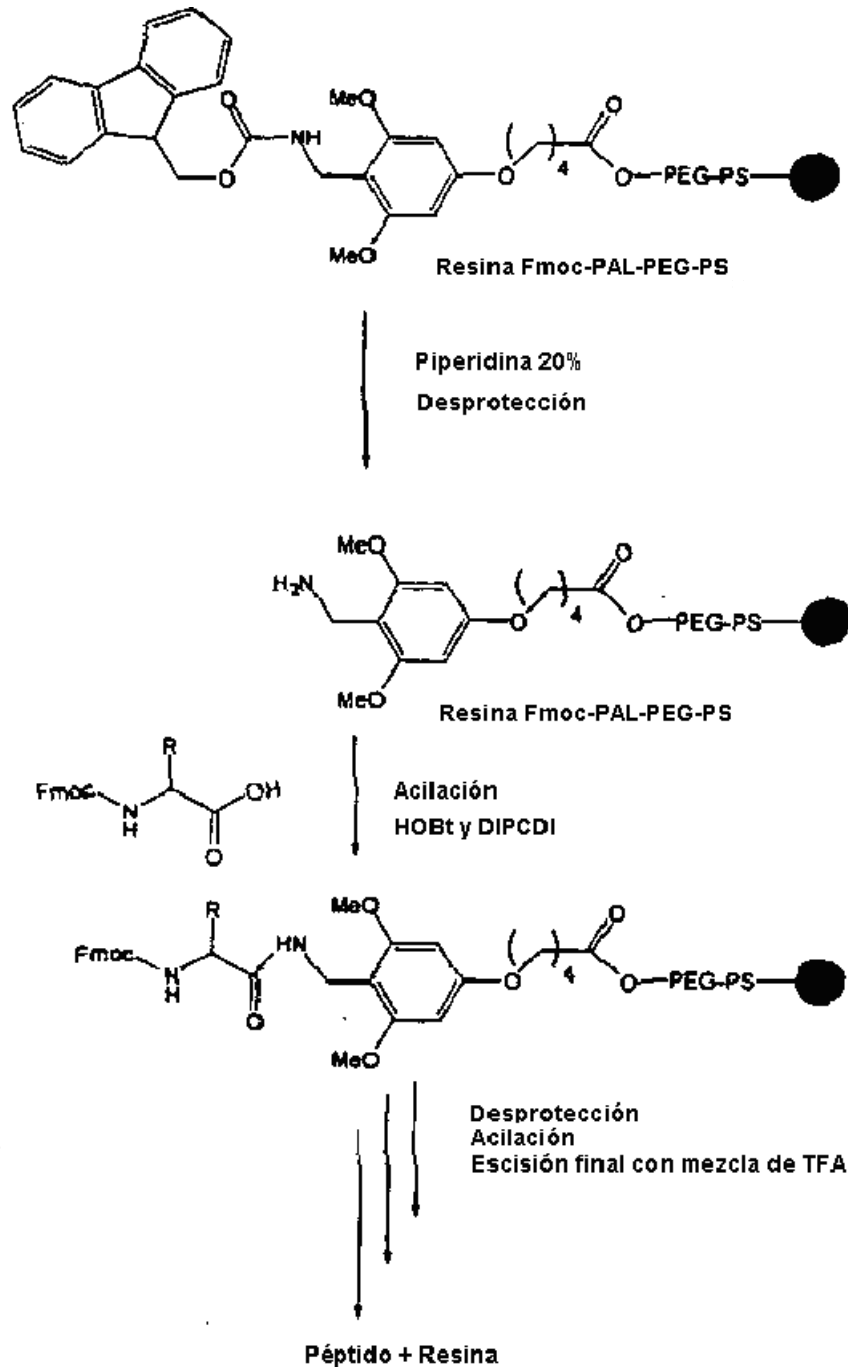
El acoplamiento de un aminoácido se realiza mediante la activación de su grupo carboxilo como éster activo y la reacción del mismo con un grupo amino α no bloqueado del aminoácido N-terminal anclado a la resina. Después de cada acoplamiento y desprotección, se lavó la peptidil-resina con el exceso de disolventes, tal como DMF, DCM y éter dietílico. La secuencia de la desprotección y el acoplamiento del grupo amino α se repite hasta que se ha ensamblado la secuencia peptídica deseada (**Esquema 1**). Después el péptido es escindido de la resina con una desprotección concomitante de las funcionalidades de la cadena lateral, utilizando una mezcla de escisión apropiada, normalmente en presencia de captadores apropiados para limitar las reacciones secundarias. El péptido resultante se purifica finalmente mediante HPLC de fase inversa.

La síntesis de las peptidil-resinas requeridas como precursores para los péptidos finales utiliza resinas de polímeros de poliestireno entrecruzado asequibles comercialmente (Novabiochem, San Diego, CA). Para su uso en esta invención se prefieren una resina de Fmoc-PAL-PEG-PS, una resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxiacetil-p-metil-benzhidrilamina (resina Fmoc-amida de Rink MBHA), resina de cloruro de 2-cloro-Tritilo o resina de alcohol-p-benciloxibencílico (resina HMP) a la cual ya se le puede haber unido o no el aminoácido C-terminal. Si el aminoácido C-terminal no se ha unido, su unión se puede lograr por medio del éster activo HOBt del aminoácido protegido con Fmoc formado mediante su reacción con DIPCDI. En el caso de la resina de 2-Cloro-tritilo, el acoplamiento del primer aminoácido protegido con Fmoc se logró utilizando DIPEA. Para el ensamblaje del siguiente aminoácido, se desprotegió selectivamente la protección N-terminal de la peptidil-resina utilizando una solución de piperidina al 10-20%. Después de cada acoplamiento y desprotección, se eliminó el exceso de aminoácidos y reactivos de acoplamiento lavando con DMF, DCM y éter. El acoplamiento de los siguientes aminoácidos se puede completar utilizando ésteres activos de HOBt o HOAT producidos a partir de DIPCDI/HOBt o DIPCDI/HOAT, respectivamente. En el caso de algún acoplamiento difícil, especialmente el acoplamiento de aquellos aminoácidos que sean hidrófobos o de aminoácidos con protección en una cadena lateral voluminosa, se puede lograr un acoplamiento completo utilizando una combinación de agentes de acoplamiento altamente eficaces tales como HBTU, PyBOP o TBTU, con aditivos tales como DIPEA.

La síntesis de los peptidomiméticos descritos en la presente memoria se puede llevar a cabo utilizando un aparato para síntesis peptídica por lotes o de flujo continuo, tal como un sintetizador peptídico CS-Bio o AAPTEC, utilizando la estrategia de protección Fmoc/t-butilo. Los aminoácidos no comerciales no naturales presentes en diferentes posiciones fueron incorporados a la cadena peptídica, utilizando uno o más métodos conocidos en la técnica. En un enfoque, se preparó un aminoácido no natural protegido con Fmoc en disolución, utilizando procedimientos de la literatura apropiados. Por ejemplo, los aminoácidos metilados en α protegidos con Fmoc, tales

5 como Fmoc-Aib-OH, Fmoc-(α -Me-2F-Phe)-OH, Fmoc-(α -Me-2,6-F-Phe)-OH, se prepararon utilizando un procedimiento de la literatura modificado (Boesten, W.H.J., et al., Org. Lett., 2001, 3(8), 1121; Kapadia, S. R., et al., JOC, 2001, 66, 1903-1905). Las síntesis de ácido N-Fmoc-2-amino-5-fenil-pentanoico (Fmoc-APPA) y sus derivados, enumerados en la **Fórmula IV (a-l)**, se llevaron a cabo utilizando un método de la literatura modificado (Betsbrugge, J. V., Tetrahedron, 1998, 54, 1753-1762; WO 2003/087036). Se prepararon Fmoc-Bip(OMe)-OH (ácido 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina; 2-amino-3-(2'-etil-4'-metoxi-bifenil-4-il)-propionico) mediante un método conocido en la literatura (Kotha, S., et al., Tetrahedron 2002, 58, 9633; Documento US 2006 / 0004222 A1) y se preparó Fmoc-5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina (Fmoc-(Hfl)-OH) mediante un procedimiento referido (Chiu, H. P., Cheng, R. P., Org. Lett., 2007, 9(26), 5517-5520). El derivado resultante se utilizó después en la síntesis por etapas del péptido.

10 Alternativamente, el aminoácido no natural requerido se construyó sobre la resina directamente utilizando procedimientos de síntesis de la química orgánica y se construyó una cadena peptídica lineal.



Esquema 1: Esquema General para SPPS Basada en Fmoc

Los precursores del péptido-resina para sus respectivos peptidomiméticos se pueden escindir y desproteger utilizando variaciones adecuadas de cualquiera de los procedimientos de escisión convencionales descritos en la literatura (King, D. S., et al., Int. J. Peptide Protein Res., 1990, 36, 255). Un método preferido para su uso en esta invención es el uso de la mezcla de escisión con TFA, en presencia de agua y TIPS como captadores. Por lo general, la peptidil-resina se incubó en TFA/Agua/TIPS (94:3:3; V: V; 10 ml / 100 mg de peptidil-resina) durante 1,5-2 horas a la temperatura ambiente. La resina escindida se separa después por filtración, la disolución de TFA se concentra o se seca a presión reducida. El péptido bruto resultante se precipita o se lava con Et₂O o se vuelve a disolver directamente en DMF o ácido acético acuoso al 50% para su purificación mediante HPLC preparativa.

Se pueden obtener peptidomiméticos con la pureza deseada utilizando la HPLC preparativa. La disolución de péptido bruto se inyecta en una columna semi-Prep (Luna 10 μ ; C₁₈; 100 Å), dimensión 250 X 50 mm y se hace eluir con un gradiente lineal de ACN en agua, ambos tamponados con TFA al 0,1%, utilizando una velocidad de flujo de 15-50 ml/min con un control del efluente por medio de un detector PDA a 220 nm. Las estructuras de los peptidomiméticos purificados se pueden confirmar por medio de análisis de Espectroscopía de Masas con Electropulverización (ES-MS).

Todos los péptidos fueron aislados en forma de sal trifluoroacetato, con TFA como contraión, después de la purificación mediante HPLC Prep. Sin embargo, algunos péptidos fueron sometidos a eliminación de las sales, haciéndolos pasar a través de un lecho de resina de intercambio iónico adecuado, preferiblemente a través de una resina de intercambio aniónico Dowex SBR P(Cl) o una resina de intercambio aniónico alcalina equivalente. En algunos casos, los contraiones de TFA se remplazaron por iones acetato, haciéndolos pasar a través de una resina de intercambio iónico adecuada, eluyendo con una solución diluida de ácido acético. Para la preparación de la sal hidrocloreto de los péptidos, en la última fase de la fabricación, los péptidos seleccionados con la sal acetato, se trataron con HCl 4M. La disolución resultante se filtró a través de un filtro de membrana (0,2 μ m) y con posterioridad se liofilizó para producir la sal HCl de color blanco a blanquecino. Siguiendo mecanismos similares y/o dichas modificaciones adecuadas, que están dentro del alcance de los expertos en la técnica, se prepararon otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los peptidomiméticos de la presente invención.

Método general de preparación de peptidomiméticos, utilizando el enfoque de SPPS:

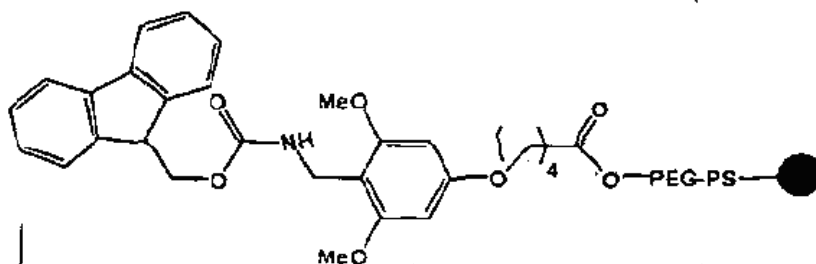
Ensamblaje de peptidomiméticos sobre la resina:

Se embebió en DMF (10-20 ml/100 mg de resina) cantidad suficiente (50-100 mg) de resina de Fmoc-PAL-PEG-PS o de resina de Fmoc-amida de Rink MBHA, cargando: 0,5-0,6 mmoles / g durante 2-10 minutos. El grupo Fmoc de la resina se eliminó después mediante incubación de la resina con piperidina en DMF al 10-20% (10-30 ml / 100 mg de resina), durante 10-30 minutos. La resina desprotegida se filtró y se lavó el exceso de DMF, DCM y éter (50 ml X 4). La resina lavada se incubó en DMF recién destilada (1 ml / 100 mg de resina), en atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió a la resina una disolución 0,5 M del primer aminoácido protegido con Fmoc (1-3 eq.), previamente activada con HOBt (1-3 eq.) y DIPCDI (1-2 eq.) en DMF y la resina se sacudió durante 1-3 horas, en atmósfera de nitrógeno. La finalización del acoplamiento se controló utilizando un ensayo con ninhidrina cualitativo. Después del acoplamiento del primer aminoácido, la resina se lavó con DMF, DCM y éter dietílico (50 ml X 4). Para el acoplamiento del siguiente aminoácido, en primer lugar, se desprotegió la protección con Fmoc del primer aminoácido, acoplado a la resina, utilizando una disolución de piperidina al 20%, seguido del acoplamiento del segundo aminoácido protegido con Fmoc, utilizando agentes de acoplamiento adecuados, y como se ha descrito más arriba. Se realizaron ciclos repetidos de desprotección, lavado, acoplamiento y lavado hasta que la cadena peptídica deseada se había ensamblado a la resina, como en el Esquema general 1 anterior.

Finalmente, la peptidil-resina protegida con Fmoc preparada más arriba se desprotegió mediante tratamiento con piperidina al 20% como se ha descrito más arriba y las peptidil-resinas se lavaron con DMF, DCM y éter dietílico (50 ml X 4). La resina que contenía el péptido deseado se secó bajo presión con nitrógeno durante 10-15 minutos y se sometió a escisión / desprotección.

Ejemplo representativo de síntesis en fase sólida automática del ID de secuencia peptídica No. 37 (H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂).

La cadena peptídica lineal, H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-PAL-PEG-PS se ensambló a un CS-Bio 536 PepSynthesiser™ automático utilizando el enfoque de síntesis peptídica en fase sólida con Fmoc (SPPS) (**Esquema 2**). Los aminoácidos con Fmoc y el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) se empaquetaron juntos en viales y se colocaron en el módulo para el aminoácido del sintetizador. Se almacenaron una disolución de partida de diisopropiletilamina (DIPEA; 0,9 M) y DMF en botellas para reactivos, en atmósfera de nitrógeno seco. La resina, Fmoc-PAL-PEG-PS (0,38 mmol/g; 1 g) se secó sobre P₂O₅, a vacío (1 hr) y se embebió en DMF recién destilada (5 mL). La resina embebida se empaquetó en suspensión en una columna de vidrio y se colocó en el sintetizador. Todos los ciclos de la síntesis se llevaron a cabo a una velocidad de flujo de 5 mL min⁻¹, **Tabla 1**. La resina se lavó con DMF recién destilada durante 10 minutos. La desprotección del grupo Fmoc se realizó con piperidina en DMF al 20% durante 10 minutos y la desprotección se controló mediante detección con UV del efluente de la columna a 304 nm.



Resina Fmoc-PAL-PEG-PS

- 1) Piperidina (desprotección Fmoc)
- 2) Fmoc-APPA-OH (4 eq.); DMF; TBTU (3.9 eq.); DIPEA (8 eq.); 2 h
- 3) Lavar con DMF y DCM
- 4) Repetir etapa 1-3, con los siguientes aminoácidos
 - Fmoc-Bip(OMe)-OH
 - Fmoc-Asp(Bu^t)-OH
 - Fmoc-Ser(Bu^t)-OH
 - Fmoc-Thr(Bu^t)-OH
 - Fmoc-(α -Me-2F-Phe)-OH
 - Fmoc-Thr(Bu^t)-OH
 - Fmoc-Gly-OH
 - Fmoc-Gln(Trt)-OH
 - Fmoc-Aib-OH
 - Fmoc-His(Trt)-OH
- 5) Piperidina (desprotección Fmoc)
- 6) Escisión TFA
- 7) Purificación RP-HPLC

H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂

(Seq. ID. No. 37)

Esquema 2: SPPS del Seq. ID. No. 37

- 5 El exceso de piperidina se eliminó por medio de tres ciclos de lavado auxiliares y un ciclo de lavado con DMF destilada, cada ciclo de 15 minutos. El grupo amino se trató con Fmoc-aminoácido (4 equivalentes), previamente activado con TBTU (3,9 equivalentes) en presencia de DIPEA (8 equivalentes) y se recicló durante 120 minutos. El aminoácido en exceso y los sub-productos solubles se eliminaron de la columna y se introdujeron en un bucle mediante cuatro ciclos de lavado auxiliares y ciclos de lavado con DMF destilada, cada ciclo de 10 minutos. Además,
- 10 los ciclos sintéticos (desprotección, lavado, acilación y lavado) se repitieron para el ensamblaje completo del péptido lineal. El ciclo de desprotección final se realizó con piperidina en DMF al 20% durante 15 minutos para eliminar el grupo Fmoc terminal, seguido de un ciclo de lavado (10 X 4 minutos). El péptidos-resina completo se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado, se lavó 3 veces sucesivamente con DMF, DCM, metanol, DMF y éter dietílico (100 mL cada uno). El peptido-resina se secó a vacío sobre P₂O₅ (2 horas) y se almacenó a -20°C. Se llevó a cabo el ensayo de la resina con ninhidrina para verificar el grupo amino libre N-terminal del péptido unido a la resina. La aparición de coloración azul-púrpura de la disolución y las cuentas de resina indica la presencia del grupo amino libre en el péptido unido a la resina y se consideró que era un ensayo positivo.
- 15

Tabla 1. Ciclos automáticos para la síntesis peptídica en fase sólida

Etapa	Función	Reactivo/Disolvente	Número de ciclos	Tiempo (Minutos)
1	Lavado	Dimetilformamida (DMF)	1	10
2	Desprotección	Piperidina en DMF al 20%	2	15
3	Lavado	DMF	3	15
4	Acilación	Aminoácido; TBTU y diisopropiletilamina (en DMF)	Reciclado	120
5	Lavado	Dimetilformamida	4	10

- 5 Se llevó a cabo la escisión a pequeña escala para evaluar la pureza del péptido unido a la resina. El péptido-resina seco (aprox. 10 mg) se trató con una mezcla (1 mL) de TFA, agua, triisopropilsilano (95: 2,5: 2,5 v/v), durante 90 minutos a la temperatura ambiente con movimiento giratorio rápido suave ocasional. La resina se filtró, se lavó cuidadosamente con TFA neto (1 mL) y todo el producto filtrado se evaporó a presión reducida. Se formó el azeotropo de TFA residual tres veces con éter dietílico (2 mL). El residuo obtenido se suspendió en agua destilada (2 mL) y la capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico (3 mL). La capa acuosa se separó y se liofilizó para producir el péptido H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂ bruto. El péptido H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂ liofilizado se disolvió en TFA acuoso al 0,1% (aprox. 1 mg/1 mL) y se analizó su pureza mediante RP-HPLC analítica y se caracterizó mediante espectrometría de masas con ionización por electropulverización (ESI-MS). Porcentaje de pureza: 90% (péptido bruto). ESI-MS; Calcd. para H₂N-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)-CONH₂: 1465 (M⁺), 1487 (M+Na⁺) y 1503 (M+K⁺); Encontrado (m/z): 1465 (M⁺), 1487 (M+Na⁺) y 1503 (M+K⁺).
- 10
- 15 Utilizando el protocolo anterior y variaciones adecuadas del mismo que están al alcance de los expertos en la técnica, se prepararon los peptidomiméticos diseñados en la presente invención, utilizando el enfoque de SPPS con Fmoc. Además, los peptidomiméticos unidos a la resina se escindieron y se desprotegeron, se purificaron y se caracterizaron utilizando el siguiente protocolo.

Escisión y desprotección:

- 20 Los peptidomiméticos deseados se escindieron y se desprotegeron de sus respectivas peptidil-resinas mediante tratamiento con una mezcla de escisión con TFA como sigue. Se añadió una disolución de TFA / Agua / Triisopropilsilano (95: 2,5: 2,5) (10 ml / 100 mg de peptidil-resina) a las peptidil-resinas y la mezcla se mantuvo a la temperatura ambiente con agitación ocasional. La resina se filtró, se lavó con una mezcla de escisión y el producto filtrado combinado se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en 10 ml de agua y la capa acuosa se extrajo 3 veces con éter (20 ml cada una) y finalmente la capa acuosa se liofilizó. El péptido bruto obtenido después de la liofilización se purificó mediante HPLC preparativa como sigue:
- 25

Purificación mediante HPLC preparativa de los peptidomiméticos brutos:

- 30 Se llevó a cabo la HPLC preparativa en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu LC-8A. Se inyectó una disolución del péptido bruto disuelto en DMF o agua en una columna semi-Prep (Luna 10 μ ; C₁₈; 100 Å), dimensión 250 X 50 mm y se hizo eluir con un gradiente lineal de ACN en agua, ambos tamponados con TFA al 0,1%, utilizando una velocidad de flujo de 15-50 ml / min, con un control del efluente por medio de un detector PDA a 220 nm. Se utilizó un gradiente típico de 20% a 70% de mezcla de agua - ACN, tamponada con TFA al 0,1 %, a lo largo de un período de 50 minutos, con un cambio de gradiente de 1% por minuto. El producto eluido deseado se recogió en una única fracción de 10-20 ml y los peptidomiméticos puros se obtuvieron en forma de polvo amorfo de color blanco mediante liofilización de las respectivas fracciones de HPLC.
- 35

Análisis HPLC de los peptidomiméticos purificados

- 40 Después de la purificación por medio de HPLC preparativa como se ha descrito más arriba, se analizó cada péptido mediante RP-HPLC analítica en un sistema de HPLC analítica Shimadzu LC-10AD. Para el análisis mediante HPLC analítica de los peptidomiméticos, se utilizó Luna 5 μ ; C₁₈; 100 Å, dimensión de la columna 250 X 4,6 mm, con un gradiente lineal de TFA al 0,1% y tampón ACN y se llevó a cabo la adquisición del cromatograma a 220 nm, utilizando un detector PDA.

Caracterización mediante Espectrometría de Masas

5 Cada péptido se caracterizó mediante espectrometría de masas con ionización por electropulverización (ESI-MS), ya sea en el modo de inyección directa o de LC/MS. Se utilizaron espectrómetros de masa de cuadrupolo triple (API-3000 (MDS-SCIEN, Canadá) en todos los análisis en el modo de electropulverización de iones positivo y negativo. Todos los datos del barrido se adquirieron a lo largo del intervalo de masa del cuadrupolo, operado a una resolución unitaria. En todos los casos, el peso molecular medido experimentalmente estuvo en 0,5 Dalton del peso molecular monoisotópico calculado. La cuantificación del cromatograma de masas se realizó utilizando el programa Analyst 1.4.1.

10 Utilizando los métodos sintéticos descritos en la presente memoria junto con otras técnicas comúnmente conocidas y variaciones adecuadas de las mismas, se prepararon los siguientes peptidomiméticos novedosos. Esta lista es indicativa de los diferentes grupos de peptidomiméticos, que se pueden preparar de acuerdo con la presente invención. En la **Tabla 2 (i-v)**, se enumeran los peptidomiméticos junto con sus correspondientes Números de ID de Seq. Los peptidomiméticos que no hacen referencia a la fórmula (I) se enumeran solamente para su ilustración.

Tabla 2 (i): Lista de peptidomiméticos preparados

Seq. ID. No.	Secuencia de peptidomiméticos
5	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
6	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
7	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
8	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
9	H-(α-Me-Pro)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
10	H-(α-Me-Pro)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
11	H-(α-Me-Pro)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
12	H-(α-Me-Pro)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
13	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
14	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
15	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
16	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
17	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
18	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
19	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
20	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
21	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
22	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)

15

23	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
24	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
25	H-(APP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
26	H-(APP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
27	H-(APP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
28	H-(APP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
29	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)
30	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)
31	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(ACPP)
32	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)
33	H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
34	H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)
35	H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP)
36	H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB)
37	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
38	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)
39	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP)
40	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB)
41	H-Aib-QGT-(2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
42	H-Aib-QGT-(2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)
43	H-Aib-QGT-(2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP)
44	H-Aib-QGT-(2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB)

Tabla 2 (ii): Lista de peptidomiméticos preparados

Seq. ID. No.	Secuencia de peptidomiméticos
45	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
46	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)
47	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
48	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ , 4F-APPA)
49	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)
50	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
51	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
52	HSQGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl, 4OMe-APPA)
53	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
54	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)

55	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
56	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ ,4F-APPA)
57	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)
58	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
59	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
60	HAQGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA)
61	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
62	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)
63	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
64	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ ,4F-APPA)
65	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)
66	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
67	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
68	H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA)
69	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
70	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)
71	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
72	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ ,4F-APPA)
73	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)
74	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
75	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
76	H-(ACP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA)
77	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
78	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)
79	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
80	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ ,4F-APPA)
81	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)
82	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
83	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
84	H-Aib-(CNB)-GTFTSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA)
85	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
86	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA)
87	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ -APPA)
88	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2CF ₃ ,4F-APPA)
89	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F,4CF ₃ -APPA)

90	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA)
91	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA)
92	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA)

Tabla 2 (iii): Lista de peptidomiméticos preparados

Seq.ID. No.	Secuencia de peptidomiméticos
93	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
94	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
95	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
96	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
97	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
98	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
99	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
100	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
101	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
102	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
103	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
104	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
105	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
106	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
107	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
108	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
109	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
110	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
111	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
112	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
113	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
114	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
115	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
116	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
117	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
118	H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
119	H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
120	H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
121	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
122	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
123	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA))
124	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA))
125	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
126	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
127	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA))
128	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA))
129	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
130	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))

131	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(NMe)(2F-APPA))
132	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(NMe)(2F-APPA))
133	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
134	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
135	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
136	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
137	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
138	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
139	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
140	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
141	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
142	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
143	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
144	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
145	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
146	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
147	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
148	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
149	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
150	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))

Tabla 2 (iv): Lista de peptidomiméticos preparados

Seq.ID. No.	Secuencia de peptidomiméticos
151	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
152	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
153	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
154	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
155	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
156	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))

	((NMe)(2F-APPA))
157	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
158	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
159	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
160	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
161	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
162	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
163	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
164	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
165	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
166	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
167	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
168	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
169	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
170	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
171	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
172	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
173	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
174	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
175	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
176	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
177	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
178	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
179	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
180	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
181	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
182	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
183	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
184	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
185	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
186	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
187	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
188	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
189	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
190	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
191	H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
192	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
193	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
194	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
195	CH ₃ CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)

196	CH ₃ OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
197	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
198	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
199	CH ₃ CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
200	CH ₃ OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
201	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
202	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
203	H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
204	H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
205	CH ₃ CO-H-Aib-(CNB)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
206	CH ₃ OCO-H-Aib-(CNB)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
207	CH ₃ CO-H-Aib-(CNB)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
208	CH ₃ OCO-H-Aib-(CNB)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)

Tabla 2 (v): Lista de peptidomiméticos preparados

Seq.ID. No.	Secuencia de peptidomiméticos
209	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH ₂)-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
210	CH ₃ CO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
211	CH ₃ OCO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
212	CH ₃ CO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
213	CH ₃ OCO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
214	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(2F-APPA)
215	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH ₂)-(APPA)
216	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
217	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
218	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA)
219	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA)
220	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA))
221	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA))
222	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA))
223	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA))
224	H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
225	H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
226	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
227	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
228	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA)
229	H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA)
230	H-Aib-(Hfl)-GT-(α-Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)

231	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)
232	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP)
233	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB)
234	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA)
235	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)
236	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP)
237	H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB)

Estudios *in vitro* e *in vivo* de peptidomiméticos:

Los peptidomiméticos preparados como se ha descrito más arriba se sometieron a ensayo para

- a) Secreción de insulina dependiente de glucosa *in vitro* (protocolo de escrutinio para análisis de células RIN5F);
- 5 b) Actividad agonística de GLP-1 R Humano *in vitro* (determinación de AMP cíclico);
- c) Actividad antagonista de glucagón humano *in vitro* (determinación de AMP cíclico);
- d) Estabilidad de los peptidomiméticos frente a la enzima DPP IV, plasma humano, fluido gástrico simulado, fluido intestinal y microsomas del hígado; y
- 10 e) Demostración de la eficacia *in vivo* de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) en ratones C57BL/6J (*in vivo*), utilizando diferentes análisis *in vitro* e *in vivo*, como se describe más abajo.

Estudios *in vitro*:

Secreción de insulina dependiente de glucosa *in vitro* (protocolo de escrutinio para el análisis de células RIN5F)

15 Se cultivaron células RIN5F (Insulinoma de rata en medio RPMI 1640 con un suplemento de piruvato de sodio (1 mM) HEPES y Glucosa (4,5 g/L) en una incubadora humidificada (5 % de CO₂), a 37°C. Después de la tripsinización, se sembraron las células RIN5F a una concentración de 0,2 X 10⁶ células por pocillo, en placas de 12 pocillos. Las células se hicieron crecer durante la noche a una confluencia del 80% y se llevaron a cabo experimentos de secreción de insulina como sigue (Montrose-Rafizadeh C, et al., Mol. Cell. Endo. 1997, 130, 109.; Wang, X., et al., Endocrinology 2001, 5, 1820).

20 Las células se lavaron una vez con disolución de PBS seguido de incubación durante 40 min. en Tampón Equilibrado de Krebs-Ringer de nueva aportación que contenía NaCl (115 mmoles/L), KCl (4,7 mmoles/L), CaCl₂ (1,28 mmoles/L), MgSO₄.7H₂O (1,2 mmoles/L), KH₂PO₄ (1,2 mmoles/L), NaHCO₃ (10 mmoles/L) y HEPES (25 mmoles/L), que contenía glucosa (1,1 mM) y B.S.A (0,5 %), pH 7,4. El tampón se reemplazó al cabo de 40 min. y las células se incubaron (37°C) con los peptidomiméticos de ensayo, a diferentes concentraciones, durante 30 min.,
 25 tanto en presencia (16,7 mM) como en ausencia (0 mM) de carga de glucosa. El sobrenadante se recogió y se midió la cantidad de insulina por medio del kit de ELISA de Rata ultrasensible (Crystal Chem, IL). Se estimó la proteína del sobrenadante utilizando el kit de Ácido Bicinconínico, de acuerdo con el protocolo del fabricante (Sigma Aldrich, MO). El contenido de insulina total obtenido en picogramos (pg) se dividió por la proteína total (µg) con el fin de normalizar las diferencias en la densidad celular entre los pocillos. La actividad de secreción de insulina dependiente
 30 de glucosa *in vitro* de los peptidomiméticos representativos se enumera en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Actividad de secreción de insulina dependiente de glucosa *in vitro* de peptidomiméticos representativos

Seq. ID. No.	Conc. de compuesto de ensayo (nM)	Secreción de insulina (pg/µg/hr)*
Control 1 (glucosa 0 mM)		5,9 ± 0,61
Control 2 (glucosa 16,7 mM)		10,2 ± 0,51
Exendina-4	0,1 / 1 / 10	16,2 ± 0,10 / 22,1 ± 0,12 / 36,2 ± 0,12
25	0,1 / 1 / 10	15,6 ± 0,30 / 21,8 ± 0,11 / 35,6 ± 0,20

ES 2 382 579 T3

26	0,1 / 1/ 10	16,6 ± 0,41 / 22,9 ± 0,32 / 36,6 ± 0,19
27	0,1 / 1/ 10	16,4 ± 0,12 / 22,7 ± 0,17 / 36,6 ± 0,05
29	0,1 / 1/ 10	16,3 ± 0,15 / 22,4 ± 0,21 / 36,2 ± 0,11
30	0,1 / 1/ 10	17,1 ± 0,11 / 23,1 ± 0,16 / 37,0 ± 0,29
31	0,1 / 1/ 10	16,8 ± 0,20 / 22,7 ± 0,29 / 36,6 ± 0,31
32	0,1 / 1/ 10	12,1 ± 0,52 / 14,1 ± 0,16 / 28,0 ± 0,36
39	0,1 / 1/ 10	11,1 ± 0,12 / 13,1 ± 0,13 / 19,0 ± 0,16
40	0,1 / 1/ 10	12,6 ± 0,20 / 15,9 ± 0,31 / 28,4 ± 0,11
45	0,1 / 1/ 10	11,8 ± 0,50 / 14,9 ± 0,11 / 27,9 ± 0,31
46	0,1 / 1/ 10	12,7 ± 0,21 / 15,8 ± 0,33 / 29,3 ± 0,19
47	0,1 / 1/ 10	13,1 ± 0,11 / 14,9 ± 0,17 / 28,8 ± 0,44
48	0,1 / 1/ 10	12,9 ± 0,14 / 15,8 ± 0,13 / 29,9 ± 0,15
49	0,1 / 1/ 10	16,1 ± 0,22 / 22,1 ± 0,26 / 36,0 ± 0,36
50	0,1 / 1/ 10	15,4 ± 0,14 / 21,2 ± 0,18 / 35,6 ± 0,17
77	0,1 / 1/ 10	15,6 ± 0,33 / 21,8 ± 0,16 / 35,6 ± 0,26
78	0,1 / 1/ 10	16,6 ± 0,41 / 22,9 ± 0,32 / 36,7 ± 0,11
79	0,1 / 1/ 10	16,5 ± 0,12 / 22,7 ± 0,17 / 36,5 ± 0,05
80	0,1 / 1/ 10	16,2 ± 0,13 / 22,4 ± 0,19 / 36,2 ± 0,09
81	0,1 / 1/ 10	17,1 ± 0,15 / 23,1 ± 0,12 / 37,0 ± 0,19
82	0,1 / 1/ 10	16,9 ± 0,22 / 22,8 ± 0,31 / 36,7 ± 0,34
83	0,1 / 1/ 10	12,3 ± 0,33 / 14,1 ± 0,36 / 28,0 ± 0,16
84	0,1 / 1/ 10	12,1 ± 0,42 / 14,6 ± 0,41 / 27,8 ± 0,46
85	0,1 / 1/ 10	11,9 ± 0,17 / 14,2 ± 0,13 / 27,6 ± 0,16
86	0,1 / 1/ 10	12,3 ± 0,33 / 14,8 ± 0,16 / 28,1 ± 0,22
101	0,1 / 1/ 10	12,4 ± 0,22 / 15,2 ± 0,32 / 29,6 ± 0,50
103	0,1 / 1/ 10	12,1 ± 0,51 / 14,1 ± 0,19 / 28,1 ± 0,29
109	0,1 / 1/ 10	12,6 ± 0,25 / 15,3 ± 0,31 / 29,7 ± 0,48
110	0,1 / 1/ 10	12,0 ± 0,14 / 14,3 ± 0,12 / 27,8 ± 0,32
111	0,1 / 1/ 10	16,2 ± 0,20 / 22,2 ± 0,20 / 36,1 ± 0,31
112	0,1 / 1/ 10	15,3 ± 0,19 / 21,2 ± 0,11 / 35,5 ± 0,19
113	0,1 / 1/ 10	15,6 ± 0,31 / 21,8 ± 0,16 / 35,6 ± 0,28
114	0,1 / 1/ 10	16,6 ± 0,41 / 22,9 ± 0,32 / 36,6 ± 0,19
116	0,1 / 1/ 10	16,4 ± 0,12 / 22,7 ± 0,17 / 36,6 ± 0,05
120	0,1 / 1/ 10	16,3 ± 0,15 / 22,4 ± 0,21 / 36,2 ± 0,11
130	0,1 / 1/ 10	17,1 ± 0,11 / 23,1 ± 0,16 / 37,0 ± 0,29

132	0,1 / 1/ 10	13,1 ± 0,11 / 14,9 ± 0,17 / 28,8 ± 0,44
142	0,1 / 1/ 10	12,9 ± 0,14 / 15,8 ± 0,13 / 29,9 ± 0,15
154	0,1 / 1/ 10	16,1 ± 0,22 / 22,1 ± 0,26 / 36,0 ± 0,36
166	0,1 / 1/ 10	15,4 ± 0,14 / 21,2 ± 0,18 / 35,6 ± 0,17
175	0,1 / 1/ 10	15,6 ± 0,33 / 21,8 ± 0,16 / 35,6 ± 0,26
192	0,1 / 1/ 10	16,6 ± 0,41 / 22,9 ± 0,32 / 36,7 ± 0,11
200	0,1 / 1/ 10	16,5 ± 0,12 / 22,7 ± 0,17 / 36,5 ± 0,05
202	0,1 / 1/ 10	16,8 ± 0,20 / 22,7 ± 0,29 / 36,6 ± 0,31
206	0,1 / 1/ 10	12,1 ± 0,42 / 14,6 ± 0,41 / 27,8 ± 0,46
210	0,1 / 1/ 10	11,9 ± 0,17 / 14,2 ± 0,13 / 27,6 ± 0,16
218	0,1 / 1/ 10	12,3 ± 0,33 / 14,8 ± 0,16 / 28,1 ± 0,22
225	0,1 / 1/ 10	12,4 ± 0,22 / 15,2 ± 0,32 / 29,6 ± 0,50
230	0,1 / 1/ 10	12,1 ± 0,51 / 14,1 ± 0,19 / 28,1 ± 0,29
235	0,1 / 1/ 10	12,6 ± 0,25 / 15,3 ± 0,31 / 29,7 ± 0,48
237	0,1 / 1/ 10	12,0 ± 0,14 / 14,3 ± 0,12 / 27,8 ± 0,32
* Se midió la secreción de insulina dependiente de glucosa <i>in vitro</i> (carga de glucosa 16,7 mM) con diferentes concentraciones de peptidomiméticos utilizando células de Insulinoma de Rata (RIN5F). El contenido de insulina total (pg) se dividió por la proteína total (µg) para normalizar la diferencia en la densidad celular entre pocillos. n=3, los valores representan la media ± D.T. Se observó la secreción de insulina basal para todos los compuestos de ensayo a una concentración de glucosa 0 mM.		

Actividad agonística de GLP-1 R Humano *in vitro* (Determinación de AMP cíclico)

5 Se escrutaron los peptidomiméticos para determinar la actividad agonística del receptor de GLP-1 Humano (HGLP-1 R) (*in vitro*), utilizando el análisis basado en el AMPc celular, en células CHO transfectadas establemente con GLP1R humano. Las células CHO-K1 (CRL 9618) se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (Rockville, MD). Las células CHO se hicieron crecer en medio F12 de Ham que contenía L-Glutamina (2 mM), HEPES (25 mM), NaHCO₃ (1,1 g/L) y suplemento de suero de Ternera Recién Nacida (NBCS; 10%), Penicilina (50 U/ml (v/v)) y Estreptomicina (50 µg/ml (v/v)). Las células se dividieron cada 3 días 1:8.

Producción de Líneas de Células CHO Estables que expresan el Receptor de GLP-1 humano.

10 Se aisló el ADNc que codificaba el receptor de GLP-1 humano mediante RT-PCR de acuerdo con el protocolo convencional. Se clonó el ADNc completo en pcDNA3.1(+). Para la producción de líneas de células CHO que expresan el receptor de GLP-1, se transfectaron las células CHO con 10 µg del plásmido de expresión pcDNA/hGLP-1R utilizando CaPO₄ de acuerdo con el protocolo convencional (Wheeler, M.B., et al., Endocrinology 1993, 133, 57). Se generaron clones que expresaban el receptor por medio de selección con G418 (800 µg/ml activo, Sigma). Después de eso los clones estables se mantuvieron a 500 µg/ml (G418). Se utilizó el clon seleccionado entre los pases 9-25 para análisis de AMPc.

Determinación de la generación de AMPc.

20 Se mantuvieron las células CHO transfectadas establemente con GLP-1R humano en F12 de Ham + NBCS al 10% + 500 µg/ml de G418 hasta una confluencia de 70-75%. Las células se trataron con tripsina utilizando 2 ml de TPVG (tripsina al 0,25%, EDTA 0,53 mM, glucosa 1,38 mM).

25 La tripsina fue inactivada utilizando medio F12 de Ham que contenía NBCS al 10% y las células se suspendieron en 2 ml de medio completo. Después se sembraron 2 X 10⁵ células/pocillo en placas de 12 pocillos y las placas se incubaron en una atmósfera humidificada a 37°C durante 16-18 h (Fehmann, H.C., et al., Peptides 1994, 15, 453). Al día siguiente prosiguió el análisis, cuando las células mostraban una confluencia de 90-95%. El medio se separó por aspiración de la placa de 12 pocillos y las células se lavaron una vez utilizando F12 de Ham (libre de aditivos). Las células se incubaron a 37°C con 500 µl de F12 de Ham + BSA al 1% + RO-20 0,125 mM durante 30 min. Después

5 de la incubación, el medio se separó por aspiración y se añadió medio de nueva aportación (F12 de Ham libre de aditivos + BSA al 1% + RO-20 0,25 mM) con 5 μ l de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) que habían sido disueltos en agua (MilliQ). Las células se incubaron con los compuestos de ensayo durante 30 min en atmósfera humidificada y a 37°C. Después de la incubación, el medio se eliminó y las células se lavaron una vez con F12 de Ham libre de aditivos. Con posterioridad, las células se lisaron mediante la adición de 500 μ l de HCl 0,1 N enfriado con hielo a cada pocillo y sacudimiento durante 30 minutos a 200 rpm. Después las células se rasparon, el producto lisado se recogió en tubos de microcentrifuga y se centrifugó a 12.000 rpm durante 10 min para eliminar los desechos. A continuación se separaron 300 μ l de sobrenadante de cada tubo de microcentrifuga a un tubo de vidrio y se secaron en N₂ durante 30 minutos, para la estimación del AMPc. El AMPc total se estimó a partir de la muestra de acuerdo con el protocolo del fabricante utilizando el kit de inmunoanálisis para AMP Cíclico (R&D Systems, Minneapolis, MN). El resto del sobrenadante se utilizó para determinar la concentración de proteína utilizando micro BCA (Sigma). Los datos se calculan como el porcentaje de control (Vehículo: agua) y se expresan como la media \pm DT. Las actividades agonísticas del receptor de GLP-1 humano *in vitro* de los peptidomiméticos representativos se enumeran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Actividad de GLP-1 R humano *in vitro* (liberación de AMPc) de compuestos de ensayo (peptidomiméticos), mostrada como % de actividad con respecto al control.

Seq. ID. No.	Concentración de compuestos de ensayo				
	1 nM	10 nM	100 nM	1 μ M	10 μ M
Exendina-4	88 \pm 0,11	95 \pm 0,10	99 \pm 0,04	99 \pm 0,08	99 \pm 0,07
11	99 \pm 0,03	99 \pm 0,01	99 \pm 0,06	99 \pm 0,09	99 \pm 0,11
16	99 \pm 0,11	99 \pm 0,13	99 \pm 0,16	99 \pm 0,06	99 \pm 0,10
19	99 \pm 0,12	99 \pm 0,08	99 \pm 0,11	99 \pm 0,12	99 \pm 0,16
22	99 \pm 0,02	99 \pm 0,26	99 \pm 0,31	99 \pm 0,60	99 \pm 0,08
29	96 \pm 0,09	99 \pm 0,07	99 \pm 0,04	99 \pm 0,01	99 \pm 0,08
30	38 \pm 0,12	78 \pm 0,15	86 \pm 0,18	59 \pm 0,03	98 \pm 0,09
32	39 \pm 0,11	80 \pm 0,09	88 \pm 0,06	96 \pm 0,14	99 \pm 0,19
39	40 \pm 0,09	81 \pm 0,07	87 \pm 0,04	95 \pm 0,01	98 \pm 0,08
40	38 \pm 0,11	77 \pm 0,16	85 \pm 0,11	94 \pm 0,08	97 \pm 0,05
42	39 \pm 0,10	81 \pm 0,08	89 \pm 0,09	96 \pm 0,11	99 \pm 0,16
45	51 \pm 0,03	86 \pm 0,40	91 \pm 0,21	99 \pm 0,32	99 \pm 0,21
47	55 \pm 0,16	89 \pm 0,05	93 \pm 0,09	99 \pm 0,02	99 \pm 0,04
50	60 \pm 0,12	92 \pm 0,15	98 \pm 0,18	99 \pm 0,03	99 \pm 0,09
62	38 \pm 0,12	78 \pm 0,15	86 \pm 0,18	95 \pm 0,03	98 \pm 0,09
68	39 \pm 0,11	80 \pm 0,09	88 \pm 0,06	96 \pm 0,14	99 \pm 0,19
72	45 \pm 0,022	84 \pm 0,46	90 \pm 0,41	99 \pm 0,66	99 \pm 0,03
77	40 \pm 0,09	81 \pm 0,07	87 \pm 0,04	95 \pm 0,01	98 \pm 0,08
79	62 \pm 0,11	94 \pm 0,09	99 \pm 0,06	99 \pm 0,14	99 \pm 0,19
80	66 \pm 0,022	97 \pm 0,46	99 \pm 0,41	99 \pm 0,66	99 \pm 0,03
81	69 \pm 0,09	98 \pm 0,07	99 \pm 0,04	99 \pm 0,01	99 \pm 0,08
82	78 \pm 0,12	99 \pm 0,15	99 \pm 0,18	99 \pm 0,03	99 \pm 0,09
84	38 \pm 0,11	77 \pm 0,16	85 \pm 0,11	94 \pm 0,08	97 \pm 0,05
101	41 \pm 0,09	82 \pm 0,07	87 \pm 0,04	95 \pm 0,01	98 \pm 0,08

ES 2 382 579 T3

110	38 ± 0,11	77 ± 0,16	85 ± 0,11	94 ± 0,08	97 ± 0,05
112	39 ± 0,10	81 ± 0,08	89 ± 0,09	96 ± 0,11	99 ± 0,16
114	82 ± 0,22	87 ± 0,12	92 ± 0,14	99 ± 0,22	99 ± 0,26
116	55 ± 0,16	88 ± 0,13	92 ± 0,11	99 ± 0,07	99 ± 0,09
120	99 ± 0,12	99 ± 0,15	99 ± 0,18	99 ± 0,03	99 ± 0,09
130	39 ± 0,10	81 ± 0,08	89 ± 0,09	96 ± 0,11	99 ± 0,16
140	51 ± 0,03	86 ± 0,40	91 ± 0,21	99 ± 0,32	99 ± 0,21
144	55 ± 0,16	89 ± 0,05	93 ± 0,09	99 ± 0,02	99 ± 0,04
154	60 ± 0,12	92 ± 0,15	98 ± 0,18	99 ± 0,03	99 ± 0,09
156	86 ± 0,11	99 ± 0,09	99 ± 0,06	99 ± 0,14	99 ± 0,19
166	96 ± 0,02	99 ± 0,46	99 ± 0,41	99 ± 0,66	99 ± 0,03
168	96 ± 0,09	99 ± 0,07	99 ± 0,04	99 ± 0,01	99 ± 0,08
178	39 ± 0,12	80 ± 0,15	86 ± 0,18	95 ± 0,03	98 ± 0,09
180	40 ± 0,11	81 ± 0,09	89 ± 0,06	96 ± 0,14	99 ± 0,19
185	46 ± 0,022	85 ± 0,46	90 ± 0,41	99 ± 0,66	99 ± 0,03
190	41 ± 0,09	82 ± 0,07	87 ± 0,04	95 ± 0,01	98 ± 0,08
194	38 ± 0,11	77 ± 0,16	85 ± 0,11	94 ± 0,08	97 ± 0,05
196	39 ± 0,10	81 ± 0,08	89 ± 0,09	96 ± 0,11	99 ± 0,16
198	82 ± 0,22	87 ± 0,12	92 ± 0,14	99 ± 0,22	99 ± 0,26
200	55 ± 0,16	88 ± 0,13	92 ± 0,11	99 ± 0,07	99 ± 0,09
202	99 ± 0,12	99 ± 0,15	99 ± 0,18	99 ± 0,03	99 ± 0,09
203	86 ± 0,11	99 ± 0,09	99 ± 0,06	94 ± 0,14	97 ± 0,19
204	96 ± 0,02	99 ± 0,46	99 ± 0,41	99 ± 0,66	99 ± 0,03
205	96 ± 0,09	99 ± 0,07	99 ± 0,04	99 ± 0,01	99 ± 0,08
206	39 ± 0,12	80 ± 0,15	86 ± 0,18	95 ± 0,03	98 ± 0,09
207	40 ± 0,11	81 ± 0,09	89 ± 0,06	96 ± 0,14	99 ± 0,19
210	46 ± 0,02	85 ± 0,46	90 ± 0,41	99 ± 0,66	99 ± 0,03
216	93 ± 0,11	99 ± 0,09	99 ± 0,06	99 ± 0,14	99 ± 0,19
220	93 ± 0,10	99 ± 0,46	99 ± 0,41	99 ± 0,66	99 ± 0,03
224	99 ± 0,06	99 ± 0,06	99 ± 0,08	99 ± 0,10	99 ± 0,12
228	99 ± 0,11	99 ± 0,13	99 ± 0,16	99 ± 0,06	99 ± 0,10
230	99 ± 0,12	99 ± 0,08	99 ± 0,11	99 ± 0,12	99 ± 0,16
235	99 ± 0,02	99 ± 0,26	99 ± 0,31	99 ± 0,60	99 ± 0,08
237	96 ± 0,09	99 ± 0,07	99 ± 0,04	99 ± 0,01	99 ± 0,08

Basándose en la actividad agonística del receptor de GLP-1 humano *in vitro*, se determinaron los valores de la CE_{50} para los peptidomiméticos y se muestran las curvas dosis-respuesta (CDR) comparativas para la Exendina ($CE_{50}=0,56$ nM) y el Seq. ID. No. 38: H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP) ($CE_{50}=0,34$ nM) en la **Figura 3** como ejemplo representativo.

Actividad antagonista de glucagón humano *in vitro* (medida de la inhibición de la cantidad de producción de AMP Cíclico, con peptidomiméticos de ensayo)

Se escrutaron los peptidomiméticos para determinar la actividad antagonista del receptor de glucagón humano (H-glucagón-R) (*in vitro*), utilizando el análisis basado en AMPc celular, en células CHO transfectadas establemente con R glucagón humano. Las células CHO-K1 (CRL 9618) se obtuvieron de la Colección de Cultivos Tipo Americana (Rockville, MD). Las células CHO se hicieron crecer en medio f12 de Ham que contenía L-Glutamina (2 mM), HEPES (25 mM), $NaHCO_3$ (1,1 g/L) y suplemento de Suero de Ternera recién nacida (NBCS; 10%), Penicilina (50 U/ml (v/v)) y Estreptomina (50 μ g/ml (v/v)). Las células se dividieron cada 3 días 1:8.

Producción de Líneas de Células CHO Estables que expresan el Receptor de glucagón humano.

El ADNc que codifica el receptor del glucagón humano se aisló por medio de RT-PCR de acuerdo con el protocolo convencional. El ADNc total se clonó en pcDNA3.1 (Invitrogen). Para la producción de líneas de células CHO que expresaban el receptor de glucagón, se transfectaron las células CHO con 10 μ g del plásmido de expresión pcDNA/H-glucagón-R utilizando $CaPO_4$ de acuerdo con el protocolo convencional. Los clones que expresaban el receptor fueron generados mediante selección con G418 (800 μ g/ml activo, Sigma). Los clones estables se mantuvieron después de eso a 500 μ g/ml (G418). El clon seleccionado se utilizó entre los pases 9-25 para los análisis del AMPc.

Determinación de la actividad antagonista del glucagón mediante la medición de la cantidad de producción de AMPc inhibida después de la adición de peptidomiméticos de ensayo junto con el péptido glucagón.

Las células CHO transfectadas establemente con R de glucagón humano se mantuvieron en F12 de Ham + NBCS al 10% + 500 μ g/ml de G418 hasta una confluencia de 70-75%. Las células se trataron con tripsina utilizando 2 ml de TPVG (tripsina al 0,25%, EDTA 0,53 mM, glucosa 1,38 mM). La tripsina se inactivó utilizando medio F12 de Ham que contenía NBCS al 10% y las células se suspendieron en 2 ml de medio completo. Después se sembraron 2×10^5 células/pocillo en placas de 12 pocillos y las placas se incubaron en atmósfera humidificada a 37°C durante 16-18 h. Al día siguiente se hizo proseguir el análisis, cuando las células mostraron una confluencia de 90-95%. El medio se separó por aspiración de la placa de 12 pocillos y las células se lavaron una vez utilizando F12 de Ham (sin aditivos). Las células se incubaron a 37°C con 500 μ l de F12 de Ham + BSA al 1% + RO-20 0,125 mM durante 30 min. Después de la incubación, el medio se separó por aspiración y se añadió medio de nueva aportación (F12 de Ham sin aditivos + BSA al 1% + RO-20 0,25 mM) con 5 μ l de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) que habían sido disueltos en agua (MilliQ), seguido de la adición del péptido glucagón (como agonista). Las células se incubaron con los peptidomiméticos y el péptido glucagón durante 30 minutos en atmósfera humidificada y a 37°C. Después de la incubación, el medio se eliminó y las células se lavaron una vez con F12 de Ham sin aditivos. Con posterioridad, las células se lisaron añadiendo 500 μ l de HCl 0,1 N enfriado con hielo a cada pocillo y sacudiendo durante 30 minutos a 200 rpm. Luego se rasparon las células, el producto lizado se recogió en tubos de microcentrífuga y se centrifugó a 12.000 rpm durante 10 min para eliminar los desechos. Después se retiraron 300 μ l de sobrenadante de cada tubo de microcentrífuga en un tubo de vidrio y se secaron en N_2 durante 30 min, para la estimación del AMPc. El AMPc total se estimó a partir de la muestra de acuerdo con el protocolo del fabricante utilizando el kit de inmunoanálisis para AMP Cíclico (R&D Systems, Minneapolis, MN). El resto del sobrenadante se utilizó para determinar la concentración de proteína empleando micro BCA (Sigma). Los datos se calculan como el porcentaje de control (Vehículo: agua) y se expresan como la Media + DT. Las actividades antagonistas del receptor de glucagón humano *in vitro* de los peptidomiméticos representativos se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad antagonista de receptor de Glucagón Humano *in vitro* de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) mostrada como la inhibición de la producción de AMPc (pmoles/ml/ μ g de prt) del péptido glucagón, por medio de compuestos de ensayo, incubados a diferentes concentraciones, junto con una concentración saturada de péptido glucagón.

Seq. ID. No.	Concentración de compuestos de ensayo				
	1 nM	10 nM	100 nM	1 μ M	10 μ M
Glucagón	23 \pm 0,01	36 \pm 0,09	36,1 \pm 0,08	37,2 \pm 0,11	36,9 \pm 0,02
5	6 \pm 0,02	5 \pm 0,04	3 \pm 0,14	0	0
9	5 \pm 0,02	3 \pm 0,15	0	0	0
11	3 \pm 0,04	0	0	0	0

ES 2 382 579 T3

19	0	0	0	0	0
22	17 ± 0,12	15 ± 0,13	12 ± 0,13	8 ± 0,16	6 ± 0,12
26	15 ± 0,11	12 ± 0,13	8 ± 0,09	4 ± 0,01	2 ± 0,08
28	14 ± 0,02	11 ± 0,03	7 ± 0,22	3 ± 0,12	0
29	20 ± 0,06	18 ± 0,09	16 ± 0,01	14 ± 0,03	12 ± 0,01
30	22 ± 0,03	21 ± 0,05	20 ± 0,07	18 ± 0,04	18 ± 0,03
31	6 ± 0,02	5 ± 0,03	2 ± 0,61	0	0
40	18 ± 0,07	16 ± 0,01	12 ± 0,03	8 ± 0,02	6 ± 0,08
45	15 ± 0,11	12 ± 0,13	8 ± 0,09	4 ± 0,01	2 ± 0,08
49	10 ± 0,03	8 ± 0,03	6 ± 0,22	2 ± 0,13	0
51	5 ± 0,09	3 ± 0,11	0	0	0
65	10 ± 0,12	8 ± 0,02	6 ± 0,04	4 ± 0,05	1 ± 0,02
72	9 ± 0,11	6 ± 0,12	5 ± 0,14	3 ± 0,22	0
77	20 ± 0,06	18 ± 0,09	16 ± 0,01	14 ± 0,03	12 ± 0,01
78	22 ± 0,03	21 ± 0,05	20 ± 0,07	18 ± 0,04	18 ± 0,03
79	6 ± 0,02	5 ± 0,03	2 ± 0,61	0	0
84	4 ± 0,01	2 ± 0,17	0	0	0
110	18 ± 0,07	16 ± 0,01	12 ± 0,03	8 ± 0,02	6 ± 0,08
112	6 ± 0,01	5 ± 0,02	2 ± 0,13	0	0
114	4 ± 0,02	2 ± 0,15	0	0	0
116	2 ± 0,03	0	0	0	0
120	0	0	0	0	0
130	5 ± 0,04	3 ± 0,02	1 ± 0,11	0	0
132	15 ± 0,11	12 ± 0,13	8 ± 0,09	4 ± 0,01	2 ± 0,08
142	10 ± 0,03	8 ± 0,03	6 ± 0,22	2 ± 0,13	0
144	5 ± 0,09	3 ± 0,11	0	0	0
150	10 ± 0,12	8 ± 0,02	6 ± 0,04	4 ± 0,05	1 ± 0,02
154	9 ± 0,11	6 ± 0,12	5 ± 0,14	3 ± 0,22	0
156	5 ± 0,01	2 ± 0,17	0	0	0
166	19 ± 0,03	17 ± 0,08	15 ± 0,01	14 ± 0,02	12 ± 0,11
168	21 ± 0,11	19 ± 0,02	18 ± 0,07	18 ± 0,03	16 ± 0,02
170	6 ± 0,05	5 ± 0,04	2 ± 0,16	0	0
172	4 ± 0,16	2 ± 0,11	0	0	0
177	0	0	0	0	0
178	0	0	0	0	0

188	5 ± 0,04	3 ± 0,15	1 ± 0,15	0	0
189	3 ± 0,12	1 ± 0,12	0	0	0
191	4 ± 0,05	2 ± 0,13	2 ± 0,12	0	0
192	4 ± 0,09	2 ± 0,12	0	0	0
194	18 ± 0,12	16 ± 0,11	12 ± 0,13	8 ± 0,12	6 ± 0,18
195	15 ± 0,11	12 ± 0,13	8 ± 0,09	4 ± 0,01	2 ± 0,08
197	14 ± 0,02	11 ± 0,03	7 ± 0,22	3 ± 0,12	0
199	4 ± 0,06	3 ± 0,11	0	0	0
200	10 ± 0,16	8 ± 0,12	6 ± 0,14	4 ± 0,15	1 ± 0,12
202	9 ± 0,14	6 ± 0,14	5 ± 0,13	3 ± 0,24	0
204	6 ± 0,05	5 ± 0,04	2 ± 0,16	0	0
205	4 ± 0,16	2 ± 0,11	0	0	0
206	0	0	0	0	0
207	0	0	0	0	0
208	5 ± 0,04	3 ± 0,15	1 ± 0,15	0	0
212	10 ± 0,12	8 ± 0,02	6 ± 0,04	4 ± 0,05	1 ± 0,02
218	9 ± 0,11	6 ± 0,12	5 ± 0,14	3 ± 0,22	0
225	5 ± 0,01	2 ± 0,17	0	0	0
228	19 ± 0,03	17 ± 0,08	15 ± 0,01	14 ± 0,02	12 ± 0,11
237	21 ± 0,11	19 ± 0,02	18 ± 0,07	18 ± 0,03	16 ± 0,02

Estabilidad de los peptidomiméticos frente a la enzima DPP IV, plasma humano, fluido gástrico simulado, fluido intestinal y microsomas hepáticos.

5 Se incubaron diferentes peptidomiméticos (concentración final 2 µM) o bien con DPP IV (1 : 25 mU) o bien con plasma humano almacenado (7,5 µL) o bien fluido gástrico simulado (pH 1,5; composición HCl, NaCl y Pepsina) o bien fluido intestinal simulado (pH 7,5) o bien microsomas hepáticos humanos, durante 0, 2, 4, 6, 12 y 24 h (37°C; tampón de trietanolamina-HCl 50 mM; pH 7,8). Se seleccionaron concentraciones de enzima DPP IV / plasma humano / fluido gástrico simulado / fluido intestinal simulado / microsomas hepáticos humanos en experimentos

10 preliminares para proporcionar una degradación de Exendina aproximadamente al 50% en 2-4 h, permitiendo de ese modo que la degradación dependiente del tiempo fuera observada a lo largo de 24 h. Las reacciones se terminaron mediante la adición de TFA/H₂O (15 mL, 10% (v/v)). Después se aplicaron los productos de reacción a una columna analítica Vydac C₁₈ (4,6 x 250 mm) y el fragmento de degradación principal se separó del peptidomimético intacto. La columna se equilibró con TFA/H₂O, a una velocidad de flujo de 1 mL/min. Utilizando TFA al 0,1% (v/v) en

15 acetonitrilo/H₂O al 70%, la concentración de acetonitrilo en el disolvente de elución se elevó de 0% a 28% a lo largo de 10 min y de 28% a 42% a lo largo de 30 min. La absorbancia se verificó a 206 nm utilizando un detector de UV y se recogieron los picos manualmente antes del análisis ESI-MS. Se midió el área bajo la curva para los peptidomiméticos de ensayo y se calcularon sus metabolitos y el porcentaje de degradación en cada momento a lo largo de un período de 24 h. Los resultados del estudio de estabilidad de los peptidomiméticos seleccionados, frente a la enzima DPP IV, plasma humano, fluido gástrico simulado, fluido intestinal y microsomas hepáticos (*in vitro*) se

20 enumeran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Resultados del estudio de estabilidad de peptidomiméticos seleccionados frente a enzima DPP IV, plasma humano, fluido gástrico simulado, fluido intestinal y microsomas hepáticos (*in vitro*)

Seq. ID. No.	Enzima DPP IV ^a	Plasma humano ^b	Fluido gástrico simulado ^c	Fluido intestinal simulado ^d	Microsomas hepáticos ^e
Ex-4	88 (6,1)	87 (6,1)	100 (0,4)	100 (0,2)	100 (0,2)
7	71 (8)	69 (8)	11 (7)	43 (6)	77 (2)
8	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	35 (5)
12	76 (9)	78 (8)	14 (8)	43 (6)	80 (1)
14	74 (9)	75 (8)	12 (8)	46 (6)	83 (1)
16	70 (9)	71 (8)	14 (8)	40 (6)	78 (1)
19	86 (9)	70 (8)	15 (8)	41 (6)	77 (1)
27	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	31 (5)
29	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	32 (5)
30	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	33 (5)
31	76 (10)	78 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
32	75 (10)	77 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
45	77 (10)	80 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
47	76 (9)	78 (8)	12 (8)	55 (6)	79 (1)
49	75 (9)	77 (8)	14 (8)	45 (6)	81 (1)
50	77 (9)	80 (8)	13 (8)	50 (6)	82 (1)
65	76 (9)	78 (8)	14 (8)	43 (6)	80 (1)
68	74 (9)	75 (8)	12 (8)	46 (6)	83 (1)
70	70 (9)	71 (8)	14 (8)	40 (6)	78 (1)
72	86 (9)	70 (8)	15 (8)	41 (6)	77 (1)
74	76 (10)	78 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
77	74 (10)	75 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
78	70 (10)	71 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
79	86 (10)	70 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
80	72 (10)	70 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
81	00 (>24)	00 (>24)	50 (4)	00 (>24)	86 (2)
82	00 (>24)	00 (>24)	55 (4)	00 (>24)	84 (2)
84	00 (>24)	00 (>24)	45 (4)	00 (>24)	85 (2)
110	00 (>24)	00 (>24)	43 (4)	00 (>24)	84 (2)
112	00 (>24)	00 (>24)	49 (4)	00 (>24)	82 (2)
114	00 (>24)	00 (>24)	52 (4)	00 (>24)	81 (2)
116	00 (>24)	00 (>24)	43 (4)	00 (>24)	84 (2)

ES 2 382 579 T3

120	00 (>24)	00 (>24)	41 (4)	00 (>24)	80 (2)
130	76 (9)	78 (8)	12 (8)	55 (6)	79 (1)
132	75 (9)	77 (8)	14 (8)	45 (6)	81 (1)
142	77 (9)	8 (8)	13 (8)	50 (6)	82 (1)
144	76 (9)	78 (8)	14 (8)	43 (6)	80 (1)
154	74 (9)	75 (8)	12 (8)	46 (6)	83 (1)
156	70 (9)	71 (8)	14 (8)	40 (6)	78 (1)
166	86 (9)	70 (8)	15 (8)	41 (6)	77 (1)
168	72 (9)	70 (8)	12 (8)	42 (6)	78 (1)
178	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	35 (5)
180	00 (>24)	00 (>24)	50 (4)	00 (>24)	86 (2)
185	00 (>24)	00 (>24)	55 (4)	00 (>24)	84 (2)
190	00 (>24)	00 (>24)	45 (4)	00 (>24)	85 (2)
194	00 (>24)	00 (>24)	43 (4)	00 (>24)	84 (2)
198	00 (>24)	00 (>24)	49 (4)	00 (>24)	82 (2)
200	00 (>24)	00 (>24)	52 (4)	00 (>24)	81 (2)
201	00 (>24)	00 (>24)	43 (4)	00 (>24)	84 (2)
202	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	33 (5)
203	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	31 (5)
204	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	32 (5)
205	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	35 (5)
206	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	32 (5)
207	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	26 (5)
208	76 (10)	78 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
210	75 (10)	77 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
212	77 (10)	80 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
214	76 (10)	78 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
215	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	32 (5)
219	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	35 (5)
221	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	32 (5)
224	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	26 (5)
226	74 (10)	75 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
229	70 (10)	71 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
230	86 (10)	70 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)
234	72 (10)	70 (9)	100 (0,5)	100 (0,5)	100 (0,5)

236	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	00 (>24)	35 (5)
<p>a: % degradación de peptidomiméticos en 24 h cuando se incuban con enzima DPP-IV y los valores entre paréntesis representan la vida media ($t_{1/2}$), en h;</p> <p>b: % degradación de peptidomiméticos en 24 h cuando se incuban con plasma humano y los valores entre paréntesis representan la vida media ($t_{1/2}$), en h;</p> <p>c: % degradación de peptidomiméticos en 24 h cuando se incuban con fluido gástrico simulado y los valores entre paréntesis representan la vida media ($t_{1/2}$), en h;</p> <p>d: % degradación de peptidomiméticos en 24 h cuando se incuban con fluido intestinal simulado y los valores entre paréntesis representan la vida media ($t_{1/2}$), en h;</p> <p>e: % degradación de peptidomiméticos en 24 h cuando se incuban con microsomas hepáticos y los valores entre paréntesis representan la vida media ($t_{1/2}$), en h.</p>					

Estudios de eficacia *in vivo*:

5 **Demostración de la eficacia *in vivo* (actividad antihiper glucémica/antidiabética) de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) en ratones C57BL/6J o db/db, ambos por medio de la ruta de administración parenteral (i.p).**

Animales

10 Se llevaron a cabo experimentos con una única dosis aguda en el transcurso de 120 minutos en ratones C57BL/6J o db/db macho, de 8-12 semanas de edad, criados en la propia empresa. Los animales se alojaron en grupos de 6 animales por jaula, durante una semana, con el fin de habituarlos a las condiciones del vivario ($25 \pm 4^\circ\text{C}$, 60-65 % de humedad relativa, ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas, con las luces encendidas a las 7,30 am). Todos los experimentos con animales se llevaron a cabo de acuerdo con las pautas internacionalmente válidas siguiendo la aprobación del "Comité de ética animal del Centro de Investigación Zydus".

Procedimiento

15 Se evaluaron las propiedades de disminución de glucosa *in vivo* de algunos de los compuestos de ensayo (peptidomiméticos) y de la Exendina-4 en modelos animales C57BL/6J (levemente hiperglicémicos) o db/db como se describe más abajo. Dos días antes del estudio, los animales se aleatorizaron y se dividieron en 5 grupos ($n = 6$), basándose en sus niveles de glucosa introducidos. El día del experimento, se retiró el alimento de todas las jaulas, se suministró agua ad-libitum y se mantuvieron en ayunas durante la noche. Se administraron vehículo (solución salina normal) / compuestos de ensayo / patrón intraperitonealmente (i.p.) u oralmente, basándose en el peso corporal. Inmediatamente después de la recogida de sangre de cada animal en el minuto 0, se realizaron las subsiguientes recogidas de sangre a los 30, 60 y 120 o hasta 240 min., por la ruta retro-orbital, bajo una ligera anestesia con éter (Chen, D., et al., Diabetes Obesity Metabolism, 2005, 7, 307. Kim, J. G. et al., Diabetes, 2003, 52, 751).

25 Las muestras de sangre se centrifugaron y el suero separado se sometió inmediatamente a estimación de la glucosa. El suero para la estimación de la insulina se almacenó a -70°C hasta su utilización para la estimación de la insulina. La estimación de la glucosa se llevó a cabo con el método DPEC-GOD/POD (Ranbaxy Fine Chemicals Limited, Diagnostic division, India), utilizando Spectramax-190, en un lector de placa de 96 micropocillos (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California). Los valores medios de las muestras por duplicado se calcularon utilizando Microsoft excel y se empleó Graph Pad Prism (Ver 4.0) para trazar un gráfico lineal corregido en el período inicial en el min 0, área bajo la curva (0-120 min AUC) y área bajo la curva corregida en el período inicial (0 min BCAUC). La AUC y la BCAUC obtenidas de los gráficos se analizaron para un ANOVA de una vía, seguido de un post-test de Dunnett, utilizando el programa Graph Pad prism. Además, la estimación de la insulina se llevó a cabo utilizando el kit de ELISA para insulina de rata / ratón (Linco research, Missouri USA). Los cambios en los niveles de glucosa en sangre, a los 0, 30, 60 y 120 min, con los peptidomiméticos seleccionados se muestran en la **Tabla 7** (ruta de administración ip) y en la **Tabla 8** (ruta de administración oral) respectivamente.

Tabla 7: Experimentos con una única dosis aguda en un transcurso de tiempo de 120 min, en ratones C57BL/6J macho (reducción de glucosa *in vivo*); n=8, todos los valores son la Media \pm ETM, por la ruta de administración intraperitoneal (i.p.)

Grupo de tratamiento	0 min			30 min			60 min			120 min		
C57 Control	183	\pm	1,2	185	\pm	2,1	186	\pm	3,1	181	\pm	1,1
Exendina (2 nM/kg, i.p.)	182	\pm	1,3	111	\pm	2,2	128	\pm	3,2	145	\pm	6,1
Seq. ID. 6 (20 nM/kg, i.p.)	182	\pm	2,1	121	\pm	2,9	130	\pm	3,1	138	\pm	2,4
Seq. ID. 12 (30 nM/kg, i.p.)	181	\pm	4,1	117	\pm	3,8	117	\pm	3,0	117	\pm	1,6
Seq. ID. 15 (30 nM/kg, i.p.)	180	\pm	3,2	119	\pm	3,2	117	\pm	3,1	118	\pm	1,8
Seq. ID. 18 (30 nM/kg, i.p.)	183	\pm	3,6	118	\pm	3,3	116	\pm	3,2	117	\pm	1,9
Seq. ID. 23 (30 nM/kg, i.p.)	182	\pm	4,8	118	\pm	2,8	116	\pm	2,6	118	\pm	1,2
Seq. ID. 29 (30 nM/kg, i.p.)	180	\pm	1,2	116	\pm	3,2	116	\pm	3,1	118	\pm	1,8
Seq. ID. 30 (30 nM/kg, i.p.)	183	\pm	3,6	117	\pm	3,3	116	\pm	3,2	117	\pm	1,4
Seq. ID. 32 (20 nM/kg, i.p.)	182	\pm	3,3	120	\pm	3,6	127	\pm	3,4	145	\pm	2,1
Seq. ID. 40 (20 nM/kg, i.p.)	180	\pm	3,1	122	\pm	3,9	129	\pm	2,2	140	\pm	2,9
Seq. ID. 45 (20 nM/kg, i.p.)	179	\pm	2,9	121	\pm	3,0	129	\pm	3,8	142	\pm	1,6
Seq. ID. 48 (20 nM/kg, i.p.)	182	\pm	3,3	120	\pm	3,6	127	\pm	3,4	145	\pm	2,1
Seq. ID. 50 (20 nM/kg, i.p.)	181	\pm	3,0	121	\pm	3,4	128	\pm	2,8	141	\pm	2,3
Seq. ID. 55 (20 nM/kg, i.p.)	180	\pm	3,1	122	\pm	3,9	129	\pm	2,2	140	\pm	2,9
Seq. ID. 60 (20 nM/kg, i.p.)	179	\pm	2,9	121	\pm	3,0	129	\pm	3,8	142	\pm	1,6
Seq. ID. 70 (20 nM/kg, i.p.)	182	\pm	2,8	122	\pm	3,2	128	\pm	3,4	141	\pm	1,7
Seq. ID. 75 (5 nM/kg, i.p.)	181	\pm	3,0	123	\pm	3,8	128	\pm	3,2	146	\pm	1,8
Seq. ID. 77 (20 nM/kg, i.p.)	183	\pm	4,9	120	\pm	2,8	129	\pm	3,0	139	\pm	2,0
Seq. ID. 78 (10 nM/kg, i.p.)	182	\pm	2,1	111	\pm	2,1	112	\pm	2,8	113	\pm	2,2
Seq. ID. 80 (10 nM/kg, i.p.)	183	\pm	2,2	113	\pm	2,8	113	\pm	2,9	114	\pm	2,0
Seq. ID. 84 (10 nM/kg, i.p.)	182	\pm	2,3	110	\pm	2,3	112	\pm	3,0	112	\pm	1,9
Seq. ID. 90 (10 nM/kg, i.p.)	181	\pm	2,5	111	\pm	3,4	113	\pm	3,1	110	\pm	1,8
Seq. ID. 92 (10 nM/kg, i.p.)	180	\pm	4,2	113	\pm	3,2	112	\pm	2,4	110	\pm	1,9
Seq. ID. 94 (10 nM/kg, i.p.)	182	\pm	4,1	112	\pm	3,1	113	\pm	2,6	111	\pm	1,8
Seq. ID. 96 (50 nM/kg, i.p.)	181	\pm	5,1	120	\pm	3,8	128	\pm	2,2	149	\pm	1,6
Seq. ID. 100 (50 nM/kg, i.p.)	180	\pm	5,2	119	\pm	3,2	129	\pm	2,6	148	\pm	1,8
Seq. ID. 103 (50 nM/kg, i.p.)	182	\pm	5,3	121	\pm	3,3	127	\pm	2,8	149	\pm	2,0
Seq. ID. 108 (50 nM/kg, i.p.)	183	\pm	5,1	122	\pm	3,1	130	\pm	2,3	148	\pm	2,2
Seq. ID. 110 (5 nM/kg, i.p.)	180	\pm	5,2	120	\pm	2,9	138	\pm	2,4	149	\pm	2,0

ES 2 382 579 T3

Seq. ID. 112 (50 nM/kg, i.p.)	181	±	5,3	119	±	3,0	128	±	2,6	147	±	1,9
Seq. ID. 114 (5 nM/kg, i.p.)	179	±	5,0	120	±	3,6	129	±	2,0	148	±	1,7
Seq. ID. 116 (50 nM/kg, i.p.)	184	±	5,0	122	±	3,8	128	±	2,1	149	±	2,3
Seq. ID. 120 (30 nM/kg, i.p.)	182	±	5,1	118	±	2,1	116	±	2,2	118	±	2,4
Seq. ID. 130 (30 nM/kg, i.p.)	181	±	5,2	119	±	2,6	117	±	2,1	119	±	2,3
Seq. ID. 132 (30 nM/kg, i.p.)	180	±	5,3	118	±	2,8	118	±	2,4	118	±	2,1
Seq. ID. 142 (30 nM/kg, i.p.)	183	±	4,9	117	±	2,5	116	±	2,3	119	±	2,0
Seq. ID. 144 (30 nM/kg, i.p.)	182	±	4,8	118	±	2,8	116	±	2,6	118	±	1,2
Seq. ID. 154 (30 nM/kg, i.p.)	181	±	4,1	117	±	3,8	117	±	3,0	117	±	1,6
Seq. ID. 156 (30 nM/kg, i.p.)	180	±	3,2	119	±	3,2	117	±	3,1	118	±	1,8
Seq. ID. 166 (30 nM/kg, i.p.)	183	±	3,6	118	±	3,3	116	±	3,2	117	±	1,9
Seq. ID. 168 (20 nM/kg, i.p.)	182	±	3,3	120	±	3,6	127	±	3,4	145	±	2,1
Seq. ID. 170 (20 nM/kg, i.p.)	181	±	3,0	121	±	3,4	128	±	2,8	141	±	2,3
Seq. ID. 180 (20 nM/kg, i.p.)	180	±	3,1	122	±	3,9	129	±	2,2	140	±	2,9
Seq. ID. 185 (20 nM/kg, i.p.)	179	±	2,9	121	±	3,0	129	±	3,8	142	±	1,6
Seq. ID. 186 (20 nM/kg, i.p.)	182	±	2,8	122	±	3,2	128	±	3,4	141	±	1,7
Seq. ID. 187 (10 nM/kg, i.p.)	181	±	3,0	123	±	3,8	128	±	3,2	146	±	1,8
Seq. ID. 188 (10 nM/kg, i.p.)	183	±	4,9	120	±	2,8	129	±	3,0	139	±	2,0
Seq. ID. 190 (10 nM/kg, i.p.)	182	±	2,1	121	±	2,9	130	±	3,1	138	±	2,4
Seq. ID. 192 (10 nM/kg, i.p.)	180	±	2,5	110	±	2,6	111	±	3,2	112	±	2,3
Seq. ID. 193 (10 nM/kg, i.p.)	182	±	2,1	111	±	2,1	112	±	2,8	113	±	2,2
Seq. ID. 194 (10 nM/kg, i.p.)	183	±	2,2	113	±	2,8	113	±	2,9	114	±	2,0
Seq. ID. 195 (10 nM/kg, i.p.)	182	±	2,3	110	±	2,3	112	±	3,0	112	±	1,9
Seq. ID. 196 (50 nM/kg, i.p.)	181	±	2,5	111	±	3,4	113	±	3,1	110	±	1,8
Seq. ID. 197 (50 nM/kg, i.p.)	180	±	4,2	113	±	3,2	112	±	2,4	110	±	1,9
Seq. ID. 198 (50 nM/kg, i.p.)	182	±	4,1	112	±	3,1	113	±	2,6	111	±	1,8
Seq. ID. 199 (50 nM/kg, i.p.)	181	±	5,1	120	±	3,8	128	±	2,2	149	±	1,6
Seq. ID. 200 (50 nM/kg, i.p.)	180	±	5,2	119	±	3,2	129	±	2,6	148	±	1,8
Seq. ID. 201 (5 nM/kg, i.p.)	182	±	5,3	121	±	3,3	127	±	2,8	149	±	2,0
Seq. ID. 202 (50 nM/kg, i.p.)	183	±	5,1	122	±	3,1	130	±	2,3	148	±	2,2
Seq. ID. 204 (10 nM/kg, i.p.)	180	±	5,2	120	±	2,9	138	±	2,4	149	±	2,0
Seq. ID. 205 (50 nM/kg, i.p.)	181	±	5,3	119	±	3,0	128	±	2,6	147	±	1,9
Seq. ID. 206 (50 nM/kg, i.p.)	179	±	5,0	120	±	3,6	129	±	2,0	148	±	1,7
Seq. ID. 207 (50 nM/kg, i.p.)	184	±	5,0	122	±	3,8	128	±	2,1	149	±	2,3
Seq. ID. 208 (30 nM/kg, i.p.)	181	±	5,3	119	±	3,0	128	±	2,6	147	±	1,9

ES 2 382 579 T3

Seq. ID. 215 (10 nM/kg, i.p.)	179	±	5,0	120	±	3,6	129	±	2,0	148	±	1,7
Seq. ID. 225 (10 nM/kg, i.p.)	184	±	5,0	122	±	3,8	128	±	2,1	149	±	2,3
Seq. ID. 235 (10 nM/kg, i.p.)	182	±	5,1	118	±	2,1	116	±	2,2	118	±	2,4

Tabla 8: Experimentos con una única dosis aguda en un transcurso de tiempo de 120 min, en ratones C57BL/6J macho (reducción de glucosa *in vivo*); con los peptidomiméticos seleccionados; n=8, todos los valores son la Media ± ETM, por la ruta de administración oral

Grupo de tratamiento	0 min			30 min			60 min			120 min		
C57 Control	185	±	2,1	189	±	1,1	191	±	3,2	179	±	1,4
Seq. ID. 11 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,2	118	±	3,3	112	±	4,4	110	±	2,9
Seq. ID. 15 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,4	116	±	3,1	112	±	4,8	110	±	2,5
Seq. ID. 18 (2 µM/kg, oral)	185	±	2,3	115	±	3,8	113	±	4,9	109	±	2,2
Seq. ID. 24 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,3	119	±	3,0	112	±	4,3	109	±	2,6
Seq. ID. 28 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,1	118	±	3,4	113	±	4,6	111	±	2,8
Seq. ID. 29 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,5	118	±	3,6	113	±	4,2	110	±	2,4
Seq. ID. 30 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,4	119	±	3,1	112	±	4,8	110	±	2,5
Seq. ID. 31 (2 µM/kg, oral)	185	±	2,3	116	±	3,8	113	±	4,9	109	±	2,2
Seq. ID. 32 (2 µM/kg, oral)	181	±	2,5	117	±	3,3	112	±	4,0	108	±	2,9
Seq. ID. 44 (1 µM/kg, oral)	182	±	2,5	116	±	3,1	113	±	4,1	110	±	2,8
Seq. ID. 44 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,2	118	±	3,3	112	±	4,4	110	±	2,9
Seq. ID. 77 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,1	118	±	3,4	113	±	4,6	111	±	2,8
Seq. ID. 80 (0,5 µM/kg, oral)	184	±	2,5	115	±	3,6	113	±	4,2	110	±	2,4
Seq. ID. 84 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,4	116	±	3,1	112	±	4,8	110	±	2,5
Seq. ID. 116 (2 µM/kg, oral)	185	±	2,1	115	±	2,8	112	±	4,9	111	±	2,2
Seq. ID. 120 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,5	115	±	1,6	113	±	3,2	110	±	2,4
Seq. ID. 130 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,4	116	±	3,1	112	±	4,8	110	±	2,5
Seq. ID. 142 (2 µM/kg, oral)	185	±	2,3	115	±	3,8	113	±	4,9	109	±	2,2
Seq. ID. 154 (2 µM/kg, oral)	181	±	2,5	117	±	3,3	112	±	4,0	108	±	2,9
Seq. ID. 168 (1,5 µM/kg, oral)	183	±	2,0	117	±	1,1	112	±	1,1	110	±	1,8
Seq. ID. 180 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,2	118	±	3,3	112	±	4,4	110	±	2,9
Seq. ID. 190 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,1	118	±	3,4	113	±	4,6	111	±	2,8
Seq. ID. 202 (2 µM/kg, oral)	184	±	2,5	115	±	3,6	113	±	4,2	110	±	2,4
Seq. ID. 207 (2 µM/kg, oral)	183	±	2,4	116	±	3,1	112	±	4,8	110	±	2,5
Seq. ID. 225 (2 µM/kg, oral)	185	±	2,3	119	±	3,0	112	±	4,3	109	±	2,6

Se muestran algunos de los niveles de glucosa en suero corregidos en el período inicial, como cifras representativas después del tratamiento agudo con el **Seq. ID. No. 38** (H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP)), a

diferentes dosis (2 /5 /8 /10 /15 nM / Kg), en ratones C57, por la ruta de administración ip (**Figura 4**), por la ruta de administración oral a dosis de 100 / 200 / 500 / 1000/ 2000 nM/ Kg (**Figura 5**) o en db/db por la ruta de administración oral a dosis de 1000 y 2000 nM / kg (**Figura 6**). La **Figura 7** representa el cambio en los niveles de insulina en suero después de la administración oral aguda de vehículos / compuestos de ensayo (**Seq. ID. No. 10** (H-(α -Me- Pro)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(ADMP)), **20** (H-Aib-QGTFTSD-Bip(OMe)-(AMCB)) y **25** (H-(APP)-QGTFTSD-Bip(OMe)-(APPA)), en ratones C57BL/6J a dosis de 0,5 / 1 / 2 μ M / Kg (*in vivo*).

Perspectiva general de los resultados de los peptidomiméticos *in vitro* e *in vivo*:

Como se ha descrito más arriba, todos los peptidomiméticos preparados en la presente invención se evaluaron *in vitro* e *in vivo* y los datos de los peptidomiméticos seleccionados se presentaron en la sección anterior como ejemplos de peptidomiméticos representativos. En un análisis basado en células RIN 5F (insulinoma de rata), todos los peptidomiméticos mostraron solamente secreción de insulina dependiente de glucosa, en el intervalo de concentración 1-10 nM (**Tabla 3**), de ese modo es probable que estas clases de peptidomiméticos carezcan de episodios hiperglicémicos, que son comúnmente observados con otra clase de secretagogos de insulina, tales como las sulfonilureas. En el análisis del receptor de glucagón humano, se estimó una actividad antagonista *in vitro* de los peptidomiméticos midiendo la inhibición de la cantidad de producción de AMPc, con peptidomiméticos de ensayo, cuando se incubaban junto con el péptido glucagón. Como se muestra en la **Tabla 5**, en general, todos los peptidomiméticos mostraron una actividad antagonista del receptor de glucagón significativa, en el intervalo de 1 nM a 1000 nM. En el análisis de HGLP-1R, los peptidomiméticos mostraron una producción de AMPc dependiente de la concentración (actividad agonística de GLP-1 *in vitro*), en el intervalo de concentración de 1-100 nM (**Tabla 4**). Esta naturaleza dual de los peptidomiméticos (antagonista del receptor de glucagón y agonista del receptor de GLP-1), hace de ellos candidatos ideales para el tratamiento seguro y eficaz de la diabetes de tipo 2 y los trastornos metabólicos asociados. Los resultados del estudio de estabilidad de los peptidomiméticos seleccionados frente a la enzima DPP-IV, plasma humano, fluido gástrico e intestinal simulados y microsomas hepáticos, indican que la mayor parte de los peptidomiméticos son estables frente a la enzima DPP-IV, cuando se incuban hasta 24 horas. De un modo similar, en plasma humano, fluido gástrico e intestinal simulados, se encontró que la mayor parte de los peptidomiméticos eran estables, cuando se incubaban hasta 24 horas. La incubación de los peptidomiméticos con microsomas hepáticos mostró una estabilidad significativa y solamente se observó una degradación de 26-35% en 24 horas, indicando que algunos de los peptidomiméticos podían ser liberados por medio de la ruta de administración oral.

La actividad antihiperglicémica / antidiabética de los peptidomiméticos *in vivo*, por medio de la ruta de administración tanto parenteral como oral se determinó en ratones C57 o db/db, utilizando el experimento de una sola dosis aguda en el transcurso de 120 / 240-min. Como se mostró en la **Tabla 7**, la mayor parte de los peptidomiméticos son activos por medio de la ruta de administración i.p., en el intervalo de dosificación de 5-50 nM, mientras que oralmente algunos de los peptidomiméticos seleccionados (**Tabla 8**) son activos en el intervalo de dosificación de 0,5-2 μ M/kg. De este modo los peptidomiméticos muestran actividad antagonista de glucagón y agonística de GLP-1 y son oralmente biodisponibles, lo que hace de ellos candidatos ideales para el tratamiento seguro y eficaz de la diabetes de tipo 2 y los trastornos metabólicos asociados.

Utilidades:

En una realización preferida, la presente invención proporciona un método de elaboración de un peptidomimético, que funciona tanto como antagonista del receptor de glucagón como de agonista del receptor de GLP-1 que tiene un grado diferente de afinidad / selectividad hacia ambos receptores y útil para reducir los niveles de glucosa circulantes y para el tratamiento de la diabetes. Los peptidomiméticos sintéticos descritos en la presente realización muestran una actividad antagonista de glucagón y agonística de GLP-1 *in vitro* deseable en células CHO transfectadas con glucagón humano o HGLP-1R, a una concentración nM, e *in vivo*, algunos de los peptidomiméticos muestran una liberación de insulina dependiente de glucosa y reducen la hiperglicemia en ayunas, sin ocasionar hipoglicemia, cuando se someten a ensayo en diferentes modelos de animales diabéticos, tales como ratones C57 y ratones db / db hiperglicémicos.

Los peptidomiméticos de la presente invención muestran un aumento de estabilidad frente a diferentes enzimas proteolíticas y debido al incremento de estabilidad y a su corta cadena lateral, dichos peptidomiméticos también se pueden liberar por medio de la ruta de administración oral, junto con otras rutas de administración invasivas y no invasivas.

Los peptidomiméticos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas combinados con excipientes adecuados que son bien conocidos.

La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferiblemente la composición es una forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad eficaz del componente activo, esto es, los peptidomiméticos de fórmula (I) ya sean solos o combinados, de acuerdo con esta invención.

La cantidad de componente activo, esto es, los peptidomiméticos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de la misma, se puede variar o se puede ajustar

ampliamente dependiendo del método de aplicación concreto, de la potencia de los peptidomiméticos concretos y de la concentración deseada. Generalmente, la cantidad de componente activo oscilará entre 0,5 % y 90 % en peso de la composición.

- 5 Por consiguiente, los peptidomiméticos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero no limitados a, el tratamiento o retraso del progreso o el comienzo de la diabetes (preferiblemente de tipo II, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, curación de heridas, isquemia tisular, aterosclerosis,
- 10 hipertensión, enfermedades intestinales (tales como enteritis necrotizante, enfermedad de inclusión de microvellosidades o enfermedad celíaca). Los peptidomiméticos de la presente invención también se pueden utilizar para incrementar los niveles en sangre de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, las afecciones, enfermedades referidas colectivamente como "Síndrome X" o síndrome metabólico como detalla Johannsson G., J., en Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 727, se pueden tratar empleando los peptidomiméticos de la invención. Los
- 15 peptidomiméticos de la presente invención se pueden utilizar opcionalmente combinados con inhibidores de DPP-IV adecuados para el tratamiento de algunos de los estados de enfermedad anteriores ya sea mediante la administración de los compuestos sucesivamente ya sea como una formulación que contiene los peptidomiméticos de la presente invención junto con inhibidores de DPP-IV adecuados.
- 20 No se observaron efectos adversos para ninguno de los peptidomiméticos mencionados de la invención. Los compuestos de la presente invención mostraron una buena actividad de disminución de glucosa en suero en los animales experimentales utilizados. Estos peptidomiméticos se utilizan para pruebas/profilaxis de enfermedades causadas por hiperinsulinemia, hiperglicemia tales como NIDDM, trastornos metabólicos, puesto que tales enfermedades están interconectadas entre sí.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> CADILA HEALTHCARE LIMITED
 BAHEKAR, Rajesh H.
 JAIN, Mukul R.
 PATEL, Pankaj Ramanbhal
- 5
- <120> PEPTIDOMIMÉTICOS CON ACTIVIDADES ANTAGÓNICAS DE GLUCAGÓN Y AGONÍSTICA DE GLP-1
- <130> ZRC-MC-73-A
- 10
- <150> EN: 2420/MUM/2007
 <151> 2007-12-11
- <160> 237
- 15
- <170> PatentIn versión 3.3
- <210> 1
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20
- <220>
 <223> Esta secuencia corresponde al alineamiento de secuencia del péptido GLUCAGÓN
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Amino en el extremo N del péptido
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (31).(31)
 <223> Xaa es un grupo Amida en el extremo C del péptido
- 35
- <400> 1
Xaa His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15
- Ser Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Xaa**
20 25 30
- 40
- <210> 2
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45
- <220>
 <223> Esta secuencia corresponde al alineamiento de secuencia del péptido GLP-1
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Amino en el extremo N del péptido
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (32).(32)
 <223> Xaa es un grupo Amida en el extremo C del péptido
- 55
- <400> 2
Xaa His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Xaa
 20 25 30

- 5 <210> 3
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Esta secuencia corresponde a los residuos 2 a 10 del péptido GLP-1
 (SEG ID No. 2)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Amino en el extremo N del péptido
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es un grupo Amida en el extremo C del péptido
- <400> 3
Xaa His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa
 1 5 10
- 25 <210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Esta secuencia corresponde a los residuos 2 a 10 del péptido GLUCAGÓN
 (SEG ID No. 1)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Amino en el extremo N del péptido
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es un grupo Amida en el extremo C del péptido
- <400> 4
Xaa His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa
 1 5 10
- 45 <210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)

- <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 5
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 15 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 20 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 6
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
- 35 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
- 40 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- <400> 7
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
- 55 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
- 60 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)

- <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- <400> 8
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
 <210> 9
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es alfa-metilprolina (alfa-Me-Pro)
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30
 <400> 9
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35
 <210> 10
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es alfa-metilprolina (alfa-Me-Pro)
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- 55
 <400> 10
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60
 <210> 11
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es alfa-metilprolina (alfa-Me-Pro)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- 20 <400> 11
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 12
<211> 11
- 25 <212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es alfa-metilprolina (alfa-Me-Pro)
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- 45 <400> 12
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 13
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
 <210> 14
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 14
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25
 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- 45
 <400> 15
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50
 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- 5 <400> 16
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 17
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30 <400> 17
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 18
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 45 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 50 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 55 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 18
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 19

- <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- <400> 19
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- <400> 20
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 21
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 10 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 21
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 30 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 35 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 22
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 23
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 50 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 55 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 60 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico

- <400> 23
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5 <210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 15 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 20 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 25 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- <400> 24
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es APP = Ácido 1-amino-ciclopropentanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 25
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es APP = Ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico
 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- 15 <400> 26
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 27
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es APP = Ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- 40 <400> 27
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 28
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es APP = Ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-clorometilfenil)pentanoico
- <400> 28
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
- <210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 35
- <400> 29
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 30
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- 5
- <210> 31
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-(3-clorofenil)pentanoico
- 35
- <400> 31
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 32
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)

<223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico

<400> 32

His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

15

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (2).(2)

<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

20

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (6).(6)

<223> Xaa es alfa-metil-fenilalanina (-alfa-Me-Phe-)

25

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (10).(10)

<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

30

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (11).(11)

<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico

<400> 33

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

35

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

40

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

45

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (2).(2)

<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

50

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (6).(6)

<223> Xaa es alfa-metil-fenilalanina (-alfa-Me-Phe-)

55

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (10).(10)

<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

60

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (11).(11)

<223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(dimetilfenil)pentanoico

<400> 34

Hls Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

15

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

20

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-fenilalanina (-alfa-Me-Phe-)

25

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

30

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPD = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico

<400> 35

Hls Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

35

<210> 36
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

40

<220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

45

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

50

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-fenilalanina (-alfa-Me-Phe-)

55

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

60

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico

<400> 36

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
- 10 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
- 15 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
- 20 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2-Phe-)
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
- 25 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
- 30 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
 <400> 37
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35 <210> 38
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 <220>
 <221> RASGO MISC.
- 45 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
 <220>
 <221> RASGO MISC.
- 50 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 <220>
 <221> RASGO MISC.
- 55 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
 <220>
 <221> RASGO MISC.
- 60 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
 <400> 38

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 39
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico

<400> 39
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 35 <210> 40
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- <400> 40

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 41
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es 2-fluorofenilalanina (-2F-Phe-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico

<400> 41
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 35 <210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es 2-fluorofenilalanina (-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 42

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5 <210> 43
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es 2-fluorofenilalanina (-2F-Phe-)

20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico

30 <400> 43
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

35 <210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico

45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es 2-fluorofenilalanina (-2F-Phe-)

50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico

60 <400> 44
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 45
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 20 <400> 45
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 25 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)pentanoico
- 40 <400> 46
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- 45 <210> 47
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- <400> 47

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 48
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- <400> 48
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 25 <210> 49
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F,4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- <400> 49
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 45 <210> 50
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico

<400> 50

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5 <210> 51
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

<220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico

<400> 51

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

25 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

<220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl,4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico

<400> 52

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

45 <210> 53
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Artificial

<220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

60 <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 53
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 5 1 5 10
- <210> 54
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)pentanoico
- 25 <400> 54
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 55
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 45 <400> 55
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 56
 <211> 11
 50 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 5 <400> 56
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 57
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F,4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 25 <400> 57
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 58
 30 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 35 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 40 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 45 <223> Xaa es 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico
- <400> 58
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 59
 50 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 55 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 60 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico
- 5
- <400> 59
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 60
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl, 4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico
- 25
- <400> 60
His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30
- <210> 61
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 61
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55
- <210> 62
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 5 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 10 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 15 <223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)pentanoico
- <400> 62
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 20 <210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 25 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-trifluorometilfenil)pentanoico
- <400> 63
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 64
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 5
 <400> 64
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 65
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F,4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 30
 <400> 65
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35
 <210> 66
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico
- 55
 <400> 66
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60
 <210> 67

- <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico
- <400> 67
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-1-Aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl, 4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico
- <400> 68
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 69
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 10 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 69
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 70
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-di-fluorofenil)pentanoico
- <400> 70
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-(trifluorometil)fenil)pentanoico

<400> 71

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico

<400> 72

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 30 <210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F, 4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico

<400> 73

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 55 <210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>

- <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (2).(2)
<223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- <220>
10 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
15 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico
- <400> 74
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 20 <210> 75
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 25 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2,4-diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico
- <400> 75
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 76
<211> 11
<212> PRT
50 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es ACP = Ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 5 <223> Xaa es 2Cl, 4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico
- <400> 76
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 10 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 15 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-(fluorofenil)pentanoico
- <400> 77
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 78
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-fluorofenil)pentanoico
- 5
- <400> 78
Hls Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
I 5 10
- <210> 79
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 35
- <400> 79
Hls Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
I 5 10
- 40
- <210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 5 <400> 80
Hls Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
I 5 10
- <210> 81
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F,4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico
- 35 <400> 81
Hls Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
I 5 10
- <210> 82
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 50 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 55 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 60 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico
- <400> 82
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
 5 **I 5 10**
- <210> 83
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico
- 35 <400> 83
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
I 5 10
- <210> 84
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-Amino-4-cianobutírico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)

<223> Xaa es 2Cl, 4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico

<400> 84

His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

15

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (2).(2)

<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

20

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (6).(6)

<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

25

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (10).(10)

<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

30

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (11).(11)

<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 85

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

35

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

40

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

45

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (2).(2)

<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

50

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (6).(6)

<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

55

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (10).(10)

<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

60

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (11).(11)

<223> Xaa es 2,4-diF-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-difluorofenil)pentanoico

<400> 86

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 . 10

- 5 <210> 87
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 15 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 20 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 25 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 30 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-trifluorometil)fenil)pentanoico
- <400> 87
- His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 . 10
- 35 <210> 88
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 45 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 50 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 55 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
- 60 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2CF3,4F-APPA = Ácido 2-amino-5-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)pentanoico

<400> 88

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 . 10

5 <210> 89
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 15 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 20 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> 2F, 4CF3-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)pentanoico

30 <400> 89
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 . 10

35 <210> 90
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 45 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

<220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 50 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> 2Cl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-clorofenil)pentanoico

<400> 90

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 . 10

- 5 <210> 91
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2,4-diCl-APPA = Ácido 2-amino-5-(2,4-diclorofenil)pentanoico
- <400> 91
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 . 10
- 35 <210> 92
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2Cl, 4OMe-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-cloro-4-metoxifenil)pentanoico
- <400> 92

His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 93
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Artificial

- 10 <220>
- <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (1).(1)
- <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)

- 15 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (3).(3)
- <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

- 20 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (7).(7)
- <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 25 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (11).(11)
- <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- 30 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (12).(12)
- <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico

- 35 <400> 93

Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 40 <210> 94
- <211> 12
- <212> PRT
- <213> Artificial

- 45 <220>
- <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (1).(1)
- <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH3OCO-)

- 50 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (3).(3)
- <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

- 55 <220>
- <221> RASGO MISC.
- <222> (7).(7)
- <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 60 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 10 <400> 94
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 95
 <211> 12
 15 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 35 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 40 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 45 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 95
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 96
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 60 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(fluorofenil)pentanoico
- 20 <400> 96
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 97
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 60 <400> 97
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 98
 <211> 12

- <212> PRT
<213> Artificial
- 5 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
10 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
15 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
20 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
25 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
30 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
35 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 98
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
50 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
55 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
60 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 99
- 15 **Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 100
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 100
- Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 101
 <211> 12
 60 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 101
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
40 **1 5 10**
- <210> 102
<211> 12
<212> PRT
45 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina

- 5
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 102
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25
 <210> 103
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)

<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 103

Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 104

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

15

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (1).(1)

<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)

20

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (3).(3)

<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

25

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (6).(6)

<223> Xaa es Alo-treonina

30

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (7).(7)

<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

35

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (8).(8)

<223> Xaa es Alo-treonina

40

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (11).(11)

<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

45

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (12).(12)

<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 104

Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

50

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

55

<220>

<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

60

<220>

<221> RASGO MISC.

<222> (1).(1)

<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 5 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 10 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 15 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 20 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 25 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 105
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 106
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 40 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 45 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 50 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 55 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 60 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 106
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
- <210> 107
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 45
- <400> 107
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 108
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 108
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 109
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 60 <400> 109
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- <210> 110
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-ciano-butírico
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 110
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40
 <210> 111
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 111
Hls Xaa Gln Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 20 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-ciano-butírico
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 112
Hls Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 60 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30 <400> 113
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 114
 <211> 11
- 35 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-ciano-butírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 65

- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 114
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 115
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 115
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 116
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-ciano-butírico
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 35 <400> 116
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 117
 <211> 11
- 40 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 5 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 117
His Xaa Glu Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 10 <210> 118
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 15 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 118
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 119
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
5 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
10 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
15 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
20 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 119
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10 .
- <210> 120
25 <211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- <220>
30 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
35 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
40 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
45 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
50 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
55 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
60 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 120
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 121
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe")
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 40 <400> 121
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 122
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
- 55 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
- 60 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
- 65 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 10 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 15 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 122
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 20 <210> 123
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 25 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 60 <400> 123
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 124

- <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 124
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
 40 **1 5 10**
- <210> 125
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 65 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 125
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 126
 <211> 12
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 5 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 126
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 127
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 127

Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 128
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 128
- Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- 55 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- 5
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 40
 <400> 129
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45
 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)

- <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
10 <222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
15 <222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
<221> RASGO MISC.
20 <222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 130
25 **His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 131
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
35 <221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
40 <221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
45 <221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
50 <221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
55 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
60 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
65

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 5 <400> 131
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 132
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 está N-metilado; representado por la abreviatura "NMe)"
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 132
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 133
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 133
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 134
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 15 <400> 134
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 135
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 135
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 136
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 35 <400> 136
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 137
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)

- <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
10 <222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
<221> RASGO MISC.
15 <222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
20 <222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 137
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
25 **1 5 10**
- <210> 138
<211> 12
<212> PRT
30 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
35 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
40 <222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
50 <222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
55 <222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 10 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 138
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 139
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 139

Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 140
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 140
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 141
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 35 <400> 141
Hls Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 142
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
- 50 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
- 55 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
- 60 <223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
- 65 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 142
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 65 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 5 <400> 143
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 144
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 50 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 55 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 144
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 145
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 35 <400> 145
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCCO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)

- <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 146
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 147
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 147
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 148
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH3OCO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 35 <400> 148
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 149
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 149
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 150
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 65 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 10 <400> 150
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 151
 <211> 12
- 15 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
- 60 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 151
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

- <210> 152
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 12 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50
 <400> 152
Xaa Hls Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- 55
 <210> 153
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 65
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 5
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 10
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 8 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30
- <400> 153
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35
- <210> 154
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 20 <400> 154
Hls Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 155
<211> 11
- 25 <212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-Treonina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 8 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)

- <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 155
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
- <210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-Treonina
- 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 8 a 11 están N-metilados; representado por la abreviatura "NMe)"
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55
- <400> 156
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60
- <210> 157
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>

- <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
10 <222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
15 <222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
20 <222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
25 <222> (11).(12)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- <220>
<221> RASGO MISC.
30 <222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 157
35 **Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 158
<211> 12
<212> PRT
40 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
50 <222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
55 <222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 5
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 10
- <400> 158
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15
- <210> 159
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50
- <400> 159
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55
- <210> 160
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
5 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH3OCO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
10 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
15 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
20 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(12)
25 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
30 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 160
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35 <210> 161
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 40 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
45 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
50 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
55 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
60 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 20 <400> 161
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)

<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 162
- Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- 10 <210> 163
<211> 12
<212> PRT
15 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical acetilo (CH₃CO-)
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(12)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 60 <400> 163
- Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10

- 5 <210> 164
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH3OCO-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50 <400> 164
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 165
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)

- <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
10 <222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
15 <222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
20 <222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
25 <222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- <220>
<221> RASGO MISC.
30 <222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 165
35 **His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 166
<211> 11
<212> PRT
40 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
50 <222> (3).(3)
<223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
55 <222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 166
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 30 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 167
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5
- <210> 168
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55
- <400> 168
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60
- <210> 169
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 35 <400> 169
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 170
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH3OCO-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)

<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 170
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 171
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 171
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 172
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 35 <400> 172
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 5 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 10 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 15 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 20 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 173
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 174
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
 5
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
 10
- <400> 174
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 175
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
 25
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
 30
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
 60
- <400> 175

Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 176
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 176
- Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- 55 <210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- 5
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 177
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40
 <210> 178
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 178
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 179
<211> 11
<212> PRT
- 30 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 5 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 179
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 10 <210> 180
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 15 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida; representado por la abreviatura "C=S"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 180
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 181
 <211> 12

- <212> PRT
<213> Artificial
- 5 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(12)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 40 <400> 181
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 50 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 70 <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 15 <400> 182
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 183
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 183
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 184
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH3OCO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(12)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH2'-)
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 35 <400> 184
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH3CO-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 185
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 186
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 65 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)

- <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
5 <221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 186
10 **Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 187
<211> 12
<212> PRT
15 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(12)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 60 <400> 187
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5
 <210> 188
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(12)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 11 y 12 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50
 <400> 188
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55
 <210> 189
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 65

- 5
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 10
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 189
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35
 <210> 190
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 55
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 20 <400> 190
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 25 <210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 30 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

- <400> 191
His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 5 <210> 192
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 55 <400> 192
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 60 <210> 193
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30 <400> 193
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35 <210> 194
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 10 <400> 194
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 195
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂-)
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50 <400> 195
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 196
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 30 <400> 196
Xaa His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 197
<211> 12
35 <212> PRT
<213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-treonina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 5 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 197
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 198
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 65

- <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 5 <400> 198
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa·
1 5 10
- <210> 199
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (8).(8)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(12)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a
 45 desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 50 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 55 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 199
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa·
1 5 10
- 60 <210> 200
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃CO-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(8)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(12)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 10 a 12 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 45 <400> 200
Xaa His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 55 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
- 60 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
- 65 <223> Xaa es Alo-treonina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 5 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 10 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)
 15 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 20 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

 Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 25 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 201
 30 **His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 5 10
- <210> 202
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 45 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 50 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 55 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 60 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 65 <223> Xaa es Alo-treonina

- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
5 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
10 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
15 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 202
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 20 <210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 25 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
30 <222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
35 <222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
40 <222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
<221> RASGO MISC.
50 <222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
55 <222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 203

His Xaa Gln Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 204
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 204

His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 55 <210> 205
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (4).(4)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 30 <400> 205
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- <210> 206
 <211> 12
- 35 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (1).(1)
 <223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (4).(4)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
5 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 206
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- 10 <210> 207
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 15 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
20 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
25 <222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
30 <222> (4).(4)
<223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
35 <222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
40 <222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 207
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- 50 <210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 55 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃O-CO-)

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
 5
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (4).(4)
 <223> Xaa es CNB = Ácido 2-amino-4-cianobutírico
 10
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 15
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
 20
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (12).(12)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
 25
- <400> 208
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
 35
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
 40
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
 45
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
 50
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
 55
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
 60
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (9).(11)

<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂-)

- <220>
5 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
10 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 209
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 210
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
<220>
25 <221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
30 <221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
35 <221> RASGO MISC.
<222> (4).(4)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
40 <221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
45 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
50 <221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 210
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55 <210> 211
<211> 12
<212> PRT
60 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente

- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
5 <223> Xaa es un grupo Metoxycarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
10 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (4).(4)
15 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
20 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
25 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
30 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 211
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- 35 <210> 212
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 40 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.
45 <222> (1).(1)
<223> Xaa es un radical Acetilo (CH₃CO-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
50 <222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
<221> RASGO MISC.
55 <222> (4).(4)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
<221> RASGO MISC.
60 <222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
<221> RASGO MISC.
65 <222> (11).(11)

- <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
<221> RASGO MISC.
5 <222> (12).(12)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <400> 212
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- 10 <210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial
- 15 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
20 <221> RASGO MISC.
<222> (1).(1)
<223> Xaa es un grupo Metoxicarbonilo (CH₃OCO-)
- <220>
25 <221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
30 <221> RASGO MISC.
<222> (4).(4)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
35 <221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
40 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
45 <221> RASGO MISC.
<222> (12).(12)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 213
Xaa His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 . 5 10
- 50 <210> 214
<211> 11
<212> PRT
55 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
60 <221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 5 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 10 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 15 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 20 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 25 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 30 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂'-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 35 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 214
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 40 <210> 215
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 65 <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 son un enlace tioamida que está reducido a desoxopéptido (grupo -CH₂-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 215
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 216
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 35 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (9).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son enlaces tioamida, representados por la abreviatura "C=S"

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 10 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 216
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 · 5 10
- 15 <210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (9).(11)
 <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 9 a 11 son enlaces tioamida, representados por la abreviatura "C=S"
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 217

His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

- 5 <210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida, representado por la abreviatura "C=S"
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico

<400> 218

His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa

1 5 10

- 55 <210> 219
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 60 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
<221> RASGO MISC.

- <222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 30 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es un enlace tioamida, representado por la abreviatura "C=S"
- 35 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 40 <400> 219
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 45 <210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 50 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina

- 5 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 10 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 15 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(11)
<223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 8 a 11 son N-metilados, representados por la abreviatura ("NMe")
- 20 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- <400> 220
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 30 <210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 35 <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 50 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 55 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 60 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- 65 <220>
<221> RASGO MISC.
<222> (8).(11)

- <223> Los enlaces amida entre residuos en las posiciones 8 a 11 son N-metilados, representados por la abreviatura ("NMe")
- <220>
5 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
10 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 221
15 **His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa**
1 . 5 10
- <210> 222
<211> 11
<212> PRT
20 <213> Artificial
- <220>
<223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
25 <221> RASGO MISC.
<222> (2).(2)
<223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
30 <221> RASGO MISC.
<222> (3).(3)
<223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
35 <221> RASGO MISC.
<222> (5).(5)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
40 <221> RASGO MISC.
<222> (6).(6)
<223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
45 <221> RASGO MISC.
<222> (7).(7)
<223> Xaa es Alo-treonina
- <220>
50 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(10)
<223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
55 <221> RASGO MISC.
<222> (10).(11)
<223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es N-metilado, representado por la abreviatura ("NMe")
- <220>
60 <221> RASGO MISC.
<222> (11).(11)
<223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 65

<400> 222
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 223
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(11)
 <223> El enlace amida entre residuos en las posiciones 10 y 11 es N-metilado, representado por la abreviatura ("NMe")
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico

<400> 223
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10

- 55 <210> 224
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 224
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
 30 **1 5 10**
- <210> 225
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 65 <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 5 <400> 225
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 226
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 45 <400> 226
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 227
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 60 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.

- <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- <400> 227
His Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
 25 **1 5 10**
- <210> 228
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 5
 <400> 228
Hls Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 229
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 25
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (5).(5)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 30
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 35
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (7).(7)
 <223> Xaa es Alo-treonina
- 40
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 45
 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es 2F-APPA = Ácido 2-amino-5-(2-fluorofenil)pentanoico
- 50
 <400> 229
Hls Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 55
 <210> 230
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60
 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>

- <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 25 <400> 230
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 231
 <211> 11
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 40 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 45 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- 60 <400> 231
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- <210> 232

- <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 10 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 15 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 20 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- <400> 232
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 35 <210> 233
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 50 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 55 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 65

- <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico
- <400> 233
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
 5 1 5 10
- <210> 234
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 20 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 25 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- 30 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- 35 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es APPA = Ácido 2-amino-5-fenilpentanoico
- 40 <400> 234
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10
- <210> 235
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- 50 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- 55 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- 60 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 5 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 10 <223> Xaa es ADMP = Ácido 2-amino-5-(3,5-dimetilfenil)pentanoico
- <400> 235
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 15 <210> 236
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 25 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 30 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 35 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 40 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 45 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es ACPP = Ácido 2-amino-5-(3-clorofenil)pentanoico
- <400> 236
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
1 5 10
- 50 <210> 237
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55 <220>
 <223> Este peptidomimético fue generado y preparado sintéticamente
- <220>
 <221> RASGO MISC.
 60 <222> (2).(2)
 <223> Xaa es Aib = Ácido alfa-aminoisobutírico
- <220>

<221> RASGO MISC.
 <222> (3).(3)
 <223> Xaa es Hfl = 5,5,5,5',5',5'-2S-hexafluoroleucina

5 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (6).(6)
 <223> Xaa es alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-alfa-Me-2F-Phe-)

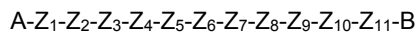
10 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (10).(10)
 <223> Xaa es Bip(OMe) = 2'-etil-4'-metoxi-bifenilalanina

15 <220>
 <221> RASGO MISC.
 <222> (11).(11)
 <223> Xaa es AMCB = Ácido 2-amino-5-(4-cloro-2-metilfenil)pentanoico

20 <400> 237
His Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Xaa
 1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Un peptidomimético aislado que tiene una secuencia de fórmula (I), incluyendo sus tautómeros, solvatos



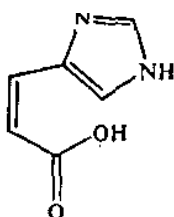
5

(I)

donde,

10

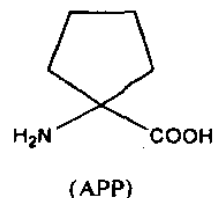
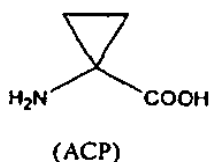
A representa los grupos $-NH-R_1$, R_3-CO- , $R_3-O-CO-$ o R_3-SO_2- , donde R_1 representa hidrógeno, o una cadena alquílica (C_1-C_{10}) lineal o ramificada opcionalmente sustituida; R_3 se selecciona entre los grupos alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, heteroarilo o arilalquilo; B representa $-COOR_2$, $-CONHR_2$ o CH_2OR_2 , donde R_2 representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre un grupo alquilo (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, grupos arilo o aralquilo; Z_1 a Z_{11} representan aminoácidos naturales o innaturales, conectados entre sí mediante enlace amida, donde Z_1 representa L-Histidina (H), D-Histidina (dH) o Ácido urocánico (UA);



15

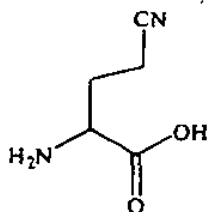
ácido urocánico (UA)

Z_2 representa un aminoácido de origen natural o innatural seleccionado del grupo que comprende L-Serina (S), D-Serina (dS), L-Alanina (A), D-Alanina (dA), α -metilprolina (α -Me-Pro), ácido α -amino-isobutírico (Aib), ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP);

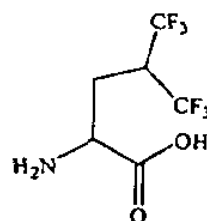


20

Z_3 representa L-Glutamina (Gln; Q), D-Glutamina (dQ) o compuestos de fórmula II (CNB o Hfl);



Ácido 2-amino-4-ciano-butírico (CNB)



Hexafluoroleucina (Hfl)

Fórmula II

25

Z_4 representa Glicina (G) o los aminoácidos innaturales ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP) o ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP);

Z_5 representa un aminoácido de origen natural o no natural que comprende una cadena lateral hidroxilada; un Z_5 preferido es L-Treonina (T), D-Treonina (dT), L-Alo-treonina (alo-Thr; alo-T), D-alotreonina (d-alo-Thr; d-alo-T);

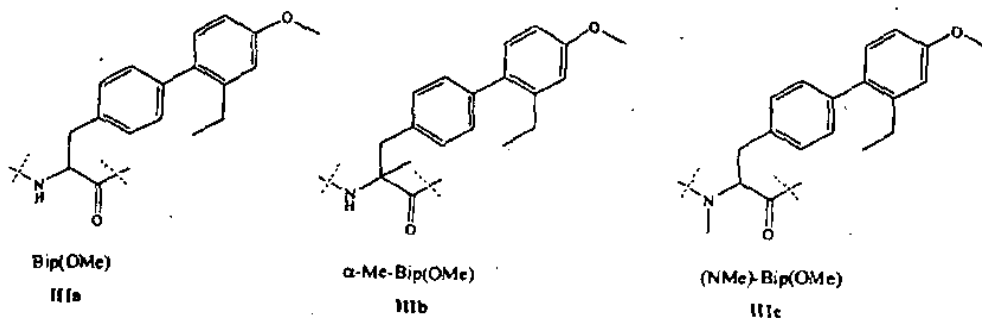
30

Z_6 representa un aminoácido de origen natural o innatural con un carbono alfa disustituido que tiene dos cadenas laterales, donde cada una de ellas puede ser independientemente un grupo alquilo o arilo sustituido opcionalmente o un grupo aralquilo donde los sustituyentes se pueden seleccionar entre uno o más grupos alquilo o uno o más grupos halo;

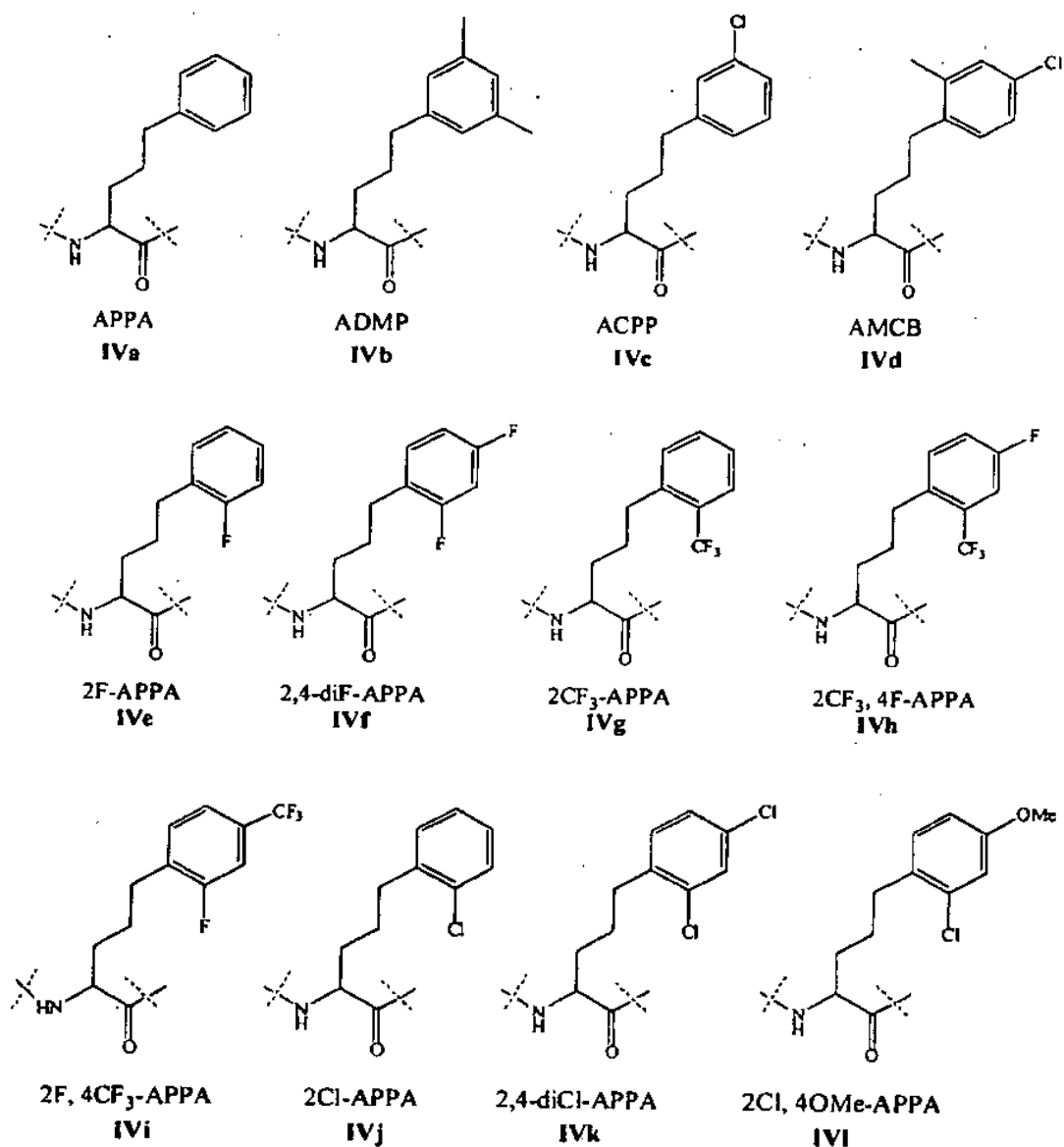
Z₇ y Z₈ representan independientemente un aminoácido de origen natural o no natural que comprende una cadena lateral hidroxilada;

Z₉ representa independientemente un aminoácido de origen natural o no natural que tiene una cadena lateral aminoácídica que comprende un grupo ácido; Z₁₀ representa un aminoácido innatural L o D de fórmula III (a-c);

5



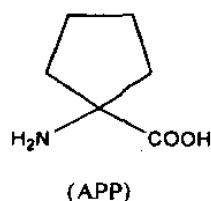
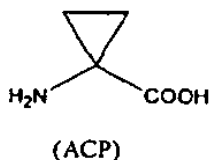
Z₁₁ representa un aminoácido innatural L o D de fórmula IV (a-1);



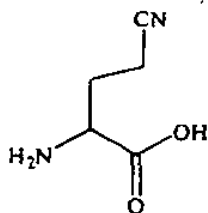
2. Un peptidomimético de fórmula 1 como se reivindica en la reivindicación 1, donde Z₆ representa los grupos alfa-metil-fenilalanina (-α-Me-Phe-), alfa-metil-2-fluorofenilalanina (-α-Me-2F-Phe-) o alfa-metil-2,6-difluorofenilalanina (-α-Me-2,6-F-Phe-).
3. Un peptidomimético de fórmula 1 como se reivindica en la reivindicación 1, donde cada uno de Z₇ y Z₈ se selecciona entre treonina, serina, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico.
4. Un peptidomimético de fórmula 1 como se reivindica en la reivindicación 1, donde Z₉ se selecciona entre Ácido L-aspártico (D), Ácido D-aspártico (dD) o compuestos de fórmula II.
5. Un peptidomimético de fórmula 1 como se reivindica en la reivindicación 1, donde el grupo arilo se selecciona entre los grupos fenilo, naftilo, indanilo, fluorenilo o bifenilo; el grupo heteroarilo se selecciona entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, imidazolilo, benzofuranilo;
6. Un peptidomimético de fórmula (I) de la reivindicación 1, donde el enlace amídico entre Z₉ y Z₁₀ o Z₁₀ y Z₁₁ o Z₉-Z₁₁ es adicionalmente N-metilado, representado por "(NMe)".
7. Un peptidomimético de fórmula (I) de la reivindicación 1, donde el enlace amídico entre Z₉ y Z₁₀ o Z₁₀ y Z₁₁ o Z₉-Z₁₁ es adicionalmente un enlace tioamida.
8. Un peptidomimético de fórmula 1 de la reivindicación 7, donde el enlace tioamida adicional entre Z₉ y Z₁₀ o Z₁₀ y Z₁₁ o Z₉-Z₁₁ está reducido a un enlace "-CH₂".
9. Un peptidomimético de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

donde,

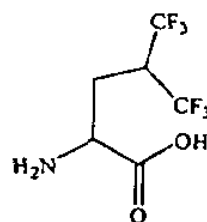
A representa los grupos -NH-R₁, R₃-CO-, R₃-O-CO- o R₃-SO₂-, donde R₁ representa hidrógeno, o una cadena alquílica (C₁-C₁₀) lineal o ramificada opcionalmente sustituida; R₃ se selecciona entre los grupos alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, heteroarilo o arilalquilo; B representa -COOR₂, -CONHR₂ o CH₂OR₂, donde R₂ representa H, grupos opcionalmente sustituidos seleccionados entre los grupos alquilo (C₁-C₁₀) lineal o ramificado, arilo o aralquilo; Z₁ representa L-Histidina (H), D-Histidina (dH) o Ácido urocánico (UA); Z₂ se selecciona entre L-Serina, D-Serina, L-Alanina, D-Alanina o ácido α-aminoisobutírico, ácido 1-aminociclopropanocarboxílico;



Z₃ representa L-Glutamina (Gln; Q), D-Glutamina (dQ) o compuestos de fórmula II (CNB o Hfl);



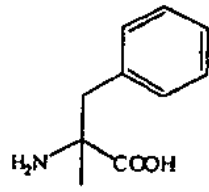
Ácido 2-amino-4-ciano-butírico (CNB)



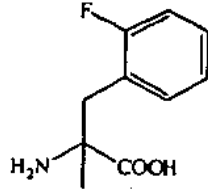
Hexafluoroleucina (Hfl)

Fórmula II

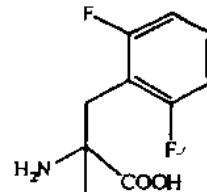
Z₄ representa Glicina (G) o los aminoácidos innaturales ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (ACP) o ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (APP); Z₅ representa L-Treonina (T), D-Treonina (dT), L-Alo-treonina (alo-Thr; alo-T), D-alotreonina (d-alo-Thr; d-alo-T); Z₆ representa fenilalanina (Phe; F), alfa-metil-fenilalanina (-α-Me-Phe), alfa-metil-2-fluorenilfenilalanina (-α-Me-2F-Phe-), alfa-metil-2,6-difluorofenilalanina (-α-Me-2,6-F-Phe-);



α -Me-Phe



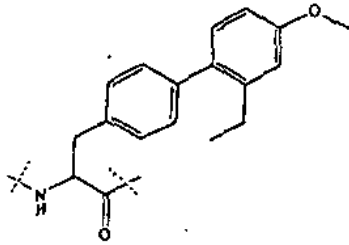
α -Me-2F-Phe



α -Me-2,6-F-Phe

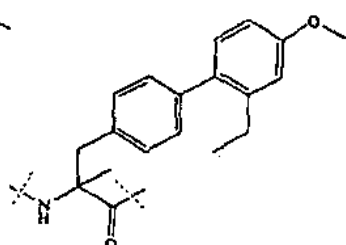
5

Z₇ y Z₈ se seleccionan independientemente entre Treonina, Serina, ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ACP); Z₉ se selecciona entre ácido L-aspartico (D), ácido D-aspartico (dD) o compuestos de fórmula II; Z₁₀ representa un aminoácido innatural L o D de fórmula III (a-c);



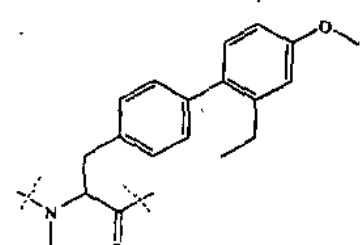
Bip(OMe)

IIa



α -Me-Bip(OMe)

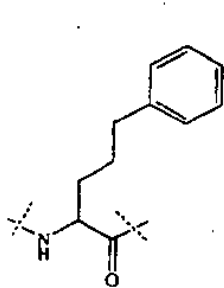
IIb



(NMe)-Bip(OMe)

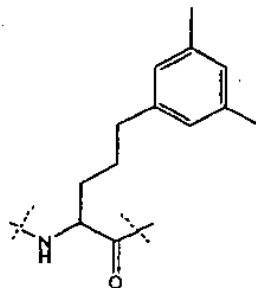
IIc

Z₁₁ representa un aminoácido innatural L o D de fórmula IV (a-1);



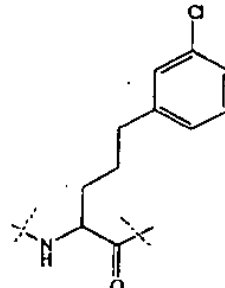
APPA

IVa



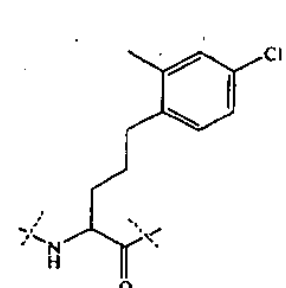
ADMP

IVb



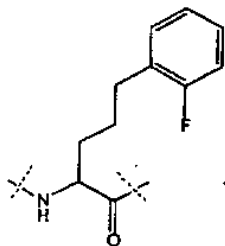
ACPP

IVc



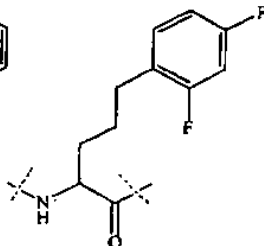
AMCB

IVd



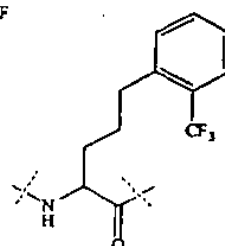
2F-APPA

IVe



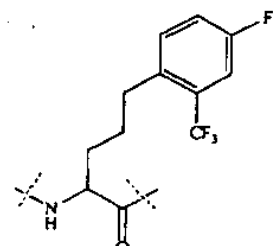
2,4-diF-APPA

IVf



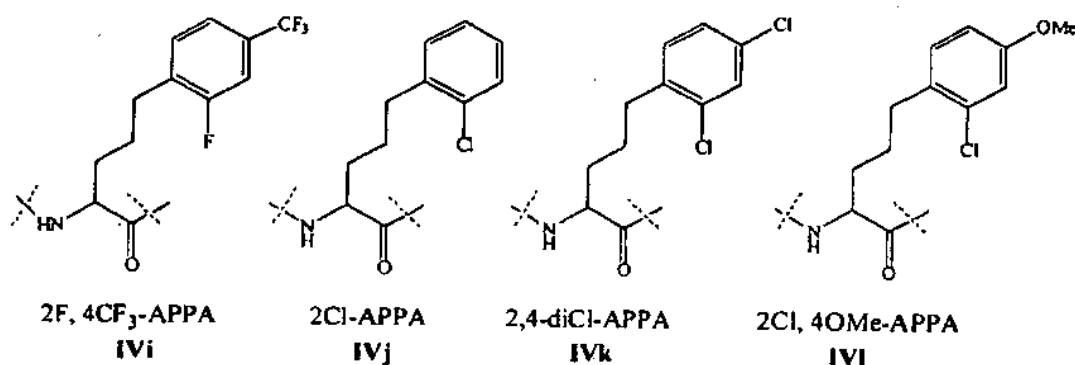
2CF₃-APPA

IVg



2CF₃, 4F-APPA

IVh



10. Un peptidomimético de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre

H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP);
H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP);
H-Aib-QGT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2,4-diF-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2CF₃-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2CF₃,4F-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F,4CF₃-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2Cl-APPA);
H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2,4-diCl-APPA);

H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2Cl,4OMe-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));

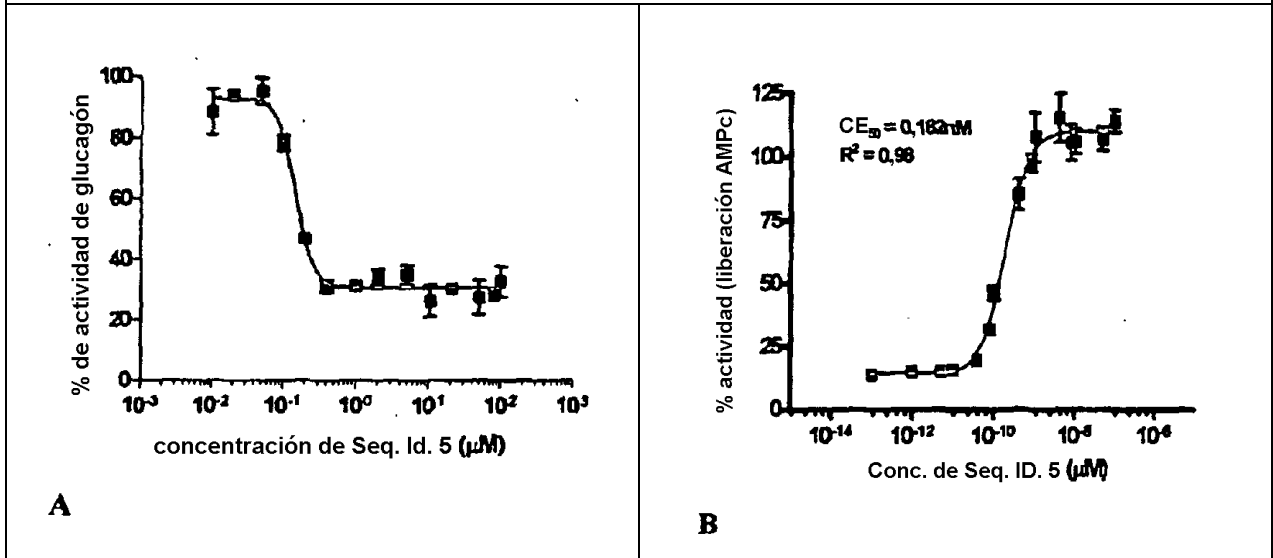
H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(APPA));
 H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TS-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-
 ((NMe)(APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-
 ((NMe)(APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-
 APPA));
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-
 ((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-
 ((NMe)(APPA));
 H-Aib-QG-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α-Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-
 APPA));
 CH₃CO-H-Aib-QGT-(α-Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA);

CH₃CO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QGT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 H-Aib-QG-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 H-Aib-(CNB)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 CH₃CO-H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-(CNB)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(CH₂)-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 CH₃CO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 CH₃OCO-H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH₂)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(CH₂)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-(C=S)-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(C=S)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-S-(NMe)D-((NMe)Bip(OMe))-((NMe)(2F-
 APPA));
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe))-((NMe)(APPA));
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe))-((NMe)(2F-APPA));
 H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(APPA);
 H-Aib-(Hfl)-G-T(alo)-(α -Me-2F-Phe)-T(alo)-SD-Bip(OMe)-(2F-APPA);
 H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);

H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(APPA);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ADMP);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(ACPP);
H-Aib-(Hfl)-GT-(α -Me-2F-Phe)-TSD-Bip(OMe)-(AMCB);

11. Una composición farmacéutica que comprende los peptidomiméticos de fórmula (I) según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables adecuados.
- 5 12. Los peptidomiméticos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que actúan como antagonista del receptor de glucagón.
13. Los peptidomiméticos de fórmula (I) o sus composiciones farmacéuticas según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que actúan adicionalmente como agonista del receptor de GLP-1.
- 10 14. Los peptidomiméticos o sus composiciones farmacéuticas según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades causadas por la hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hipertrigliceridemia, curación de heridas, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la leptina, resistencia a la insulina u otras complicaciones diabéticas.

Figura 1. Actividad antagónica del receptor de Glucagón Humano *in vitro* y actividad agonística del receptor de GLP-1 con el Seq. ID. No. 5.



La **Figura A** muestra el % de inhibición de la actividad del péptido glucagón en receptor de glucagón humano expresado en exceso en líneas de células CHO, incubadas con diferente concentración de **Seq. ID. No. 5**; La **Figura B** muestra el % de actividad (liberación de AMPc) wrt Ej-4, con **Seq. ID. 5**, en receptor de GLP-1 humano expresado en exceso en líneas de células CHO.

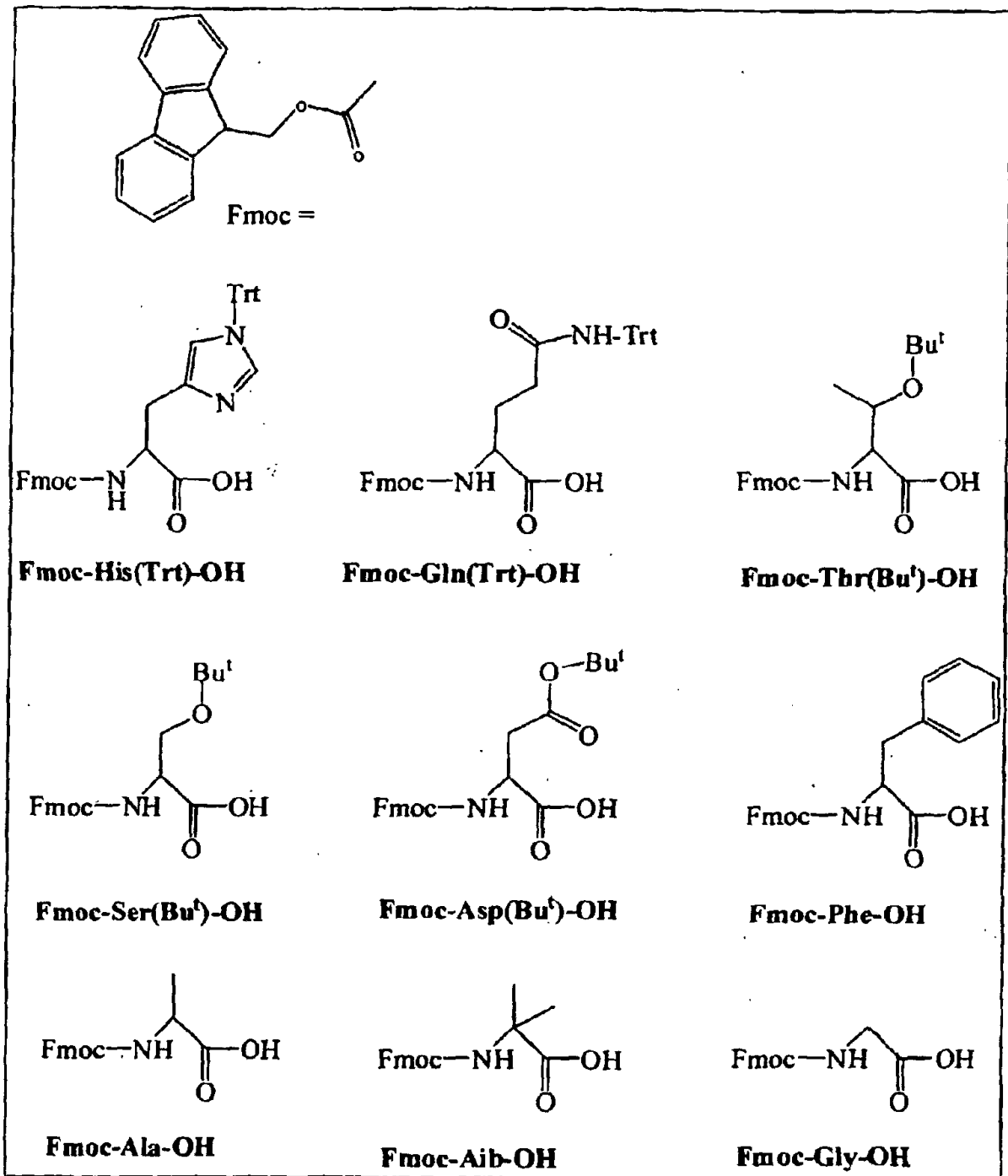


Figura 2. Ejemplos de aminoácidos protegidos ortogonalmente utilizados en la síntesis de péptidos en fase sólida basada en Fmoc (SPPS) de peptidomiméticos.

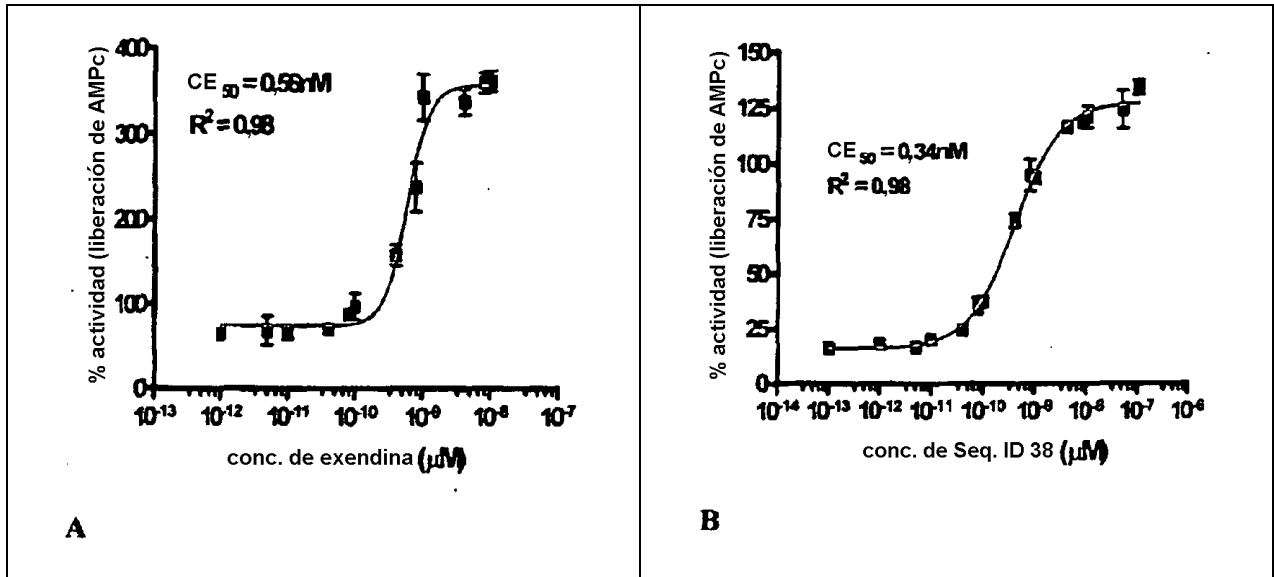


Figura 3: Determinación de DRC y CE50 *in vitro* de Exendina (Figura A) y Seq. ID No. 38 (Figura B), en análisis de H GLP-1 R (actividad agonística, medida por la cantidad de AMPc liberado).

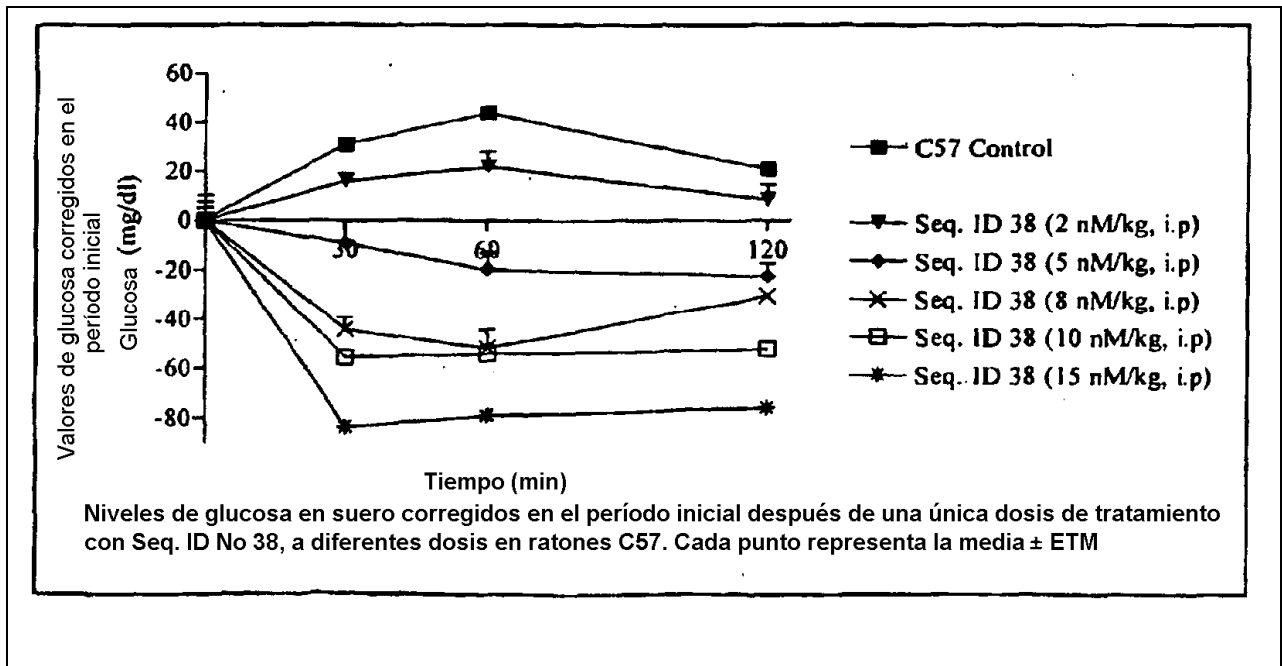


Figura 4: Reducción de glucosa *in vivo* en ratones C57, con Seq. ID No. 38, después de la administración intraperitoneal (i.p.= (curva dosis respuesta (CDR))

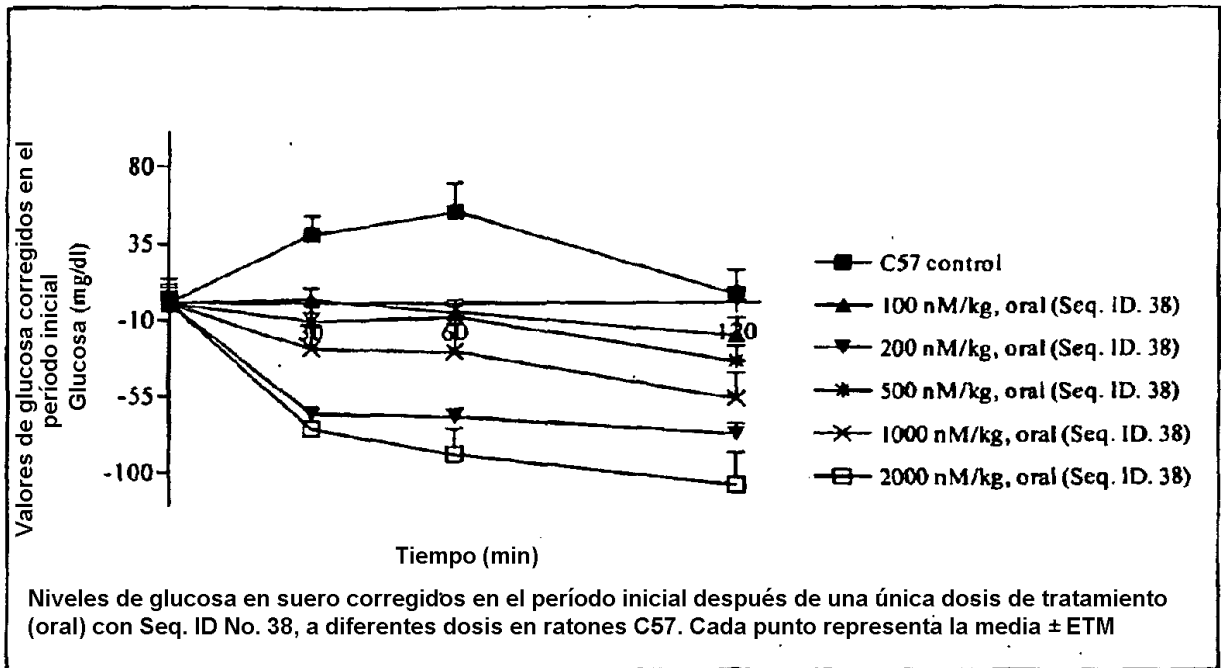


Figura 5: Reducción de glucosa *in vivo* en ratones C57, con Seq. ID No. 38, (después de la administración oral (po) (curva dosis respuesta (CDR))

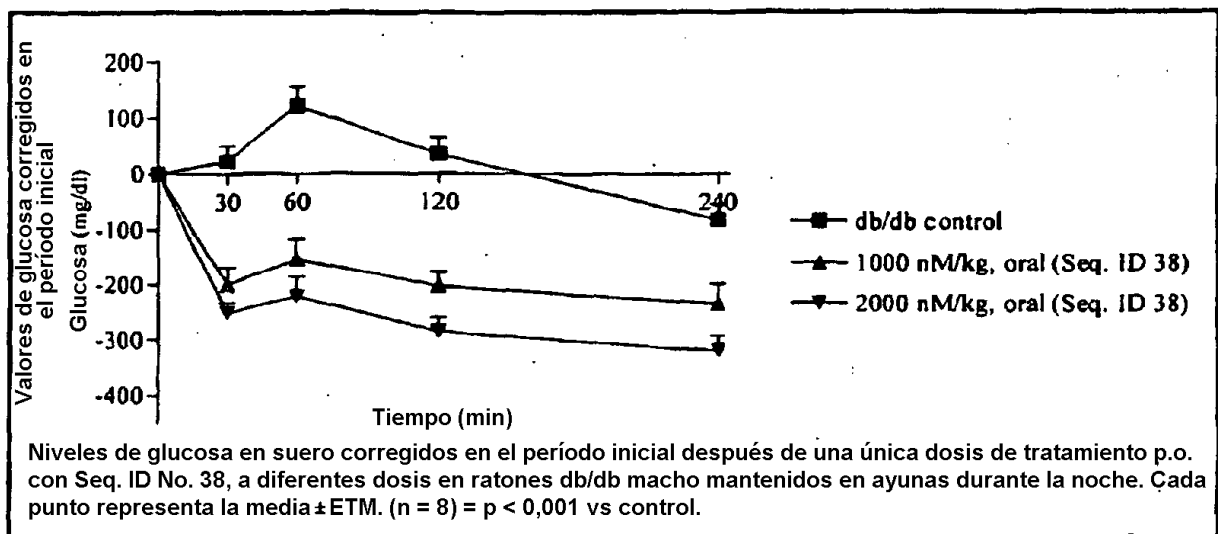


Figura 6: Reducción de glucosa *in vitro* en ratones db/db, con Seq. ID No. 38, después de la administración oral (po)

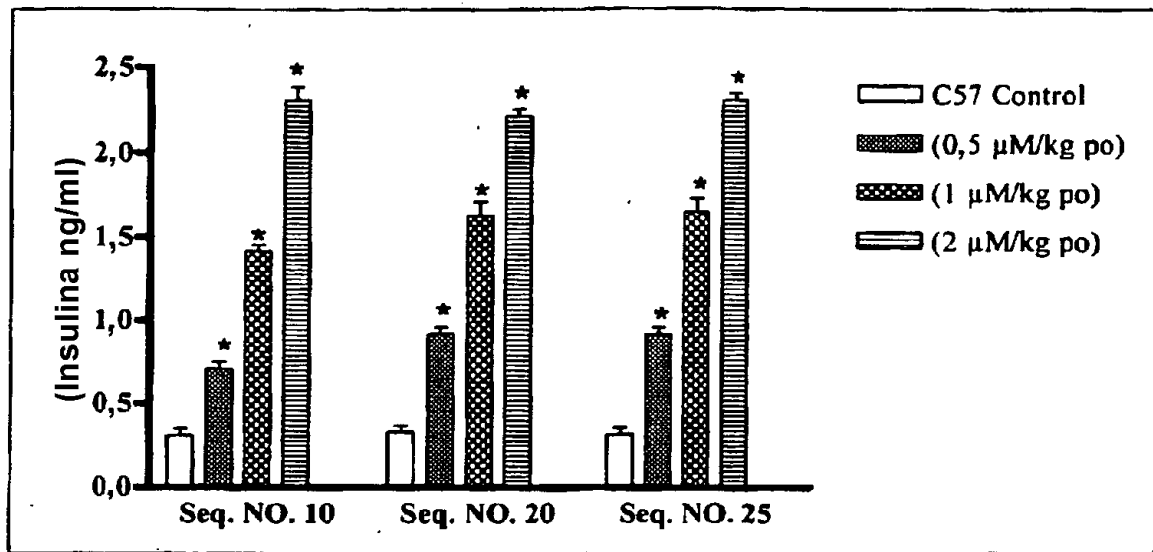


Figura 7: Niveles de insulina en suero después de una única administración oral de vehículos / compuestos de ensayo (Seq. ID No. 10, 20 y 25), en ratones C57BL/6J (*in vivo*).