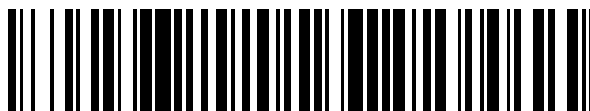


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 575**

51 Int. Cl.:

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2007 E 07701842 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2114986**

54 Título: **Peptidomiméticos fijados a una matriz**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2013

73 Titular/es:

**POLYPHOR LTD. (100.0%)
Hegenheimermattweg 125
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**OBRECHT, DANIEL;
GOMBERT, FRANK;
DEMARCO, STEVE J.;
LUDIN, CHRISTIAN;
SELLIER-KESSLER, ODILE;
JUNG, FRANÇOISE;
MUKHERJEE, RESHMI;
ROMANOLI, BARBARA;
HENZE, HEIKO;
LEDERER, ALEX y
BISANG, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 425 575 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 fijados a una matriz

5 La presente invención se refiere a peptidomiméticos de horquilla beta fijados a una matriz que incorporan una cadena fijada a una matriz de 4 residuos de α -aminoácidos que, en dependencia de sus posiciones en la cadena, son Gly o Pro, o de determinados tipos, tal como se definen en este documento a continuación. Estos miméticos de horquilla beta fijados a una matriz tienen una actividad agonista o antagonista contra receptores acoplados a la proteína G (GPCR), en particular la urotensina, CXCR3 y el receptor de CCR10 y muestran alta selectividad contra
10 ciertos receptores GPCR. Además, la presente invención da a conocer un procedimiento eficiente de síntesis mediante el cual estos compuestos, si se desea, se pueden preparar en formato de biblioteca paralela.

Muchos procesos biológicos significativos desde el punto de vista médico están mediados por la transducción de señales que implican los GPCR. La familia de los GPCR incluye receptores para hormonas, factores de crecimiento de neurotransmisores y virus (Th. Klabunde, G. Hessler, ChemBioChem 2002, 3, 928-44). Mientras que para 230 receptores adicionales se conoce el ligando natural, otros 160, los llamados receptores huérfanos, se han identificado en el genoma humano, para los que se desconoce la función (patofisiológica (A. Wise, K. Gearing, S. Rees, Drug Discovery Today, 2002, 7, 235-46).

20 Son conocidos compuestos con estructuras, que muestran alguna similitud con las estructuras de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención, a partir del documento WO-A-2004096838, que describe compuestos útiles como antagonistas del receptor de quimocinas CXCR4 y del documento WO-A-200116161, que describe un proceso de preparación de compuestos que pueden imitar las superficies planas de proteínas y, por lo tanto, se pueden utilizar para sondear las interacciones proteína-proteína en grandes superficies.

25 Los GPCR se pueden agrupar en tres grandes familias: la familia A (familia similar a rodopsina o similar a adrenérgico), la familia B (familia similar a receptor de glucagon o similar a receptor de secretina), y la familia C (receptores de glutamato metabotrópicos). Dentro de cada familia de receptores se conserva un determinado patrón de secuencia (llamado huella digital) y se conservan varias características estructurales más allá de la topología de membrana que generalmente comparten (TK Attwood, Trends Pharmacol. Sci. 2001, 22, 165-65). La familia A, con diferencia, es la clase más grande. Los GPCR están unidos a la membrana, y se caracterizan por un dominio de transmembrana de siete hélices conservado. Recientemente, se informó de la estructura 3D de la rodopsina bovina mediante cristalografía de rayos X (Palczewsky K. y otros, Science 2000, 289, 739-45) como la primera estructura de GPCR a resolución atómica. En base a esta estructura, se ha informado de varios modelos para otros GPCR
30 utilizando el modelado de homología (MC Gershengorn y otros, Endocrinology 2001, 142, 2-10; Shacham S. y otros, Med. Res. Rev. 2001, 21, 472-83).

Aunque en los últimos 15 años, aproximadamente 350 agentes terapéuticos dirigidos a receptores GPCR se han introducido con éxito en el mercado (Th. Klabunde, G. Hessler, ChemBioChem 2002, 3, 928-44; Vauquelin G. y otros, Fundam. Clin. Pharmacol. 2005, 19, 45-56), es necesario investigar más a fondo diversos problemas toxicológicos que surgieron a partir, sobre todo, de la falta de selectividad de algunos de estos medicamentos. Es evidente que existe una necesidad de disponer de nuevos compuestos selectivos para el tratamiento o la prevención de enfermedades, incluyendo, sin constituir limitación, infecciones, cáncer, alergias, trastornos del sistema cardiovascular y nervioso central y periférico.

45 La presente invención da a conocer una nueva estrategia general para descubrir ligandos potentes, selectivos y susceptibles a la acción de fármacos que tienen actividad agonista o antagonista contra los receptores GPCR. Dentro del alcance de la presente invención, esta estrategia es especialmente adecuada para descubrir ligandos para GPCR peptidérgicos y ligandos de proteínas. Algunos ligandos/receptores de GPCR peptidérgicos que son de relevancia terapéutica son:

Somatostatinas (A.V. Schally y otros, Cell. Mol. Life Sci. 2004, 61, 1042-1068), neuroquininas, neurotensinas (Rostène W. y otros, Encyclop. Biol. Chem. 2004, 3, 3236; M. Boules y otros, Expert. Opin. Investig. Drugs 2005, 14, 359-69; P. Kitabgi, Curr. Opin. Drug Disc. Devel. 2002, 5, 764-76), bradiquininas (F. Marceau y otros, Nat. Rev. Drug Disc. 2004, 3, 845-52), vasopresinas (M. Ashton y otros, Comb. Chem. And High Throughput Screening 2004, 7, 441-53), taquiquininas, bombesinas (ER Spindel y otros, Recent Progress in Hormone Research 1993, 48, 365-91; R.T. Jensen y otros, Growth Factors, Peptides, and Receptors p. 225-237, Ed. por T.W. Moody, Plenum Press, Nueva York, 1993; A.V. Schally y otros, Cell Mol. Life Sci. 2004, 61, 1042-1068), endotelinas (G. Ertl y otros, Drugs 2004, 64, 1029-1040), urotensina II (F.D. Russell, Pharmacol. Ther. 2004, 103, 223-43), GH-RH (A.V. Schally y otros, Cell Mol. Life Sci. 2004, 61, 1042-1068), grelina (A.V. Schally y otros, Cell Mol. Life Sci. 2004, 61, 1042-1068; Ghio E. y otros, Clin. Endocrinol. 2005, 62, 1-17), melanocortinas (B.G. Irani y otros, Curr. Pharm. Des. 2004, 10, 3443-79), péptido 1 similar a glucagón (GLP-1, C.J. Small y otros, Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004, 3, 379-88), péptido YY (PYY, C.J. Small y otros, Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2004, 3, 379-88), VIP (A.V. Schally y otros, Cell Mol. Life Sci. 2004, 61, 1042-1068), y los receptores 1 y 2 activados por proteasas (PAR-1 y 2, H.G. Selnick y otros, Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents 2003, 1, 47-59; V.S Ossovskaya y otros, Physiol. Rev. 2004, 84, 579-621; A.M. Coelho y otros, Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents de 2003, 1,

61-72; M. Steinhoff y otros, *Endocrin. Rev.* 2005, 26, 1-43).

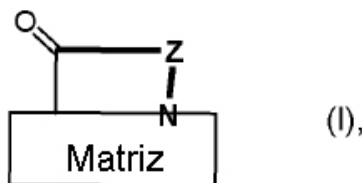
Entre los ligandos de GPCR proteinogénicos se pueden mencionar la familia terapéuticamente importante de aproximadamente 60 quimiocinas (L. Bendall, *Histol. Histopathol.* 2005, 20, 907-26; Moser y otros) (por ejemplo, CXCL-1, CXCL-2, CXCL-5, CXCL-8, CXCL-12).

En los compuestos descritos a continuación, se introduce una nueva estrategia para estabilizar las conformaciones de horquilla beta en miméticos de péptidos beta de cadena principal cíclica que muestran actividad agonista o antagonista selectiva contra receptores acoplados a la proteína G (GPCR), en particular el receptor de urotensina, de CXCR3 y de CCR10. Esto implica trasplantar la secuencia de horquilla clave sobre una matriz, cuya función es mantener la cadena principal en bucle del péptido en una geometría de horquilla.

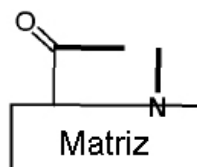
Se han descrito en la bibliografía péptidos miméticos de horquilla unidos a una matriz (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, *Adv. Med. Chem.* 1999, 4, 1-68; J.A. Robinson, *Syn. Lett.* 2000, 4, 429-441), pero dichas moléculas no han sido previamente evaluadas o dadas a conocer para el desarrollo de actividad antagonista o agonista contra receptores acoplados a la proteína G (GPCR), en particular el receptor de urotensina, de CXCR3 y de CCR10. Sin embargo, ahora se ha establecido la capacidad de generar peptidomiméticos de horquilla beta utilizando métodos de síntesis combinatorios y paralelos (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J.A. Robinson, *Helv. Chim. Acta.* 2000, 83, 3097-3112). Estos métodos permiten la síntesis y el cribado de grandes bibliotecas de miméticos de horquilla, que a su vez facilita considerablemente los estudios de estructura-actividad, y por lo tanto, el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad agonista o antagonista potente y selectiva.

Los peptidomiméticos de horquilla beta obtenidos mediante la estrategia descrita en el presente documento son útiles como agentes anticancerosos o agentes anti-inflamatorios o para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema cardiovascular y del sistema nervioso central y periférico.

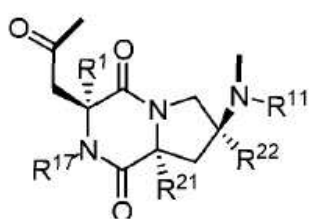
Los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención son compuestos de fórmula



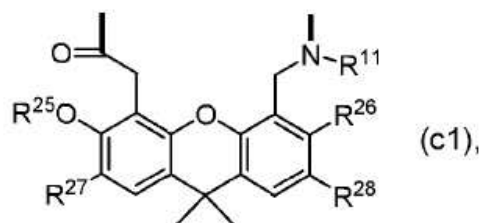
(i) en la que



es o bien (a) un grupo de una de las fórmulas



and

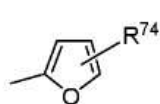


en cuya fórmula b1

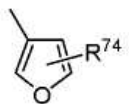
R^1 es H, alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sOR^{47}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sSR^{48}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNRCOR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sPO(OR^{52})_2$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$; y R^{17} es H, alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOR^{47}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sSR^{48}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sPO(OR^{52})_2$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sSO_2R^{54}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$,

en las que las variables R¹ y R¹⁷ se refieren a

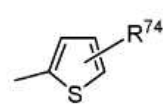
- R¹¹ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior;
 5 R²³ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOR⁴⁷; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR²⁴R²⁵;
 -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOCONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹COR⁵⁶;
 -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCOOR⁴⁹; -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCOR⁵⁶; -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sPO(OR⁵²)₂;
 -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sSO₂R⁵⁴; o -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sR⁶⁹;
 R²⁴ es H, alquilo inferior; arilo, o aril-alquilo inferior; o
 10 R²³ y R²⁴, en conjunto, son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;
 R⁴⁷ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOR⁴⁹; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR²³R²⁴;
 -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOCONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹COR⁵⁶;
 -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCOOR⁴⁹; -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCONR⁵⁰R⁵¹; o -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sR⁶⁹;
 R⁴⁸ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOR⁴⁹; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR²³R²⁴;
 15 -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sOCONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_m(CHR⁵³)_sNR¹¹COR⁵⁶;
 -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCOOR⁴⁹; -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sCONR⁵⁰R⁵¹;
 R⁴⁹ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;
 R⁵⁰ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;
 R⁵¹ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; o
 20 R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-;
 R⁵² es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior;
 R⁵³ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;
 -(CH₂)_pOR⁴⁷; -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_pNR¹¹COR⁵⁶; -(CH₂)_oCOOR⁴⁹; -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹;
 o -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂;
 25 R⁵⁴ es alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; o aril-alquilo inferior;
 R⁵⁶ es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sOR⁵⁷; -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sSR⁵⁸; -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sNR²⁴R⁵⁵;
 -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sOCONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_p(CHR⁵³)_sNR¹¹COR⁵⁶; o -(CH₂)_o(CHR⁵³)_sR⁶⁹;
 R⁶⁷ es alquilo inferior; alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior; o
 R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-;
 30 R⁶⁹ es C₆R⁵⁹R⁶⁰R⁶¹R⁶²R⁶⁸, o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



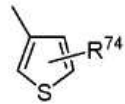
H1



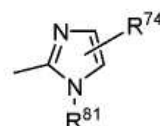
H2



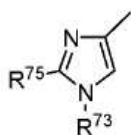
H3



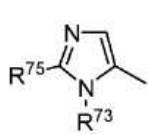
H4



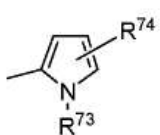
H5



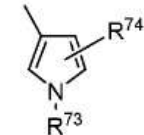
H6



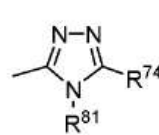
H7



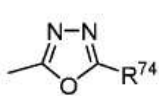
H8



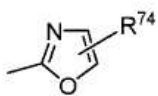
H9



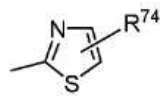
H10



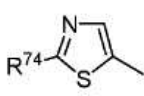
H11



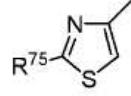
H12



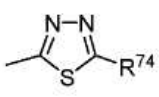
H13



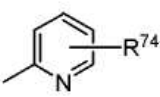
H14



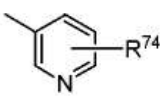
H15



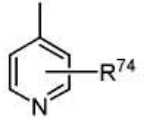
H16



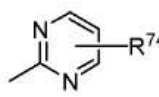
H17



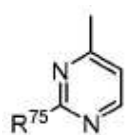
H18



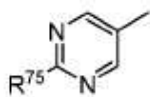
H19



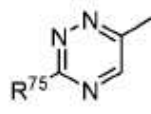
H20



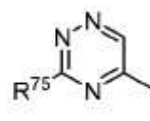
H21



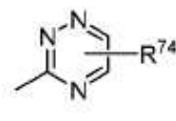
H22



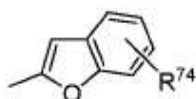
H23



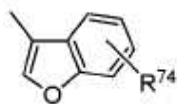
H24



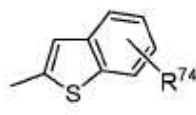
H25



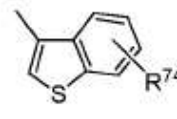
H26



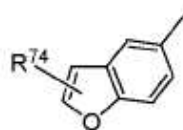
H27



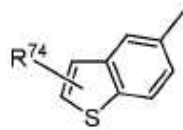
H28



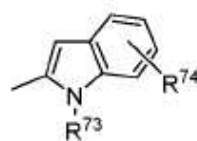
H29



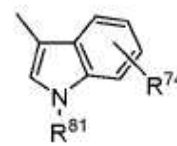
H30



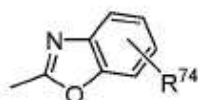
H31



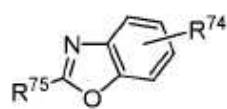
H32



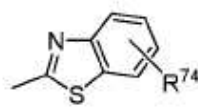
H33



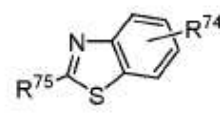
H34



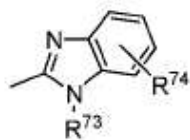
H35



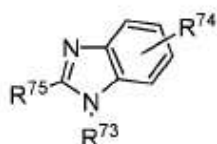
H36



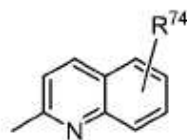
H37



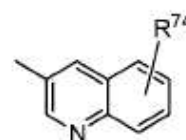
H38



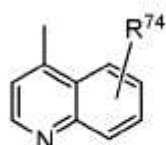
H39



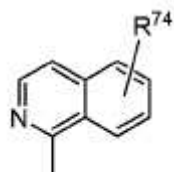
H40



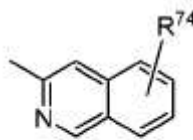
H41



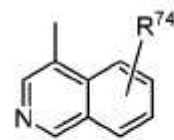
H42



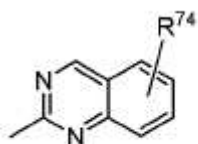
H43



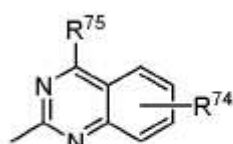
H44



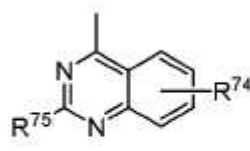
H45



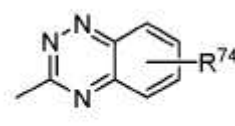
H46



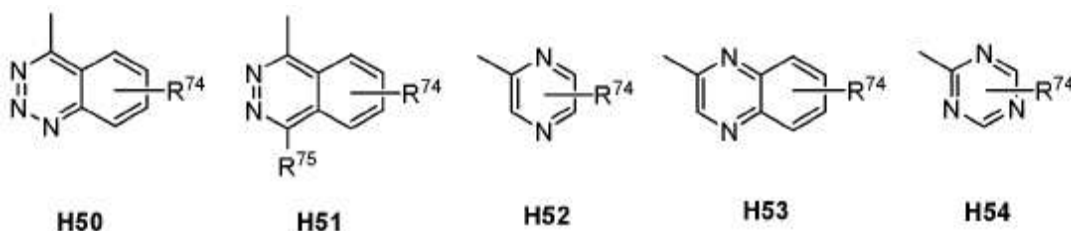
H47



H48



H49



m es de 2 a 4;
o es de 0 a 4;
p es de 1 a 4;
y r es 1 ó 2, y
s es 0 ó 1;

- 10 en las que en las variables R^{23} , R^{24} , R^{47} , R^{48} , R^{50} , R^{51} , R^{53} , R^{56} , R^{67} y R^{69} cada una de las variables R^{11} , R^{23} , R^{24} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{56} , R^{67} , R^{69} , m, o, p y s son tal como se definieron anteriormente.
 R^{55} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; $-\text{COR}^{56}$; $-\text{COOR}^{49}$; $-\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{54}$; o $-\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$; o
 R^{24} y R^{55} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$;
 R^{57} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; arilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; $-\text{COR}^{56}$; $-\text{COOR}^{49}$; o $\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;
 R^{58} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; arilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; o $-\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;
 R^{59} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alqueniilo inferior;
 R^{60} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alqueniilo inferior;
 R^{61} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alqueniilo inferior;
 R^{62} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alqueniilo inferior;
20 con la condición de que, como mínimo, dos entre R^{59} , R^{60} , R^{61} y R^{62} son H;
 R^{68} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; aril-alquilo inferior; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{64}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{64}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$;
 $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{11}\text{COR}^{56}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;
 $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{54}$; o
25 $-(\text{CH}_2)_o\text{COR}^{56}$;
 R^{73} es H, alquilo inferior; o aril-alquilo inferior;
 R^{74} es H, alquilo inferior; arilo; heteroarilo; o aril-alquilo inferior; y
 R^{75} es H, alquilo inferior; arilo; o $-\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$;
30 en las que en las variables R^{55} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{68} , y R^{75} cada una de las variables R^{11} , R^{23} , R^{24} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{54} , R^{56} , R^{57} , R^{67} y o son tal como se definieron anteriormente;
 R^{64} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{78})_o\text{OR}^{77}$; o $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{78})_s\text{SR}^{77}$;
 R^{70} es H, alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; y
 R^{71} es H, alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; o
 R^{70} y R^{71} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-7}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$, en las que en las variables R^{64} , R^{70} y R^{71}
35 cada una de las variables R^{57} , p y s son tal como se definieron anteriormente; R^{77} es alquilo inferior; o alqueniilo inferior; y
 R^{78} es H, alquilo inferior; alqueniilo inferior; $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{77}$; o $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{77}$; en las que en la variable R^{78} cada una de las variables R^{77} y p son tal como se definieron anteriormente;
40 en cuyas fórmulas b1 y c1
 R^{11} es H; o alquilo inferior,
- en cuya fórmula b1
45 R^{21} es H, alquilo inferior, alqueniilo inferior, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{47}$ (en la que R^{47} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior)
 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ (en la que R^{23} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior; R^{24} : H; o alquilo inferior; o R^{23} y R^{24} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior); $-(\text{CH}_2)_p\text{OCONR}^{50}\text{R}^{67}$ (en la que R^{50} : H; o alquilo inferior; o alqueniilo inferior; R^{67} : alquilo inferior; o R^{50} y R^{67} , en conjunto, son:
50 $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);
 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$ (en la que R^{11} : H; o alquilo inferior; R^{50} : H; o alquilo inferior; o alqueniilo inferior; R^{51} : H; o alquilo inferior; o R^{50} y R^{51} , en conjunto, son: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$;
 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);
 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{11})\text{COR}^{56}$ (en la que R^{11} : H; o alquilo inferior; R^{56} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{49}$ (en la que R^{49} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$ (en la que R^{50} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior;
55 R^{51} : H, alquilo inferior; o R^{50} y R^{51} , en conjunto, son:
 $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);
 $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$ (en la que R^{52} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{54}$ (en la que R^{54} : alquilo inferior; o alqueniilo inferior); o $-(\text{CH}_2)_o\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$ (en la que R^3 : H; F; Cl; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; alquilo inferior; o alqueniilo inferior; o

alcoxi inferior),
 en las que en la variable R²¹
 cada una de las variables o, p y r es tal como se definió anteriormente, y
 R²² es H, metilo; y

- 5 - en cuya fórmula c1
- R²⁵ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_mOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior)
 10 -(CH₂)_mNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en conjunto,
 son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_mOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son:
 15 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_nNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o
 alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_mN(R¹¹)COR⁵⁶ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en
 la que R⁴⁹: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior;
 20 R⁵¹: H, alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son:
 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); o
 -(CH₂)_pC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃; OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior),
 R²⁶ es alquilo inferior, alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; o -(CH₂)_pC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃;
 OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior);
 R²⁷ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_pOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior)
 25 -(CH₂)_pNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en conjunto,
 son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 30 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior;
 R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pN(R¹¹)COR⁵⁶ (en
 la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en la que R⁴⁹: alquilo
 inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H, alquilo
 inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son:
 35 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂ (en la que R⁵²: alquilo inferior; o alquenilo inferior) -(CH₂)_oSO₂R⁵⁴ (en la que R⁵⁴: alquilo inferior; o
 alquenilo inferior); -(CH₂)_qC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃; OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o
 alcoxi inferior); y R²⁸ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_pOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo
 inferior) -(CH₂)_pNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en
 40 conjunto, son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior;
 R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 45 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_pN(R¹¹)COR⁵⁶ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en
 la que R⁴⁹: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior;
 R⁵¹: H, alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son
 50 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂ (en la que R⁵²: alquilo inferior; o alquenilo inferior) -(CH₂)_oSO₂R⁵⁴ (en la que R⁵⁴: alquilo inferior; o
 alquenilo inferior); -(CH₂)_qC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior),

en las que en las variables R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸

- 55 cada una de las variables m, o, p y q es tal como se definió anteriormente, o (b) un residuo de dipéptido compuesto
 por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo seleccionado el dipéptido del grupo que comprende ^DPro^LAzt y
^DPro^LTic, y Z es una cadena de tetrapéptidos compuesta por cuatro residuos de aminoácidos alfa, en los que
 el residuo P1 es Gly o de tipo C, D, E o F;
 el residuo P2 es Gly o de tipo C, D o E;
 el residuo P3 es Gly o de tipo D o E; y
 60 el residuo P4 es Gly o de tipo C, D, E o F,
 siendo también posible D-isómeros en las posiciones P2 y P3,
 siendo el residuo de tipo C -NR¹¹CH(R⁶⁴)CO-;
 siendo el residuo de tipo D -NR¹¹CH(R⁶⁵)CO-;
 siendo el residuo de tipo E -NR¹¹CH(R⁶⁶)CO-; y
 65 siendo el residuo de tipo F -NR¹¹CH(R⁷⁶)CO-,
 en los que en los residuos de tipo C, D, E o F

cada una de las variables R¹¹ y R⁶⁴ es tal como se definió anteriormente;

R⁶⁵ es -(CH₂)_oR⁶⁹, -(CH₂)_o(CH₂)_oR⁶⁹, -(CH₂)_rS(CH₂)_oR⁶⁹, o -(CH₂)_rNR¹¹(CH₂)_oR⁶⁹.

R⁶⁶ es -(CH₂)_pNR⁷⁰R⁷¹, -(CH₂)_pNR⁶⁹R⁷²; -(CH₂)_pC(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹, -(CH₂)_p(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_pC(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹, -(CH₂)_pNR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

5 -(CH₂)_pN=C(NR⁷⁰R⁷²)NR⁷¹R⁷²; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁶⁹R⁷²; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_pC₆H₄N=C(NR⁷⁰R⁷²)NR⁷¹R⁷², -(CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_lO(CH₂)_mNR⁶⁹R⁷²;

-(CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹, -(CH₂)_lO(CH₂)_pC(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_lO(CH₂)_pC(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹;

10 -(CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rO(CH₂)_mN=C(NR⁷⁰R⁷²)NR⁷¹R⁷²; -(CH₂)_lO(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_lO(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_lO(CH₂)_pC₆H₄NR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁶⁹R⁷²; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹;

15 -(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rS(CH₂)_mN=C(NR⁷⁰R⁷²)NR⁷¹R⁷²;

-(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁴²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁰R⁷¹)NR⁷⁰R⁷¹;

-(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄NR⁷²C(=NR⁷²)NR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_pNR⁷²COR⁵⁶ o -(CH₂)_pNR⁷²COR⁶⁹, y R⁷⁶ es

-(CH₂)_p(CHR⁷⁹)OH; -(CH₂)_p(CHR⁷⁹)_sCONR⁷⁰R⁷¹; -(CH₂)_p(CHR⁷⁹)_sCOOR⁴⁹; -(CH₂)_p(CHR⁷⁹)_sNR⁷²CONR⁷⁰R⁷¹;

20 -(CH₂)_p(CHR⁷⁹)_sNR¹¹COR⁵⁶; -(CH₂)_pC₆H₄CONR⁷⁰R⁷¹; o

-(CH₂)_pC₆H₄NR⁷²CONR⁷⁰R⁷¹.

en las que en las variables R⁶⁶ y R⁷⁶

cada una de las variables R¹¹, R⁴⁹, R⁵⁶, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, m, o, p, r y s es tal como se definió anteriormente;

R⁴² es alquilo inferior, alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior;

R⁷² es H; o alquilo inferior;

25 R⁶⁹ y R⁷², en conjunto, son -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂₋; y

R⁷⁹ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; -(CH₂)_pOR⁷¹; -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷;

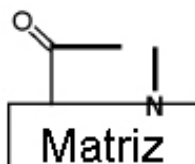
-(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁶⁷; -(CH₂)_pNR¹¹COR⁵⁶; -(CH₂)_oCOOR⁴⁹; -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹; -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂; o

-(CH₂)_oSO₂R⁵⁴,

30 en las que en las variables R⁶⁹, R⁷², y R⁷⁹

cada una de las variables R¹¹, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵⁴, R⁵⁶, R⁶⁷, R⁷⁷, o y p es tal como se definió anteriormente, o

(ii) en las que



35 es un residuo de dipéptido compuesto por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo el dipéptido ^DPro^LTic, y Z

es una cadena de tetrapéptidos compuesta por cuatro residuos de aminoácidos alfa, en la que el residuo P1 es Ile;

40 el residuo P2 es ^DArg;

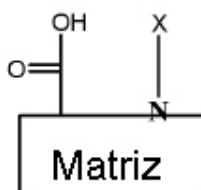
el residuo P3 es Aib; y

el residuo P4 es Ile,

en cada caso en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable.

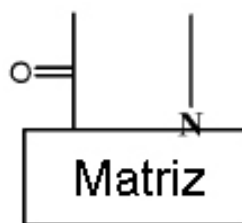
45 Según la presente invención, estos peptidomiméticos se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

(a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un compuesto de fórmula II



II

50 en la que



tiene uno de los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y X es un grupo protector de N;

(b) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido en la etapa (a);

5 (c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente N-prottegido de ese aminoácido, que en el producto final deseado está en posición 4, cualquier grupo funcional, que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-prottegido, estando del mismo modo protegido adecuadamente;

(d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;

10 (e) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente N-prottegido de ese aminoácido, que en el producto final deseado está en una posición alejada de la posición 4, cualquier grupo funcional, que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-prottegido, estando del mismo modo protegido adecuadamente;

(f) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;

(g) repetir las etapas (e) y (f), hasta que se hayan introducido todos los aminoácidos

15 (h) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de ese modo;

(i) separar el producto obtenido de este modo del soporte sólido;

(j) ciclar el producto escindido del soporte sólido;

20 (k) eliminar cualesquiera de los grupos protectores presentes en los grupos funcionales de cualesquiera residuos de aminoácidos en el producto cíclico obtenido de esta manera y, si se desea, cualquier grupo o grupos protectores, que pueden además estar presentes en la molécula obtenida de ese modo; y

(l) si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido de ese modo en forma libre en una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, obtenida de este modo en el correspondiente compuesto de fórmula I en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.

25 Los peptidomiméticos de la presente invención también pueden ser enantiómeros de los compuestos de fórmula I. Estos enantiómeros se pueden preparar mediante una modificación del procedimiento anterior en el que se utilizan los enantiómeros de todos los materiales de partida quirales.

30 Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "alquilo", ya sea solo o en combinaciones, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 24, preferentemente hasta 12, átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con halógeno. Del mismo modo, el término "alqueno" se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 24, preferentemente hasta 12, átomos de carbono y que contienen, como mínimo, uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro enlaces dobles olefínicos, opcionalmente sustituidos con halógeno. El término "inferior" se refiere a radicales y compuestos que tienen hasta 6 átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "alquilo inferior" se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados, que tienen hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y similares. El término "arilo" se refiere a radicales hidrocarbonados carbocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de seis miembros, tales como fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos hasta con tres sustituyentes tales como Br, Cl, F, CF₃, OCF₃, OCHF₂, NO₂, 35 40 45 45

Las matrices (**b1**) y (**c1**) constituyen bloques que tienen un extremo N-terminal y un extremo C-terminal orientados en el espacio de tal manera que la distancia entre los dos grupos puede estar entre 4,0-5,5 Å. Una cadena peptídica Z está unida al extremo C-terminal y al extremo N-terminal de las matrices (**b1**) y (**c1**) a través de los correspondiente extremos N y C-terminales de manera que la matriz y la cadena forman una estructura cíclica, tal como la representada en la fórmula I. En un caso como en este, en el que la distancia entre los dos extremos N y C-terminales de la matriz se encuentra entre 4,0-5,5 Å, la matriz inducirá la red de enlaces H necesaria para la formación de una conformación de horquilla beta en la cadena de péptidos Z. Por lo tanto, matriz y la cadena de péptidos forman un *mimético de horquilla beta*.

55 La conformación de horquilla beta es muy relevante para la actividad agonista o antagonista de los miméticos de horquilla beta de la presente invención. Las propiedades conformacionales de estabilización de horquilla beta de las matrices (**b1**) y (**c1**) juegan un papel clave no sólo para la actividad agonista o antagonista, sino también para el

alqueno inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{54}$ (en la que R^{54} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$ (en la que R^3 : H; F; Cl; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; alquilo inferior; o alqueno inferior; o alcoxi inferior).

$-\text{R}^{34}$: H, alquilo inferior, alqueno inferior, o $-(\text{CH}_2)_o\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$ (en la que R^3 : H; F; Cl; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; alquilo inferior; o alqueno inferior; o alcoxi inferior).

5 $-\text{R}^{35}$ es R^{34} .

$-\text{R}^{36}$: H; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{47}$ (en la que R^{47} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$ (en la que R^3 : H; F; Cl; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; alquilo inferior; o alqueno inferior; o alcoxi inferior).

$-\text{R}^{37}$ es R^{34} .

$-\text{R}^{38}$ es R^{34} .

10 $-\text{R}^{39}$ es R^{34} .

$-\text{R}^{40}$ es R^{34} .

$-\text{R}^{41}$ es R^{34} .

$-\text{R}^{42}$: H; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{47}$ (en la que R^{47} : alquilo inferior; o alqueno inferior);

$-\text{R}^{43}$ es R^{17} .

15 $-\text{R}^{44}$ es R^{17} .

$-\text{R}^{45}$ es R^{12} .

$-\text{R}^{46}$: H; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{49}$ (en la que R^{49} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$ (en la que R^{50} : alquilo inferior; o alqueno inferior; y R^{51} : H, alquilo inferior; o R^{50} y R^{51} , en conjunto, forman: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_{2-}$;

20 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_{2-}$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_{2-}$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior); $-(\text{CH}_2)_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^3$ (en la que R^3 : H; F; Cl; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; alquilo inferior; o alqueno inferior; o alcoxi inferior).

La cadena peptídica **Z** de los miméticos de horquilla beta descritos en el presente documento, generalmente, se define en términos de residuos de aminoácidos que pertenecen a uno de los grupos siguientes:

- 25
- Grupo C $-\text{NR}^{11}\text{CH}(\text{R}^{64})\text{CO}-$; "hidrofóbico: tamaño pequeño a mediano"
 - Grupo D $-\text{NR}^{11}\text{CH}(\text{R}^{65})\text{CO}-$; "hidrofóbico: aromático o heteroaromático grande"
 - Grupo E $-\text{NR}^{11}\text{CH}(\text{R}^{66})\text{CO}-$; "polar-catiónico" y "derivado de urea"
 - Grupo F $-\text{NR}^{11}\text{CH}(\text{R}^{76})\text{CO}-$; "polar no cargado o aniónico"

30 Además, Gly también puede ser un residuo de aminoácido en la cadena **Z**.

El **Grupo C** comprende residuos de aminoácidos con grupos de cadenas laterales *hidrofóbicas* de tamaño pequeños a medianos, según la definición general para el sustituyente R^{64} . Un residuo hidrofóbico se refiere a una cadena lateral de aminoácidos que no está cargada a pH fisiológico y que es repelida por una solución acuosa. Además, estas cadenas laterales generalmente *no* contienen grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (sin constituir limitación) amidas primarias y secundarias, amins primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas. Sin embargo, pueden contener grupos aceptadores de enlaces de hidrógeno, tales como éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos de alquilo o arilo y fosfatos o amins terciarias. Los aminoácidos de tamaño pequeños a medianos codificados genéticamente incluyen alanina, isoleucina, leucina, metionina y valina.

40

El **Grupo D** comprende residuos de aminoácidos con grupos de cadenas laterales *aromáticas* y *heteroaromáticas*, según la definición general para el sustituyente R^{65} . Un residuo de aminoácido aromático se refiere a un aminoácido hidrofóbico que tiene una cadena lateral que contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugado (grupo aromático). Asimismo, pueden contener grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (sin constituir limitación) amidas primarias y secundarias, amins primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas, y grupos aceptadores de enlace de hidrógeno tales como (sin constituir limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos de alquilo o arilo –y fosfatos o amins terciarias. Los aminoácidos aromáticos codificados genéticamente incluyen fenilalanina y tirosina.

50

Un residuo de aminoácido heteroaromático se refiere a un aminoácido hidrofóbico que tiene una cadena lateral que contiene, como mínimo, un anillo que tiene sistema de electrones π conjugado que incorpora, como mínimo, un heteroátomo tales como (sin constituir limitación) O, S y N, según la definición general para el sustituyente R^{69} . Además, dichos residuos pueden contener grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (sin constituir limitación) amidas primarias y secundarias, amins primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas, y grupos aceptadores de enlaces de hidrógeno tales como (sin constituir limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos de alquilo o arilo –y fosfatos o amins terciarias. Los aminoácidos heteroaromáticos codificados genéticamente incluyen triptófano e histidina.

60

El **Grupo E** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales con residuos polares catiónicos (por ejemplo, residuos derivados de amino, guanidino, amidino y acilamino), según la definición general para el sustituyente R^{66} . Polar catiónico se refiere a una cadena lateral básica que está protonada a pH fisiológico. Los aminoácidos polares catiónicos codificados genéticamente incluyen arginina, lisina e histidina.

65

El **Grupo F** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales con residuos polares no cargados o aniónicos, según la definición general para el sustituyente R⁷⁶. Un residuo polar no cargado o aniónico se refiere a una cadena lateral hidrofílica que no está cargada y, respectivamente aniónica a pH fisiológico (se incluyen los ácidos carboxílicos), pero que no es repelida por soluciones acuosas. Dichas cadenas laterales habitualmente contienen grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (sin constituir limitación) amidas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y ésteres, aminas primarias y secundarias, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas. La citrulina es un ejemplo de un residuo de aminoácido derivado de urea. Estos grupos pueden formar redes de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. Además, pueden contener también grupos aceptadores de enlaces de hidrógeno, tales como (sin constituir limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, ácidos carboxílicos y carboxilatos, fosfonatos de alquilo o ariloaril –y fosfatos o aminas terciarias. Los aminoácidos polares no cargados codificados genéticamente incluyen asparagina, cisteína, glutamina, serina y treonina, pero también ácido aspártico, ácido glutámico, y citrulina.

Los residuos de aminoácidos más preferentes en la cadena Z son los derivadas de α -aminoácidos naturales. A continuación, se presenta una lista de aminoácidos, o los residuos de los mismos, que son adecuados para los propósitos de la presente invención, las abreviaturas corresponden a la práctica habitual generalmente adoptada:

	código de tres letras		código de una letras
20	Ala	L-Alanina	A
	Arg	L-Arginina	R
	Asn	L-Asparagina	N
	Asp	L-Ácido aspártico	D
	Cys	L-Cisteína	C
25	Glu	L-Ácido glutámico	E
	Gln	L-Glutamina	Q
	Gly	Glicina	G
	His	L-Histidina	H
	Ile	L-Isoleucina	I
30	Leu	L-Leucina	L
	Lys	L-Lisina	K
	Met	L-Metionina	M
	Phe	L-Fenilalanina	F
	Pro	L-Prolina	P
35	^D Pro	D-Proline	^D P
	Ser	L-Serina	S
	Thr	L-Treonina	T
	Trp	L-Triptófano	W
	Tyr	L-Tirosina	Y
40	Val	L-Valina	V

Otros α -amino ácidos, o los residuos de los mismos, que son adecuados para los propósitos de la presente invención incluyen:

45	Cit	L-Citrulina
	Orn	L-Ornitina
	tBuA	L-t-Butilalanina
	Sar	Sarcosine
	Pen	L-Penicilamina
50	t-BuG	L-terc-Butilglicina
	4AmPhe	L-para-Aminofenilalanina
	3AmPhe	L-meta-Aminofenilalanina
	2AmPhe	L-orto-Aminofenilalanina
	Phe (mC(NH ₂) = NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
55	Phe (pC (NH ₂) = NH)	L-para-Amidinofenilalanina
	Phe (mNHC (NH ₂) = NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe (pNHC (NH ₂) = NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
	Phg	L-Fenilglicina
	Cha	L-Ciclohexilalanina
60	C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
	C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
	Nle	L-norleucina
	2-Nal	L-2-Naftilalanina
	1-Nal	L-1-Naftilalanina
65	4Cl-Phe	L-4-Clorofenilalanina
	3Cl-Phe	L-3-Clorofenilalanina

	2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
	3,4 Cl ₂ -Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
	4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
5	3F-Phe	L-3-Fluorofenilalanina
	2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
	Tic	ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico
	Thi	L-beta-2-Tienilalanina
	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	Mso	L-Metionina sulfóxido
10	AcLys	N-Acetilisina
	Dpr	Ácido 2,3-diaminopropiónico
	A ₂ Bu	Ácido 2,4-diaminobutírico
	Dbu	Ácido (S)-2,3-diaminobutírico
15	Abu	Ácido γ-aminobutírico (GABA)
	Aha	Ácido ε-aminohexanoico
	Aib	Ácido α-aminoisobutírico
	Y (Bzl)	L-O-Benciltirosina
	Bip	L-(4-fenil)fenilalanina
20	S (Bzl)	L-O-Bencilserina
	T (Bzl)	L-O-Benciltreonina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
	hCys	L-Homo-cisteína
	hSer	L-Homo-serina
25	hArg	L-Homo-arginina
	hPhe	L-Homo-fenilalanina
	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
	4-AmPyrr1	Ácido (2S,4S)-4-amino-pirrolidina-L-carboxílico
	4-AmPyrr2	Ácido (2S,4R)-4-amino-pirrolidina-L-carboxílico
30	4-PhePyrr1	Ácido (2S,5R)-4-fenil-pirrolidina-L-carboxílico
	4-PhePyrr2	Ácido (2S,5S)-4-fenil-pirrolidina-L-carboxílico
	5-PhePyrr1	Ácido (2S,5R)-5-fenil-pirrolidina-L-carboxílico
	5-PhePyrr2	Ácido (2S,5S)-5-fenil-pirrolidina-L-carboxílico
	Pro(4-OH)1	(4S)-L-hidroxiprolina
35	Pro(4-OH)2	(4R)-L-hidroxiprolina
	Pip	Ácido L-pipecólico
	^D Pip	Ácido D-pipecólico
	OctG	L-Octilglicina
	NGly	N-Metilglicina
40	MePhe	L-N-Metilfenilalanina
	MeIle	L-N-Metilnorleucina
	MeAla	L-N-Metilalanina
	Melle	L-N-metilsoleucina
	MeVal	L-N-metilvalina
45	MeLeu	L-N-metilleucina
	DimK	L-(N',N'-dimetil)-lisina
	Lpzp	Ácido L-piperazínico
	Dpzp	Ácido D-piperazínico
	Isorn	L-(N',N'-diisobutil)-ornitina
50	PipAla	L-2-(4'-piperidinil)-alanina
	PirrAla	L-2-(3'-pirrolidinil)-alanina
	Ampc	Ácido 4-amino-piperidina-4-carboxílico
	NMeR	L-N-Metilarginina
	NMeK	L-N-Metilisina
55	NMePhe	L-N-Metilfenilalanina
	BnG	N-Bencilglicina
	(4-OH)BnG	N-4-Hidroxi-bencilglicina
	IaG	N-Isoamilglicina
	IbG	N-Isobutilglicina
60	Azt	Ácido L-azetidín-2-carboxílico

Residuos particularmente preferentes para el **grupo C** son:

	Ala	L-Alanina
	Ile	L-Isoleucina
65	Leu	L-Leucina
	Met	L-Metionina

	Val	L-Valina
	tBuA	L-t-Butilalanina
	t-BuG	L-terc-Butilglicina
	Cha	L-Ciclohexilalanina
5	C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
	C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
	Nle	L-Norleucina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
	OctG	L-Octilglicina
10	MePhe	L-N-Metilfenilalanina
	MeNle	L-N-Metilnorleucina
	MeAla	L-N-metilalanina
	Melle	L-N-metilsoleucina
	MeVal	L-N-metilvalina
15	MeLeu	L-N-metilleucina
	Azt	Ácido L-azetidín-2-carboxílico

Residuos particularmente preferentes para el **grupo D** son:

20	His	L-Histidina
	Phe	L-Fenilalanina
	Trp	L-Triptófano
	Tyr	L-Tirosina
	Phg	L-Fenilglicina
25	2-Nal	L-2-Naftilalanina
	1-Nal	L-1-Naftilalanina
	4Cl-Phe	L-4-Clorofenilalanina
	3Cl-Phe	L-3-Clorofenilalanina
	2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
30	3,4Cl ₂ -Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
	4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
	3F-Phe	L-3-Fluorofenilalanina
	2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
	Thi	L-beta-2-Tienilalanina
35	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	Y(Bzl)	L-O-Benciltirosina
	Bip	L-Bifenilalanina
	S(Bzl)	L-O-Bencilserina
	T(Bzl)	L-O-Benciltreonina
40	hPhe	L-Homo-fenilalanina
	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
	PirrAla	L-2-(3'-pirrolidinil)-alanina
	NMePhe	L-N-Metilfenilalanina
	4-PyrAla	L-2-(4' Piridil)-alanina

Residuos particularmente preferentes para el **grupo E** son

	Arg	L-Arginina
	Lys	L-Lisina
50	Orn	L-Ornitina
	Dpr	Ácido L-2,3-,3-Diaminopropiónico
	A ₂ Bu	Ácido 2,4-Diaminobutírico
	Dbu	Ácido (S)-2,3-Diaminobutírico
	Phe(pNH ₂)	L-para-Aminofenilalanina
55	Phe(mNH ₂)	L-meta-Aminofenilalanina
	Phe(oNH ₂)	L-orto-Aminofenilalanina
	hArg	L-homo-Arginina
	Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
	Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
60	Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
	DimK	L-(N',N'-Dimetil)-lisina
	Isorn	L-(N',N'-diisobutil)-ornitina
	NMeR	L-N-Metilarginina
65	NMeK	L-N-Metillisina
	OrnPyr	L-2-Amino-5-[(2'-carbonilpirazina)]amino-pentanoico

PipAla

L-2- (4'-piperidinil)-alanina

Residuos particularmente preferentes para el **grupo F** son

5	Asn	L-Asparagina
	Asp	Ácido L-Aspártico
	Cys	L-Cisteína
	Gln	L-Glutamina
	Glu	Ácido L-Glutámico
10	Ser	L-Serina
	Thr	L-Treonina
	Cit	L-Citrulina
	Pen	L-Penicilamina
	AcLys	L-N ^ε -Acetilisina
15	hCys	L-Homo-cisteína
	hSer	L-Homo-serina

Generalmente, la cadena peptídica **Z** en los miméticos de horquilla beta de la presente invención comprende 4 residuos de aminoácidos. Las posiciones P1 a P4 de cada residuo de aminoácido en la cadena **Z** se definen de la siguiente manera: P1 representa el primer aminoácido en la cadena **Z** que está acoplado con su extremo N-terminal al extremo C-terminal de las matrices (**b1**) y (**c1**); y P4 representa el último aminoácido en la cadena **Z** que está acoplado con su extremo C-terminal al extremo N-terminal de las matrices (**b1**) y (**c1**). Cada una de las posiciones P1 a P4 contendrá un residuo de aminoácido que pertenece a uno de los tipos de C, D, E, F, siendo Gly, de la siguiente manera:

25 Los residuos de α -aminoácidos en las posiciones 1 a 4 de la cadena **Z** son preferentemente:

- P1: de tipo C, o de tipo D o de tipo E o de tipo F o el residuo es Gly,
- P2: de tipo D o de tipo E o de tipo C o el residuo es Gly;
- 30 - P3: de tipo D o de tipo E o el residuo es Gly;
- P4: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly;

siendo también posible D-isómeros en P2 y P3.

35 Los residuos de α -aminoácidos en las posiciones 1 a 4 son más preferentemente:

- P1: Phe, Ile, Gln, Thr, Trp, Glu, Tyr;
- P2: Trp, Lys, ^DVal;
- P3: Lys, Tyr, Arg, Trp;
- 40 - P4: Tyr, His, Gly, Ala, Orn, Lys;

Se incluyen entre los peptidomiméticos beta particularmente preferentes de la presente invención los descritos en los ejemplos 2 y 15.

45 Los procedimientos de la presente invención ventajosamente se pueden llevar a cabo como síntesis de matriz en paralelo para obtener bibliotecas de peptidomiméticos de horquilla beta fijados a la matriz de la fórmula general I anterior. Dicha síntesis en paralelo permite obtener matrices de numerosos compuestos (normalmente de 24 a 192, habitualmente de 96) de fórmula general I con altos rendimientos y purzas definidas, minimizando la formación de subproductos diméricos y poliméricos. La selección adecuada del soporte sólido funcionalizado (es decir, el soporte sólido más la molécula enlazadora), matrices y el sitio de ciclación juegan, de este modo, un papel clave.

50 El soporte sólido funcionalizado se deriva convenientemente de poliestireno reticulado con, preferentemente del 1-5% de divinilbenceno; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel[®]), y resinas de poliácridamida (véase también Obrecht, D.; Villagordo, J.-M, "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries", Tetrahedron Organic Chemistry Series, vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

55 El soporte sólido se funcionaliza mediante un enlazador, es decir, una molécula espaciadora bifuncional que contiene en un extremo un grupo de anclaje para la fijación al soporte sólido y en el otro extremo un grupo funcional selectivamente escindible utilizado para las subsiguientes transformaciones químicas y procedimientos de escisión. Para los fines de la presente invención se utilizan dos tipos de enlazadores:

60 Los enlazadores de tipo 1 están diseñados para liberar el grupo amida en condiciones ácidas (Rink H, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3783-3790). Los enlazadores de este tipo forman amidas del grupo carboxilo de los aminoácidos; se incluyen entre los ejemplos de resinas funcionalizadas mediante este tipo de estructuras enlazadoras resina PS 4-[[((2,4-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometilo], resina PS 4-[[((2,4-dimetoxifenil)-Fmoc-

aminometil)fenoxiacetamido)aminometil] bencidrilamina (resina PS MBHA de amida Rink), y resina PS 4-(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]bencihidrilamina (resina PS BHA de amida Rink). Preferentemente, el soporte se deriva de poliestireno reticulado, lo más preferentemente del 1-5%, con divinilbenceno y funcionalizado mediante el enlazador 4-(((2,4-dimetoxifenil)-Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido).

Los enlazadores de tipo 2 enlazadores están diseñados para liberar eventualmente el grupo carboxilo en condiciones ácidas. Los enlazadores de este tipo forman ésteres lábiles en medio ácido con el grupo carboxilo de los aminoácidos, por lo general ésteres de bencilo, bencihidrido y tritilo lábiles en medio ácido; se incluyen entre los ejemplos de este tipo de estructuras enlazadoras 2-metoxi-4-hidroximetilfenoxi (enlazador Sasrin^R), 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi (enlazador Rink), ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB), tritilo y 2-clorotritilo. Preferentemente, el soporte se deriva de poliestireno reticulado, lo más preferentemente del 1-5% con divinilbenceno y funcionalizado mediante el enlazador 2-clorotritilo.

Cuando se llevan a cabo como síntesis de matriz en paralelo, los procedimientos de la presente invención se pueden llevar a cabo ventajosamente tal como se describe a continuación en este documento, pero será inmediatamente evidente para los expertos en la materia cómo tendrán que ser modificados estos procedimientos en caso de que se desee sintetizar un único compuesto de la fórmula I anterior.

Se cargan varios recipientes de reacción (normalmente de 24 a 192, habitualmente 96) igual al número total de compuestos que serán sintetizados por el método en paralelo, con 25 a 1000 mg, preferentemente con 100 mg, del soporte sólido funcionalizado adecuado, que se deriva preferentemente de poliestireno reticulado con 1 a 3% de divinilbenceno, o de la resina Tentagel.

El disolvente a utilizar debe ser capaz de hinchar la resina e incluye, sin constituir limitación, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), alcohol isopropílico y similares. Las mezclas de disolventes que contienen, como mínimo, un componente disolvente polar (por ejemplo, 20% de TFE/ CM, 35% de THF/NMP) son beneficiosas para asegurar la alta reactividad y la solvatación de las cadenas de péptidos unidos a la resina (Fields, GB, Campos, CG, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4202-4207).

Con el desarrollo de varios enlazadores que liberan el grupo de ácido carboxílico C-terminal en condiciones ácidas suaves, que no afectan los grupos lábiles en medio ácido que protegen los grupos funcionales en la cadena o cadenas laterales, se han obtenido considerables progresos en la síntesis de fragmentos de péptido protegidos. El enlazador derivado de de 2-metoxi-4-hidroxibencilalcohol (enlazador Sasrin^R, Mergler y otros, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4005-4008) es escindible con ácido trifluoroacético diluido (0,5-1% de TFA en DCM) y es estable a las condiciones de desprotección de Fmoc durante la síntesis de péptidos, siendo compatibles los grupos protectores adicionales basados en Boc/ tBu con este esquema de protección. Se incluyen entre otros enlazadores que son adecuados para los procedimientos de la presente invención el enlazador 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi lábil a superácidos (enlazador Rink, Rink, H. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787-3790.), en el que la eliminación del péptido requiere de ácido acético al 10% en DCM o de 0,2% de ácido trifluoroacético en DCM, y el enlazador derivado de ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB, Flörsheimer & Riniker, Peptides 1991, 1990 131), que también se escinde con 1% de TFA/DCM con el fin de obtener un fragmento de péptido que contiene todos los grupos protectores de cadenas laterales lábiles en medio ácido; y, además, el enlazador 2-clorotritilclururo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), que permite la separación del péptido utilizando una mezcla de ácido acético glacial / trifluoroetanol / DCM (1:2:7) durante 30 min.

Son grupos protectores adecuados para los aminoácidos y, respectivamente, para sus residuos, por ejemplo,

- para el grupo amino (tal como está presente, por ejemplo, también en la cadena lateral de lisina)

Cbz	benciloxicarbonilo
Boc	terc-butiloxicarbonilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Alloc	aliloxicarbonilo
Teoc	trimetilsililetoxicarbonilo
Tcc	tricloroetoxicarbonilo
Nps	o-nitrofenilsulfonilo;
Trt	triphenylmethyl o tritilo

- para el grupo carboxilo (tal como está presente, por ejemplo, también en la cadena lateral de ácido aspártico y glutámico) por conversión en ésteres con los componentes de alcohol

tBu	terc-butilo
Bn	bencilo
Me	metilo
Ph	fenilo

ES 2 425 575 T3

	Pac	Fenacilo	
		Alilo	
	Tse	trimetilsililetilo	
5	Tce	tricloroetilo;	
	- para el grupo guanidino (tal como está presente, por ejemplo, en la cadena lateral de arginina)		
	Pmc	2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo	
	Ts	tosilo (es decir, p-toluenosulfonilo)	
10	Cbz	benciloxicarbonilo	
	Pbf	2,2,4,6,7-pentametilidihidrobenzofuran-5-sulfonilo	
	- para el grupo hidroxí (tal como está presente, por ejemplo, en la cadena lateral de treonina y serina)		
15	tBu	terc-butilo	
	Bn	bencilo	
	Trt	tritilo	
	- y para el grupo mercapto (tal como está presente, por ejemplo, en la cadena lateral de cisteína)		
20	Acm	acetamidometilo	
	tBu	terc-butilo	
	Bn	bencilo	
	Trt	tritilo	
25	Mtr	4-metoxitritilo.	

Los derivados de aminoácidos protegidos con 9-fluorenilmetoxicarbonilo-(Fmoc) se utilizan preferentemente como bloques para la construcción de los miméticos de bucle de horquilla beta fijados a matrices de fórmula I. Para la desprotección, es decir, la escisión del grupo Fmoc, se puede utilizar 20% de piperidina en DMF o 2% de DBU / 2% de piperidina en DMF.

La cantidad de la sustancia reaccionante, es decir, del derivado de aminoácido, por lo general es de 1 a 20 equivalentes basado en la carga de miliequivalentes por gramo (meq/g) del soporte sólido funcionalizado (típicamente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesada originalmente en el tubo de ensayo. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de las sustancias reaccionantes, si es necesario, para llevar la reacción hasta completarse en un tiempo razonable. Los tubos de ensayo, en combinación con el bloque de soporte y el tubo múltiple, se reinsertan en el bloque de depósito y el aparato se fija en conjunto. El flujo de gas a través del tubo múltiple se inicia para proporcionar un entorno controlado, por ejemplo, nitrógeno, argón, aire y similares. El flujo de gas también se puede calentar o enfriar antes de hacerlo fluir a través del tubo múltiple. El calentamiento o enfriamiento de las pocillos de reacción se consigue calentando el bloque de reacción o enfriando externamente con isopropanol / hielo seco y similares, para llevar a cabo las reacciones sintéticas deseadas. La agitación se consigue por agitación o agitación magnética (en el tubo de ensayo). Las estaciones de trabajo preferentes (sin embargo, sin constituir limitación) son la estación Combi-Chem de Labsource y el sintetizador Syro de MultiSyn Tech.

La formación del enlace amida requiere la activación del grupo α -carboxilo para la etapa de acilación. Cuando esta activación se lleva a cabo por medio de las carbodiimidias de uso común tales como dicitclohexilcarbodiimida (DCC, Sheehan y Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) o diisopropilcarbodiimida (DIC, Sarantakis y otros Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), la dicitclohexilurea y diisopropilurea resultantes son insolubles y, respectivamente, solubles en los disolventes generalmente utilizados. En una variación del método de carbodiimida, se incluye 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König y Geiger, Chem. Ber 1970, 103, 788-798) como aditivo a la mezcla de acoplamiento. El HOBt impide la deshidratación, inhibe la racemización de los aminoácidos activados y actúa como un catalizador para mejorar las lentas reacciones de acoplamiento. Han sido utilizados algunos reactivos de fosfonio como reactivos de acoplamiento directo, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP, Castro y otros, Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis, 1976, 751-752), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste y otros, Tetrahedron Lett 1990, 31, 205-208), o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), o hexafluorofosfato (HBTU, Knorr y otros, Tetrahedron Lett 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio y uronio también son adecuados para la formación in situ de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácidos protegidos. Más recientemente, también se han utilizado como reactivos de acoplamiento difenoxifosforil azida (DPPA) o tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) / 7-aza-1-hidroxí benzotriazol (HOAt, Carpino y otros, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281).

Debido al hecho de que las reacciones de acoplamiento casi cuantitativas son esenciales, es deseable tener evidencia experimental para la finalización de las reacciones. El ensayo de ninhidrina (Kaiser y otros, Anal. Biochemistry 1970, 34, 595), en el que una respuesta colorimétrica positiva a una alícuota de péptido unido a resina

indica cualitativamente la presencia de la amina primaria, se puede llevar a cabo fácil y rápidamente después de cada etapa de acoplamiento. La química de Fmoc permite la detección espectrofotométrica del cromóforo de Fmoc cuando se libera con la base (Meienhofer y otros, Int. J. Peptide Protein Res. 1979, 13, 35-42).

5 El producto intermedio unido a la resina dentro de cada tubo de ensayo se lava sin exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante exposición repetitiva a disolvente o disolventes puros.

Los procedimientos de lavado se repiten hasta aproximadamente 50 veces (preferentemente aproximadamente 10 veces), controlando la eficiencia de la eliminación de reactivo, disolvente, y subproducto mediante métodos tales como TLC, GC, LC-MS o inspección de los lavados.

10 El procedimiento descrito anteriormente de hacer reaccionar el compuesto unido a la resina con reactivos dentro de los pocillos de reacción seguido de la eliminación de los reactivos, subproductos y disolventes en exceso se repite con cada transformación sucesiva hasta que se ha obtenido el péptido lineal completamente protegido unido a la resina final.

15 Antes que este péptido lineal completamente protegido se separe del soporte sólido, es posible, si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de este modo. Para este efecto, el grupo o grupos funcionales en cuestión inicialmente deben estar protegido por un grupo protector, que se puede eliminar selectivamente sin afectar a los grupos protectores restantes presentes. El Alloc (aliloxicarbonilo) es un ejemplo de dicho grupo protector de amino que se puede eliminar selectivamente, por ejemplo, mediante Pd⁰ y fenilsilano en CH₂Cl₂, sin afectar los grupos protectores restantes, tal como Fmoc, presentes en la molécula. El grupo reactivo liberado así se puede tratar a continuación con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. Así, por ejemplo, se puede acilar un grupo amino por medio de un agente de acilación correspondiente al sustituyente de acilo a introducir.

20 Después de la separación del péptido lineal completamente protegido del soporte sólido, a continuación, las soluciones/extractos individuales se manipulan según sea necesario para aislar los compuestos finales. Se incluyen entre las manipulaciones típicas, sin constituir limitación, evaporación, concentración, extracción líquido/líquido, acidificación, basificación, neutralización o reacciones adicionales en solución.

25 Las soluciones que contienen derivados de péptidos lineales completamente protegidos que se han escindido del soporte sólido y se neutralizan con una base, se evaporan. A continuación, se lleva a cabo la ciclación en solución utilizando disolventes tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Se pueden utilizar varios reactivos de acoplamiento que se han mencionado anteriormente para la ciclación. La duración de la ciclación es aproximadamente de 6-48 horas, preferentemente aproximadamente de 16 horas. Se sigue el avance de la reacción, por ejemplo, mediante RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa). A continuación, el disolvente se elimina por evaporación, el derivado de péptido cíclico completamente protegido se disuelve en un disolvente que no es miscible con agua, tal como DCM, y la solución se extrae con agua o una mezcla de disolventes miscibles en agua, con el fin de eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

30 Por último, el derivado de péptido completamente protegido se trata con 95% de TFA, 2,5% de H₂O, 2,5% de TIS u otra combinación de captadores para efectuar la escisión de los grupos protectores. El tiempo de la reacción de escisión comúnmente es de 30 minutos a 12 horas, preferentemente aproximadamente de 2,5 horas. Los compuestos volátiles se evaporan a sequedad y el péptido en bruto se disuelve en 20% de AcOH en agua y se extrae con éter isopropílico u otros disolventes que son adecuados para ello. La capa acuosa se recogió y se evaporó hasta sequedad, y el derivado de péptido cíclico completamente desprotegido de fórmula I se obtiene como producto final.

35 En función de su pureza, este derivado de péptido se puede utilizar directamente en ensayos biológicos, o tiene que ser purificado adicionalmente, por ejemplo por HPLC preparativa.

40 Tal como se mencionó anteriormente, es posible a continuación, si se desea, convertir un producto completamente desprotegido de fórmula I obtenido de esta manera en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, obtenida de esta manera en el correspondiente compuesto libre de fórmula I o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente. Cualquiera de estas acciones se puede llevar a cabo mediante métodos muy conocidos en la técnica.

45 Los materiales de partida utilizados en el proceso de la presente invención, por tanto, los materiales antes del inicio, y la preparación de estos materiales de partida y antes del inicio se discutirán en detalle a continuación.

50 Los bloques de tipo A se pueden sintetizar según los métodos de la bibliografía que se describen a continuación. Los aminoácidos correspondientes se han descrito ya sea sin protección o como racematos, isómeros (D) o (L) protegidos con Boc o Fmoc. Se apreciará que los bloques de aminoácidos no protegidos se pueden transformar fácilmente en los correspondientes bloques de aminoácidos protegidos con Fmoc requeridos para la presente

inención mediante manipulaciones estándar de los grupos protectores. Se incluyen entre las opiniones que describen métodos generales para la síntesis de α -aminoácidos: R. Duthaler, Tetrahedron (Informe) 1994, 349, 1540-1650; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α -amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989. Un método especialmente útil para la síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos relevantes para la presente invención incluye la resolución cinética utilizando enzimas hidrolíticas (M. A. Verhovskaya, I. A. Yamskov, Russian Chem Rev. 1991, 60, 1163-1179; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α -amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press, Oxford 1989, Capítulo 7, p. 257-279). Las enzimas hidrolíticas implican la hidrólisis de amidas y nitrilos por aminopeptidasas o nitrilasas, la escisión de grupos N-acilo por las acilasas, y la hidrólisis de ésteres por las lipasas o proteasas. Está bien documentado que ciertas enzimas conducirán a enantiómeros (L) especialmente puros, mientras que otras producen el correspondiente enantiómeros (D) (por ejemplo: R. Duthaler, Tetrahedron Report 1994, 349, 1540-1650; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α -amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989).

Matrices de tipo (b1): La preparación de estos materiales de partida y materiales previos al inicio se describen en la Solicitud Internacional PCT/EP02/01711 de los mismos solicitantes, publicada con el número WO 02/070547 A1 (b1).

Matrices de tipo (c1): La preparación de estos materiales de partida y materiales previos al inicio se describen en la Solicitud Internacional PCT/EP02/01711 de los mismos solicitantes, publicada con el número WO 02/070547 A1 (c1).

Los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones con el fin de ser agonistas o antagonistas de los receptores de GPCR.

Se pueden utilizar, por ejemplo, para el tratamiento o la prevención de trastornos cardiovasculares, trastornos dermatológicos, trastornos del sistema endocrino y hormonales, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas y cáncer.

Para su uso como medicamentos los peptidomiméticos de horquilla beta se pueden administrar solos, como mezclas de varios peptidomiméticos de horquilla beta o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Los peptidomiméticos de horquilla beta se pueden administrar por sí mismos o se pueden aplicar como una formulación apropiada junto con vehículos, diluyentes o excipientes muy conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o agentes auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesado de los peptidomiméticos de horquilla beta activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende del método de administración seleccionado.

Para la administración tópica, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc, que son muy bien conocidos en la técnica.

Se incluyen entre las formulaciones sistémicas las diseñadas para administración mediante inyección, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar.

Para las inyecciones, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden formular en soluciones adecuadas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hink, solución de Ringer, o tampón de solución salina fisiológica. La solución puede contener agentes de formulación tales como de agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención pueden estar en forma de polvo para la combinación con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación agentes de penetración apropiados para la barrera a ser permeada, tal como se conoce en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención con vehículos farmacéuticamente aceptables muy conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc, para la ingestión oral de un paciente a ser tratado. Para las formulaciones orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, los excipientes adecuados incluyen cargas tales como azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol

5 y sorbitol, preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona (PVP), agentes de granulación y agentes aglutinantes. Si se desea, se pueden añadir agentes de desintegración, tales como polivinilpirrolidonas reticuladas, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Si se desea, las formas de dosificación sólidas se pueden recubrir con azúcar o con recubrimiento entérico utilizando técnicas estándar.

10 Para las preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, se incluyen entre los vehículos, excipientes o diluyentes agua, glicoles, aceites, alcoholes, etc. Además, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares.

Para la administración bucal, la composición puede tener forma de comprimidos, pastillas, etc formuladas de la forma habitual.

15 Para la administración por inhalación, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se suministran convenientemente en forma de un pulverizado de aerosol en envases presurizados o un nebulizador, con la utilización de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosis unitaria se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

20 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios, junto con bases de supositorio adecuadas, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención también se pueden formular como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, de forma subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Para la fabricación de dichas preparaciones de depósito los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como sales muy poco solubles.

30 Además, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéuticos tales como liposomas y emulsiones muy conocidos en la técnica. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tal como dimetilsulfóxido. Además, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden suministrar utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son muy conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, en función de su naturaleza química, pueden liberar compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. En dependencia de la naturaleza química y la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

35 Además, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéuticos tales como liposomas y emulsiones muy conocidos en la técnica. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tal como dimetilsulfóxido. Además, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se pueden suministrar utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son muy conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, en función de su naturaleza química, pueden liberar compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. En dependencia de la naturaleza química y la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden emplear estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

40 Como los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente pueden contener residuos cargados, se pueden incluir en cualquiera de las formulaciones mencionadas anteriormente como tales o como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos, que las formas en base libre correspondientes.

45 Los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención, o las composiciones de los mismos, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado. Se ha de entender que la cantidad utilizada dependerá de una aplicación particular.

50 Para su utilización para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares, trastornos dermatológicos, trastornos del sistema endocrino y hormonales, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas, enfermedades respiratorias, enfermedades hematológicas y cáncer, los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención, o composiciones de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad eficaz para la mejora de los síntomas, o mejorar, tratar o prevenir las infecciones microbianas o enfermedades relacionadas con las mismas. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente en vista de la descripción detallada dada a conocer en el presente documento.

55 Para la administración sistémica, se puede estimar una dosis terapéuticamente eficaz inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración peptidomiméticos de horquilla beta circulante, que incluye la IC50, tal como se determina en cultivo celular (es decir, la concentración de un compuesto de ensayo que es letal para el 50% de un cultivo celular), el MIC, tal como se determina en cultivo celular (es decir, la concentración de un compuesto de ensayo que es letal para el 100% de un cultivo celular). Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos.

Las dosis iniciales también se pueden determinar a partir de datos in vivo, por ejemplo, modelos animales, utilizando técnicas que son muy conocidas en la técnica. Una persona experta en la materia podría optimizar fácilmente la administración a humanos basado en los datos en animales.

La cantidad de dosificación para aplicaciones como agentes antimicrobianos se puede ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Los niveles en suero terapéuticamente eficaces se pueden conseguir mediante la administración de dosis múltiples cada día.

En los casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la materia será capaz de optimizar las dosificaciones locales terapéuticamente eficaces sin excesiva experimentación.

La cantidad de peptidomiméticos de horquilla beta administrados, por supuesto, será dependiente del sujeto que está siendo tratado, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y del juicio del médico prescriptor.

Normalmente, una dosis terapéuticamente eficaz de los peptidomiméticos de horquilla beta descritos en el presente documento proporcionará un beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial.

La toxicidad de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, mediante la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) o la LD₁₀₀ (la dosis letal para el 100% de la población). La proporción de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Son preferentes los compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación que no es tóxico para su uso en seres humanos. La dosificación de los peptidomiméticos de horquilla beta de la presente invención se encuentra preferentemente en el intervalo de concentraciones circulantes que incluye la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en el intervalo en función de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser seleccionadas por el médico individual en vista del estado del paciente (véase, por ejemplo, Fingl y otros, 1975, En: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Cap. 1, p. 1).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con más detalle, pero no pretenden en modo alguno limitar su alcance. En estos ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

HBTU: hexafluorofosfato de 1-benzotriazol-1-il-tetrametiluronio (Knorr y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930);

HCTU: 1-benzotriazol-1-[bis(dimetilamino)metileno]-5-cloro-hexafluorofosfato-(1-),3-óxido

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol;

DIEA: diisopropiletilamina;

HOAT: 7-aza-1-hidroxibenzotriazol;

HATU: O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (Carpino y otros, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281).

Ejemplos

1. Síntesis de péptidos

Acoplamiento del primer residuo de aminoácido protegido a la resina

Se cargaron en un matraz seco 0,5 g de resina de 2-clorotritilo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) (1,4 mmol/g, 0,7 mmol). La resina se suspendió en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y se dejó hinchar a temperatura ambiente con agitación constante durante 30 min. La resina se trató con 0,49 mmol (0,7 eq) del primer bloque o residuo de aminoácido adecuadamente protegido (véase a continuación) y 488 µl (4 eq) de diisopropiletilamina (DIEA) en CH₂Cl₂ (2,5 ml), la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La resina se agitó (CH₂Cl₂/MeOH/DIEA: 17/2/1), 30 ml durante 30 min, y, a continuación, se lavó en el orden siguiente con CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (2x), Et₂O (2x) y se secó al vacío durante 6 horas. La carga era típicamente de 0,6-0,9 mMol/g.

Se prepararon las siguientes resinas precargadas: Fmoc-Tic-2-clorotritilresina, resina Fmoc-Azt-2-clorotritilo, resina Fmoc-b1-x¹-2-clorotritilo, resina Fmoc-c1-x²-2-clorotritilo, ¹b1-x es (2S,6S,9S)-6-amino-2-carboximetil-3,8-diazabicyclo-[4,3,0]-nonano-1,4-diona ²c1-x es ácido 5-aminometil-3,6-dimetoxi-9 ,9-dimetil-9H-xanteno-4-il-acético

Síntesis del fragmento de péptido completamente protegido

La síntesis se llevó a cabo en un sintetizador de péptidos Syro (MultiSynTech GmbH) utilizando de 24 a 96 recipientes de reacción. En cada recipiente se colocaron aproximadamente 60 mg (peso de la resina antes de la carga) de la resina anterior. Los siguientes ciclos de reacción fueron programados y llevados a cabo:

Etapa	Reactivo	Tiempo
1	CH ₂ Cl ₂ , lavado e hinchado (manual)	1 x 3 min
2	DMF, lavado e hinchado	1 x 60 min
3	40% de piperidina / DMF	2 x 5 min
4	DMF, lavado	5 x 1 min
5	5 equiv. de aminoácido Fmoc / DMF + 5 eq. HCTU + 10 eq. DIEA	2 x 60 min
6	DMF, lavado	5 x 1 min
7	40% de piperidina / DMF	2 x 5 min
8	DMF, lavado	5 x 1 min.
9	CH ₂ Cl ₂ , lavado (al final de la síntesis)	3 x 1 min.

Las etapas 3 a 6 se repiten para añadir cada aminoácido.

10 Después de haberse terminado la síntesis del fragmento de péptido completamente protegido, se utilizó el procedimiento de escisión, ciclación y elaboración tal como describe a continuación, para la preparación de los péptidos.

Método analítico A:

15 Los tiempos de retención del HPLC analítico (RT, en minutos) se determinaron utilizando un Jupiter Proteo 90A, 150 x 2,0 mm, (cod. 00F4396-B0 - Phenomenex) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1% de TFA) y B (CH₃CN + 0,1% de TFA) y el gradiente: 0-0,5 min: 95% de A, 5% de B; 15 min: 40% de A, 60% de B; 15,05-21,0 min: 0% de A, 100% de B; 21,1-30 min: 95% de A, 5% de B.

20 Método analítico B:

Los tiempos de retención del HPLC analítico (RT, en minutos) se determinaron utilizando un Jupiter Proteo 90A, 150 x 2,0 mm, (cod. 00F4396-B0 - Phenomenex) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1% de TFA) y B (CH₃CN + 0,1% de TFA) y el gradiente: 0-0,5 min: 95% de A, 5% de B; 20 min: 40% de A, 60% de B; 20,5-27 min: 0% de A, 100% de B; 27,1-40 min: 95% de A, 5% de B.

Método analítico C:

30 Los tiempos de retención del HPLC analítico (RT, en minutos) se determinaron utilizando un ACQUITY UPLC™ BEH C18 2,1 x 100 mm 1,7 μm (cod. 186002352 - Waters) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1% de TFA) y B (CH₃CN/H₂O 95/5 + 0,085% de TFA) y el gradiente: 0-0,2 min: 95% de A, 5% de B; 4 min: 35% de A 65% de B; 4,2 min: 5% de A, 95% de B; 4,25 min: 95% de A, 5% de B.

Método analítico D:

35 Los tiempos de retención del HPLC analítico (RT, en minutos) se determinaron utilizando un Jupiter Proteo 90A, 150 x 2,0 mm, (cod. 00F4396-B0 - Phenomenex) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1% de TFA) y B (CH₃CN + 0,1% de TFA) y el gradiente: 0-0,5 min: 95% de A, 5% de B; 10 min: 40% de A, 60% de B; 10,05-15,0 min: 0% de A, 100% de B; 15,1-20 min: 95% de A, 5% de B.

Escisión, ciclación de la cadena principal, desprotección y purificación del péptido

45 Tras el ensamblaje del péptido lineal, la resina se suspendió en 1 ml (0,14 mM) de 1% de TFA en CH₂Cl₂ (v/v) durante 3 minutos y se filtró, y el filtrado se neutralizó con 1 ml (1,15 mM) de 20% de DIEA en CH₂Cl₂ (v/v). Este procedimiento se repitió dos veces para asegurar la finalización de la escisión. La resina se lavó tres veces con 1 ml de CH₂Cl₂. La capa de CH₂Cl₂ se evaporó hasta sequedad.

50 El péptido lineal completamente protegido se solubilizó en 8 ml de DMF seco. A continuación, se añadieron 2 eq. de HATU en DMF seco (1 ml) y 4 eq. de DIEA en DMF seco (1 ml) al péptido, seguido de agitación durante 16 h. Los compuestos volátiles se evaporaron a sequedad. El péptido cíclico en bruto se disolvió en 7 ml de CH₂Cl₂ y se extrajo con acetonitrilo al 10% en agua (4,5 ml), tres veces. La capa de CH₂Cl₂ se evaporó hasta sequedad. Para desproteger completamente el péptido, se añadieron 4 ml de cóctel de escisión TFA:TIS:H₂O (95:2,5:2,5), y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El compuesto volátil se evaporó a sequedad y el péptido en

bruto se disolvió en 20% de AcOH en agua (7 ml) y se extrajo tres veces con éter de diisopropilo (4 ml). La capa acuosa se recogió y se evaporó hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante LC-MS de fase inversa preparativa.

5 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos blancos y se analizaron por métodos de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente. Los datos analíticos después de purificación mediante HPLC preparativa se muestran en la tabla 1.

10 Los **ejemplos 1-3, 17-19**, se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido L-Tic, que fue unido a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-Tic-2-clorotritilo, que se preparó tal como se describió anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Tic-^DPro-P4-P3-P2-P1. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se indicó para LC-MS de fase inversa preparativa.

15 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos blancos y se analizaron por el método A de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente, para **1-3**, el método C, tal como se describió anteriormente, para **17 y 18**, y el método D, tal como se describió anteriormente, para **19**.

20 Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el método analítico tal como se describió anteriormente.

25 Los **ejemplos 4-7** también se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido L-Azt, que fue unido a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-Azt-2-clorotritilo, que se preparó tal como se describió anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Azt-^DPro-P4-P3-P2-P1. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se indicó para LC-MS de fase inversa preparativa.

30 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos blancos y se analizaron por el método A de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente.

Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el método analítico, tal como se describió anteriormente.

35 Asimismo, los **ejemplos 8-13** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron comenzando con la matriz c1-x, que fue unida a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-c1-x-2-clorotritilo, que se preparó tal como se describió anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-c1-x-P4-P3-P2-P1. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se indicó para LC-MS de fase inversa preparativa.

40 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos blancos y se analizaron por el método A de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente.

Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el método analítico, tal como se describió anteriormente.

45 El **ejemplo 14** también se muestra en la *tabla 1*. El péptido se sintetizó comenzando con la matriz de b1-x, que fue unida a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-b1-x-2-clorotritilo, que se preparó tal como se describió anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-b1-x-P4-P3-P2-P1. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó tal como se indicó para LC-MS de fase inversa preparativa.

50 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como polvo blanco y se analizó por el método A de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente.

55 Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el método analítico, tal como se describió anteriormente.

60 Por último, los **ejemplos 15-16**, también se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron comenzando con el aminoácido L-Azt, que fue unido a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-Azt-2-clorotritilo, que se preparó tal como se describió anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Azt-^DPro-P4-P3-P2-P1. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se indicó para LC-MS de fase inversa preparativa.

65 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos blancos y se analizaron por el método B de HPLC-ESI-MS, tal como se describió anteriormente.

Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el método analítico, tal como se describió anteriormente.

Tabla 1: Ejemplos

Ejemplo	Sec. ID	P1	P2	P3	P4	Matriz	Pureza(%) ^a	[M + H]	RT
1	SEC ID NO: 1	Phe	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Tic	95	881,2	12,63
2	SEC ID NO: 2	Ile	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Tic	92	847,2	12,48
3	SEC ID NO: 3	Gln	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Tic	91	862,2	9,59
4	SEC ID NO: 4	Phe	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Azt	95	805,2	10,68
5	SEC ID NO: 5	Ile	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Azt	92	771,4	10,49
6	SEC ID NO: 6	Gln	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Azt	88	786,2	7,67
7	SEC ID NO: 7	Thr	Trp	Lys	Tyr	^D Pro-Azt	89	759	8,21
8	SEC ID NO: 8	Phe	Trp	Lys	Tyr	c1-x	92	964,2	14,41
9	SEC ID NO: 9	Thr	Trp	Lys	Tyr	c1-x	92	918,3	12,97
10	SEC ID NO: 10	Gln	Trp	Lys	Tyr	c1-x	95	945,1	12,01
11	SEC ID NO: 11	Ile	Trp	Lys	Tyr	c1-x	95	930,2	14,18
12	SEC ID NO: 12	Trp	Lys	Tyr	His	c1-x	95	954,4	11,64
13	SEC ID NO: 13	Glu	Trp	Lys	Tyr	c1-x	92	946,2	12,39
14	SEC ID NO: 14	Ile	Trp	Lys	Tyr	b1-x	84	800,6	10,84
15	SEC ID NO: 15	Tyr	Trp	Arg	Gly	^D Pro- ^L Azt	95	742,8	9,17
16	SEC ID NO: 16	Tyr	Trp	Arg	Ala	^D Pro- ^L Azt	93	756,8	10,10
17	SEC ID NO: 17	Trp	^D Val	Trp	Orn	^D Pro- ^L Tic	95	842,8	3,22
18	SEC ID NO: 18	Trp	^D Val	Trp	Lys	^D Pro- ^L Tic	95	856,8	3,26
19	SEC ID NO: 19	Ile	^D Arg	Aib	Ile	^D Pro- ^L Tic	92	724,2	8,38

a) % de pureza de los compuestos después de HPLC preparativo

b1-x es (2S,6S,9S)-6-amino-2-carboximetil-3,8-diazabicyclo-[4,3,0]-nonano-1,4-diona

c1-x es ácido (5-aminometil-3,6-dimetoxi-9,9-dimetil-9H-xanten-4-il-acético

5

2. Métodos biológicos

2.1. Preparación de las muestras de péptidos.

10 Los péptidos liofilizados se pesaron en una microbalanza (Mettler MX5) y se disolvieron en agua estéril hasta una concentración final de 1 mM, a menos que se indique lo contrario. Las soluciones madre se mantuvieron a +4°C, y protegidas de la luz.

2.2. Urotensina

15 La línea celular pre-B de ratón 300-19 se transfectó de forma estable con el ADNc que codifica el receptor de UTR2 humano (Núm de Acceso de GenBank NM_018949), y la expresión se confirmó con una señal de calcio positiva en respuesta a urotensina humana (Sigma Aldrich). Los aumentos del calcio intracelular se controlaron utilizando una FlexStation 384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células fueron cargadas por lotes con el kit Calcium 3 Assay (Molecular Devices) en tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, HBSS, 20 mM de HEPES, pH 7,4, 0,1% de BSA) durante 1 h a temperatura ambiente y las células marcadas se dispensaron en placas de ensayo negras ya sea de 96 pocillos o bien de 384 pocillos (Greiner). La movilización del calcio inducida por urotensina o compuestos se midió en la FlexStation 384 (excitación, 485 nm; emisión, 525 nm) durante 70 segundos. La actividad agonista se determinó por adición directa de ligando o péptidos, mientras que los antagonistas se identificaron por incubación previa de los compuestos con las células antes de la adición de urotensina. Se determinó una curva de respuesta a la dosis (concentración del compuesto frente al % de respuesta máxima para la urotensina) para cada agonista y antagonista activo y se ajustó a una ecuación logística de cuatro parámetros utilizando SoftmaxPro 4.6 (Molecular Devices), a partir de la cual se calcularon los valores de EC50% y IC50%.

30

2.3. CCR10 y CXCR3

35 Los péptidos para antagonismo de CCR10 (Marchese y otros, 1994, y Homey y otros) y de CXCR3 (Loetscher y otros, 1998, Marchese y otros, 1995) se ensayaron en una línea celular pre-B 300-19 de ratón transfectadas de forma estable ya sea con CCR10 o CXCR3 humanos (Marchese y otros, 1995). El antagonismo de cada receptor se midió con un ensayo de flujo de calcio en estas células, tal como se describió anteriormente para los ensayos de UTR2 utilizando CCL27 humano y CXCL10 humano (Cole y otros) para CCR10 y CXCR3, respectivamente.

40 La selectividad se midió utilizando el ensayo de flujo de calcio en un panel de líneas celulares que portan los receptores de quimiocinas humanos (CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10,

CXCR1, CXCR2, CXCR2, CXCR4, CXCR6 y CXCCR1) utilizando el mismo método anterior.

Resultados:

5

Tabla 1

Ej.	EC50% (nM) ± DE, Receptor de urotensina
1	54 ± 12
2	68 ± 32
3	82 ± 13
4	20 ± 5
5	45 ± 22
6	134 ± 61
7	286 ± 66
8	18 ± 3
9	160 ± 81
10	170 ± 40
11	192 ± 14
12	218
13	274 ± 5
14	189 ± 13

Tabla 2

Ej.	IC50% (µM) ± DE, Receptor de urotensina
19	6,2 ± 1,5

Los ejemplos 1-14 fueron muy selectivos a 10 µM contra el receptor de quimiocina CXCR4

10

Tabla 3

Ej.	IC50% (µM) ± DE, Receptor de CXCR3
15	IC50% = 8,6 ± 1,9 µM
16	IC50% = 8,1 ± 2,6 µM

Los ejemplos 15 y 16 fueron muy selectivos a 10 µM contra los siguientes receptores de quimioquinas: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR2, CXCR4, CXCR6 y CXCCR1.

15

Tabla 4

Ej.	IC50% (µM) ± DE, Receptor de CXCR3
17	IC50% = 0,31 µM
18	IC50% = 0,29 µM

Referencias

20

1. Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP, Lin W, Boyd JG, Moser B, Wood DE, Sahagan BG, Neote K. J Exp Med. 1998 Jun 15, 187 (12): 2009-21.

25

1. Marchese, A.; Docherty, JM; Nguyen, T.; Heiber, M.; Cheng, R.; Heng, HHQ; Tsui, L.-C; Shi, X.; George, SR; O'Dowd, BF Genomics 23: 609-618, 1994.

6. Homey, B.; Wang, W.; Soto, H.; Buchanan, ME; Wiesenborn, A.; Catron, D.; Muller, A.; McClanahan, TK; Dieu-Nosjean, M.-C; Orozco, R.; Ruzicka, T.; Lehmann, P.; Oldham, E.; Zlotnik, A. J. Immun. 164: 3465-3470, 2000.

30

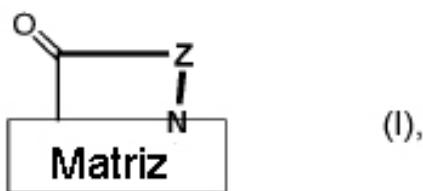
7. Loetscher, M.; Loetscher, P.; Brass, N.; Meese, E.; Moser, B. Europ. J. Immun. 28: 3696-3705, 1998.

8. Marchese, A.; Heiber, M.; Nguyen, T.; Heng, HHQ; Saldivia, VR, Cheng, R.; Murphy, PM; Tsui, L.-C; Shi, X.; Gregor, P.; George, SR; O'Dowd, BF; Docherty, J.M. Genomics 29: 335-344, 1995.

35

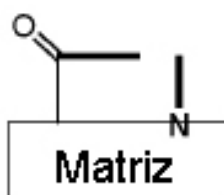
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



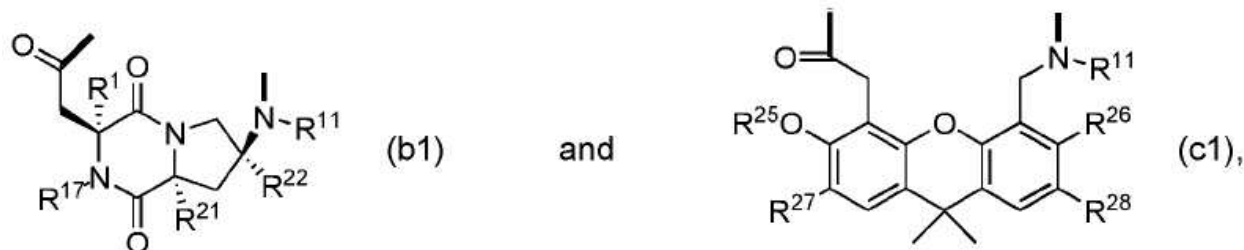
5

(i) en la que



10

es o bien (a) un grupo de una de las fórmulas



15

en cuya fórmula b1

20

R^1 es H, alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sOR^{47}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sSR^{48}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_p(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sPO(OR^{52})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sSO_2R^{54}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$; y R^{17} es H, alquilo inferior, alqueno inferior, $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOR^{47}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sSR^{48}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sPO(OR^{52})_2$; $-(CH_2)_r(CHR^{53})_sSO_2R^{54}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$,

25

en los que las variables R^1 y R^{17} se refieren a

30

R^{11} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; o aril-alquilo inferior;
 R^{23} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOR^{47}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{24}R^{25}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sPO(OR^{52})_2$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sSO_2R^{54}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$;

35

R^{24} es H, alquilo inferior; arilo, o aril-alquilo inferior; o
 R^{23} y R^{24} , en conjunto, son $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{47} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; o aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOR^{49}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sR^{69}$;
 R^{48} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; o aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOR^{49}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{23}R^{24}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sOCONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}CONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_m(CHR^{53})_sNR^{11}COR^{56}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCOOR^{49}$; $-(CH_2)_o(CHR^{53})_sCONR^{50}R^{51}$;

40

R^{49} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;

R^{50} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;

R^{51} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; o

R^{50} y R^{51} , en conjunto, son $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{49}(CH_2)_2$;

45

R^{52} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; o aril-alquilo inferior;

R^{53} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;

$-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{47}$; $-(\text{CH}_2)_p\text{OCONR}^{50}\text{R}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{COR}^{56}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{49}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;
o $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$;

R^{54} es alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; o aril-alquilo inferior;

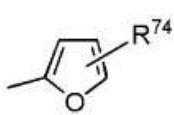
R^{56} es H, alquilo inferior; alqueno inferior; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{OR}^{57}$; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{SR}^{58}$; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{NR}^{24}\text{R}^{55}$;

5 $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{OCONR}^{50}\text{R}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{53})_s\text{NR}^{11}\text{COR}^{56}$; o $-(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{53})_s\text{R}^{69}$;

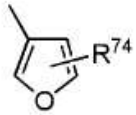
R^{67} es alquilo inferior; alqueno inferior; o aril-alquilo inferior; o

R^{50} y R^{67} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-6}$ -; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$ -; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$ -;

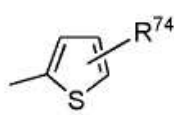
R^{69} es $\text{C}_6\text{R}^{59}\text{R}^{60}\text{R}^{61}\text{R}^{62}\text{R}^{68}$, o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



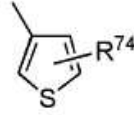
H1



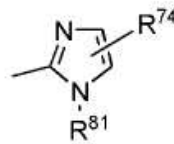
H2



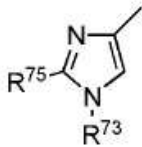
H3



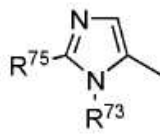
H4



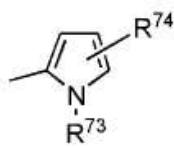
H5



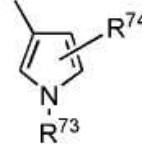
H6



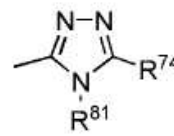
H7



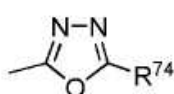
H8



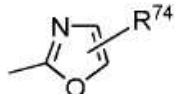
H9



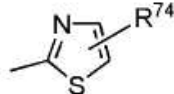
H10



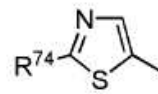
H11



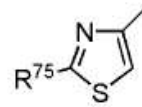
H12



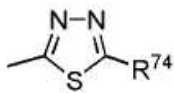
H13



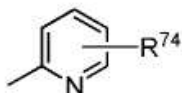
H14



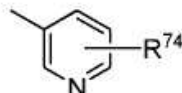
H15



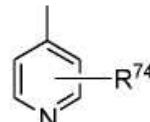
H16



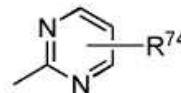
H17



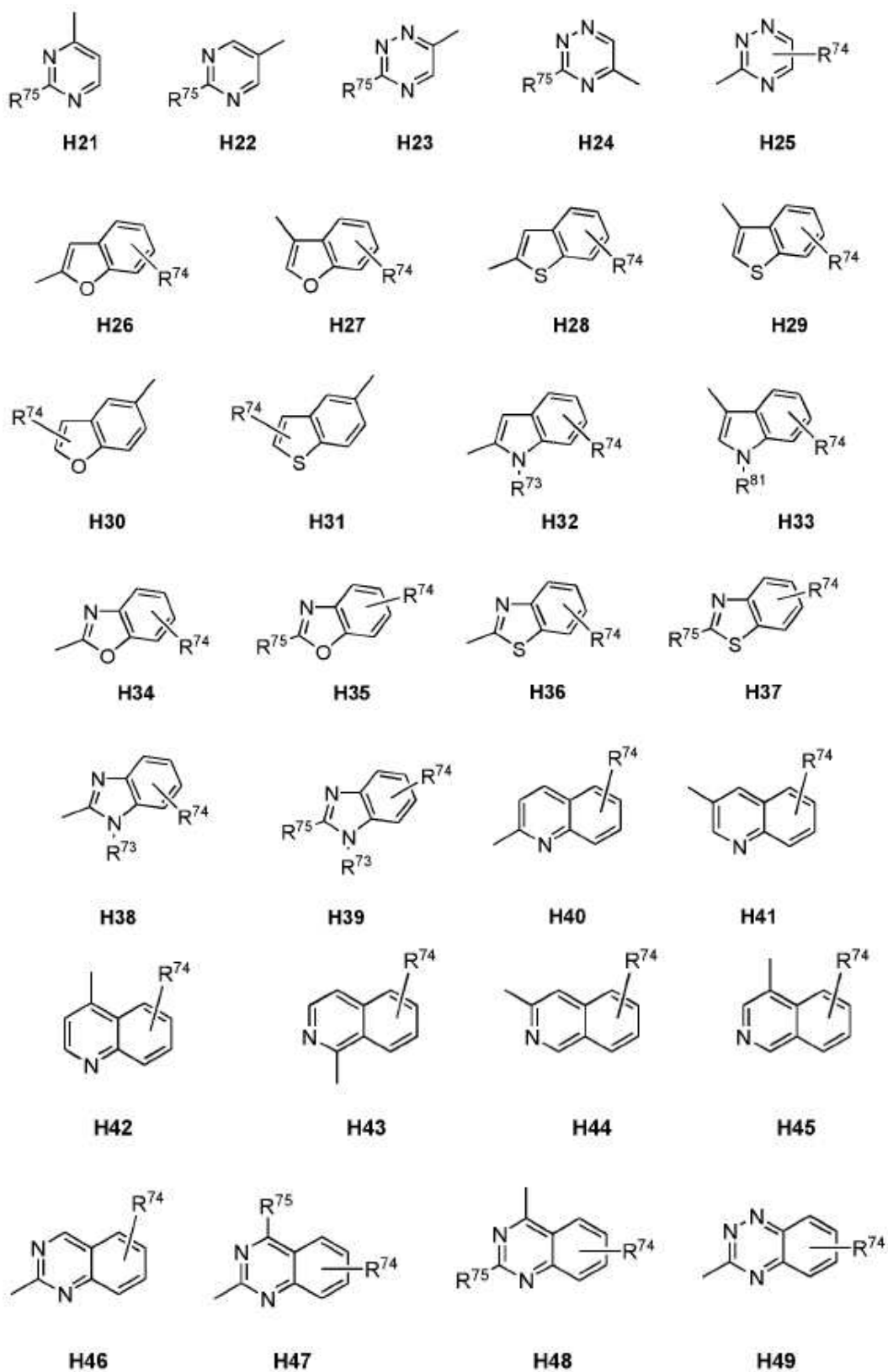
H18

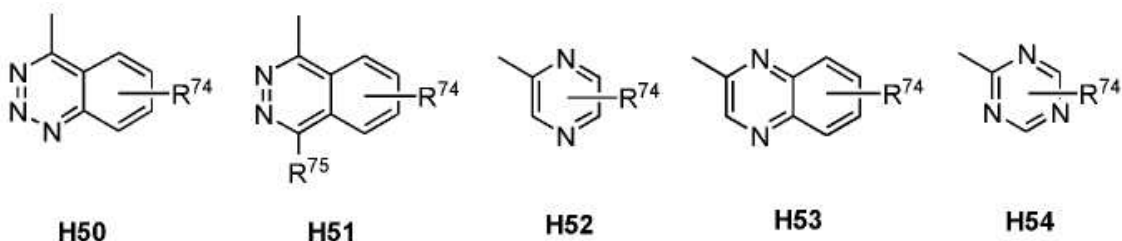


H19



H20





m es de 2 a 4;

o es de 0 a 4;

5 p es de 1 a 4;

y r es 1 ó 2, y

s es 0 ó 1;

10 en las que las variables R^{23} , R^{24} , R^{47} , R^{48} , R^{50} , R^{51} , R^{53} , R^{56} , R^{67} y R^{69} se refieren a cada una de las variables R^{11} , R^{23} , R^{24} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{54} , R^{56} , R^{67} , R^{69} , m, o, p y s tal como se definieron anteriormente.

R^{55} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; $-\text{COR}^{56}$; $-\text{COOR}^{49}$; $-\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{54}$, o $-\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$; o

R^{24} y R^{55} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$;

15 R^{57} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; $-\text{COR}^{56}$; $-\text{COOR}^{49}$; o $\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;

R^{58} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior; o $\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;

R^{59} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

R^{60} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

20 R^{61} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

R^{62} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; CF_3 ; CN; OCF_3 ; OCHF_2 ; $-\text{NR}^{24}\text{COR}^{56}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

con la condición de que, como mínimo, dos entre R^{59} , R^{60} , R^{61} y R^{62} son H;

R^{68} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{64}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{64}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$;

$-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{11}\text{COR}^{56}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{67}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$;

$-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{54}$; o $-(\text{CH}_2)_o\text{COR}^{56}$;

25 R^{73} es H, alquilo inferior; o aril-alquilo inferior;

R^{74} es H, alquilo inferior; arilo; heteroarilo; o aril-alquilo inferior; y

R^{75} es H, alquilo inferior; arilo; o $-\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$.

en las que las variables R^{55} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} , R^{62} , R^{68} , y R^{75} se refieren a cada una de las variables R^{11} , R^{23} , R^{24} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{54} , R^{56} , R^{57} , R^{67} y o tal como se definieron anteriormente;

30 R^{64} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{78})\text{OR}^{77}$; o $-(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{78})_s\text{SR}^{77}$;

R^{70} es H, alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; y

R^{71} es H, alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; o

R^{70} y R^{71} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-7}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$, en las que las variables R^{64} , R^{70} y R^{71} se refieren a cada una de las variables R^{57} , p y s tal como se definieron anteriormente;

35 R^{77} es alquilo inferior; o alquenilo inferior; y

R^{78} es H, alquilo inferior; alquenilo inferior; $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{77}$; o $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{77}$; en las que la variable R^{78} se refiere a cada una de las variables R^{77} y p tal como se definieron anteriormente, en cuyas fórmulas b1 y c1

R^{11} es H; o alquilo inferior,

40 - en cuya fórmula b1

R^{21} es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{47}$ (en la que R^{47} : alquilo inferior; o alquenilo inferior)

$-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ (en la que R^{23} : alquilo inferior; o alquenilo inferior; R^{24} : H; o alquilo inferior; o R^{23} y R^{24} , en conjunto, son $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);

45 $-(\text{CH}_2)_p\text{OCONR}^{50}\text{R}^{67}$ (en la que R^{50} : H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R^{67} : alquilo inferior; o R^{50} y R^{67} , en conjunto, son: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);

$-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{11}\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$ (en la que R^{11} : H; o alquilo inferior; R^{50} : H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R^{51} : H; o alquilo inferior; o R^{50} y R^{51} , en conjunto, son: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$;

$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);

50 $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{11})\text{COR}^{56}$ (en la que R^{11} : H; o alquilo inferior; R^{56} : alquilo inferior; o alquenilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{49}$ (en la que R^{49} : alquilo inferior; o alquenilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{50}\text{R}^{51}$ (en la que R^{50} : alquilo inferior; o alquenilo inferior; R^{51} : H, alquilo inferior; o R^{50} y R^{51} , en conjunto, son:

$-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; o $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{49}(\text{CH}_2)_2$; en la que R^{49} : H; o alquilo inferior);

$-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{52})_2$ (en la que R^{52} : alquilo inferior; o alquenilo inferior); $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{54}$ (en la que R^{54} : alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior),

55 en las que en las variables R^{21} cada una de las variables o, p y r son tal como se definieron anteriormente, y

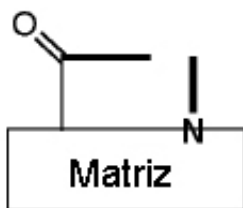
R²² es H, metilo; y

- en cuya fórmula c1

- 5 R²⁵ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_mOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior)
 -(CH₂)_mNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en conjunto,
 son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior; -(CH₂)_mOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son:
 10 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_mNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o
 alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_mN(R¹¹)COR⁵⁶ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en
 15 la que R⁴⁹: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior;
 R⁵¹: H, alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son:
 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); o
 -(CH₂)_pC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃; OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior),
 R²⁶ es alquilo inferior, alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; o -(CH₂)_pC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃;
 20 OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alcoxi inferior);
 R²⁷ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_pOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior)
 -(CH₂)_pNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en conjunto,
 son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 25 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior;
 R⁵⁰: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pN(R¹¹)COR⁵⁶ (en
 la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en la que R⁴⁹: alquilo
 30 inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H, alquilo
 inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son:
 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂ (en la que R⁵²: alquilo inferior; o alquenilo inferior) -(CH₂)_oSO₂R⁵⁴ (en la que R⁵⁴: alquilo inferior; o
 alquenilo inferior); -(CH₂)_qC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃; OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o
 35 alcoxi inferior); y R²⁸ es H, alquilo inferior, alquenilo inferior, -(CH₂)_pOR⁴⁷ (en la que R⁴⁷: alquilo inferior; o alquenilo
 inferior) -(CH₂)_pNR²³R²⁴ (en la que R²³: alquilo inferior; o alquenilo inferior; R²⁴: H; o alquilo inferior; o R²³ y R²⁴, en
 conjunto, son -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pOCONR⁵⁰R⁶⁷ (en la que R⁵⁰: H; o alquilo inferior; o
 alquenilo inferior; R⁶⁷: alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁶⁷, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o
 40 -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pNR¹¹CONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior;
 R⁵⁰: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁵¹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son: -(CH₂)₂₋₆-;
 -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_pN(R¹¹)COR⁵⁶ (en la que R¹¹: H; o alquilo inferior; R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁴⁹ (en
 la que R⁴⁹: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁰R⁵¹ (en la que R⁵⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior;
 45 R⁵¹: H, alquilo inferior; o R⁵⁰ y R⁵¹, en conjunto, son
 -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁴⁹(CH₂)₂-; en la que R⁴⁹: H; o alquilo inferior);
 -(CH₂)_oPO(OR⁵²)₂ (en la que R⁵²: alquilo inferior; o alquenilo inferior) -(CH₂)_oSO₂R⁵⁴ (en la que R⁵⁴: alquilo inferior; o
 alquenilo inferior); -(CH₂)_qC₆H₄R³ (en la que R³: H; F; Cl; CF₃; OCF₃; OCHF₂; alquilo inferior; o alquenilo inferior; o
 50 alcoxi inferior),
 en las que en las variables R²⁵, R²⁶, R²⁷ y R²⁸
 cada una de las variables m, o, p y q son tal como se definieron anteriormente, o (b) un residuo de dipéptido
 compuesto por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo seleccionado el dipéptido del grupo que comprende
^DPro¹-Azt y ^Dpro¹-Tic, y Z es una cadena de tetrapéptidos compuesta por cuatro residuos de aminoácidos alfa, en la
 55 que
 el residuo P1 es Gly o de tipo C, D, E o F;
 el residuo P2 es Gly o de tipo C, D o E;
 el residuo P3 es Gly o de tipo D o E; y
 el residuo P4 es Gly o de tipo C, D, E o F,
 60 siendo también posible D-isómeros en P2 y P3,
 siendo el residuo de tipo C -NR¹¹CH(R⁶⁴)CO-;
 siendo el residuo de tipo D -NR¹¹CH(R⁶⁵)CO-;
 siendo el residuo de tipo E -NR¹¹CH(R⁶⁶)CO-; y
 siendo el residuo de tipo F -NR¹¹CH(R⁶⁶)CO-;
 65 en los que en los residuos de tipo C, D, E o F
 cada una de las variables R¹¹ y R⁶⁴ son tal como se definieron anteriormente;

- R^{65} es $-(CH_2)_oR^{69}$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_oR^{69}$, $-(CH_2)_rS(CH_2)_oR^{69}$; o $-(CH_2)_rNR^{11}(CH_2)_oR^{69}$,
 R^{66} es $-(CH_2)_pNR^{70}R^{71}$, $-(CH_2)_pNR^{69}R^{72}$; $-(CH_2)_pC(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$, $-(CH_2)_p(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_pC(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$, $-(CH_2)_pNR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$;
 5 $-(CH_2)_pN=C(NR^{70}R^{72})NR^{71}R^{72}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{69}R^{72}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_pC_6H_4N=C(NR^{70}R^{72})NR^{71}R^{72}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{69}R^{72}$;
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mN=C(NR^{70}R^{72})NR^{71}R^{72}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4CNR^{70}R^{71}$;
 10 $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4NR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{69}R^{72}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mN=C(NR^{70}R^{72})NR^{71}R^{72}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4CNR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{42})NR^{70}R^{71}$;
 15 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{70}R^{71})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4NR^{72}C(=NR^{72})NR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_pNR^{72}COR^{69}$, y R^{76} es $-(CH_2)_p(CHR^{79})OH$; $-(CH_2)_p(CHR^{79})_sCONR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_p(CHR^{79})_sCOOR^{49}$;
 $-(CH_2)_p(CHR^{79})_sNR^{72}CONR^{70}R^{71}$; $-(CH_2)_p(CHR^{79})_sNR^{11}COR^{56}$; $-(CH_2)_pC_6H_4CONR^{70}R^{71}$; o
 $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{72}CONR^{70}R^{71}$.
 en las que en las variables R^{66} y R^{76}
 cada una de las variables R^{11} , R^{49} , R^{56} , R^{69} , R^{70} , R^{71} , m, o, p, r y s son tal como se definieron anteriormente;
 20 R^{42} es alquilo inferior, alquenilo inferior; o aril-alquilo inferior;
 R^{72} es H; o alquilo inferior;
 R^{69} y R^{72} , en conjunto, son $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_{2-}$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_{2-}$; o $-(CH_2)_2NR^{49}(CH_2)_{2-}$; y
 R^{79} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_pOR^{71}$; $-(CH_2)_pOCONR^{50}R^{67}$;
 $-(CH_2)_pNR^{11}CONR^{50}R^{67}$; $-(CH_2)_pNR^{11}COR^{56}$; $-(CH_2)_oCOOR^{49}$; $-(CH_2)_oCONR^{50}R^{51}$; $-(CH_2)_oPO(OR^{52})_2$; o
 25 $-(CH_2)_oSO_2R^{54}$,

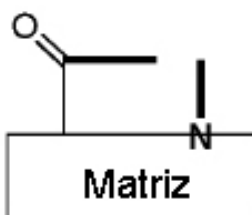
- en las que en las variables R^{69} , R^{72} , y R^{69}
 cada una de las variables R^{11} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{54} , R^{56} , R^{67} , R^{77} , o y p son tal como se definieron anteriormente, o
 30 (iii) en las que



- es un residuo de dipéptido compuesto por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo el dipéptido $^DPro^L-Tic$, y Z
 35 es una cadena de tetrapéptido compuesta por cuatro residuos de aminoácidos alfa, en la que el residuo P1 es Ile; el
 residuo P2 es DArg ;
 el residuo P3 es Aib; y
 el residuo P4 es Ile,
 en cada caso en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
 40

2. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula I, en el que, en la cadena de tetrapéptido Z,
 el residuo P1 es Phe, Ile, Gln, Thr, Trp, Glu o Tyr;
 el residuo P2 es Trp, Lys, o DVal ;
 45 el residuo P3 es Lys, Tyr, Arg o Trp; y
 el residuo P4 es Tyr, His, Gly, Ala, Orn o Lys.

3. Compuesto, según la reivindicación 2, de fórmula I, en el que



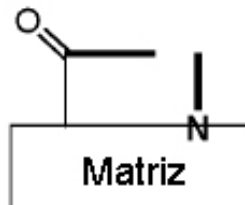
- 50 es un residuo de dipéptido constituido por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo el dipéptido $^DPro^L-Tic$, y

en la cadena de tetrapéptido Z

el residuo P1 es Ile;
 el residuo P2 es Trp;
 el residuo P3 es Lys; y
 el residuo P4 es Tyr.

5

4. Compuesto, según la reivindicación 2, de fórmula I, en el que



10

es un residuo de dipéptido constituido por dos bloques de aminoácidos diferentes, siendo el dipéptido ^DPro-^LAzt, y en la cadena de tetrapéptido Z

el residuo P1 es Tyr;
 el residuo P2 es Trp;
 el residuo P3 es Arg; y
 el residuo P4 es Gly.

15

5. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula I, en forma de enantiómero.

20

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de fórmula I, para utilizar como medicamento.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, de fórmula I, para utilizar como antagonista o agonista de receptores acoplados a proteína G.

25

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de fórmula I, como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Composición, según la reivindicación 8, en forma adecuada para administración oral, tópica, transdérmica, por inyección, bucal, transmucosal, pulmonar o por inhalación.

30

10. Composición, según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en forma de comprimido, gragea, cápsula, líquida, gel, emplasto, crema, pomada, jarabe, suspensión, pulverizado, nebulizado o supositorio.

35

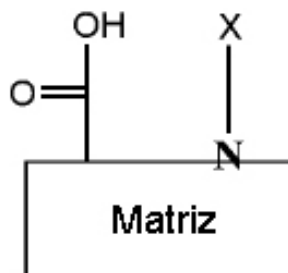
11. Uso de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de fórmula I, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno cardiovascular, un trastorno dermatológico, un trastorno del sistema endocrino y hormonal, un trastorno metabólico, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica, una enfermedad respiratoria, una enfermedad hematológica o un cáncer.

40

12. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de fórmula I, que comprende

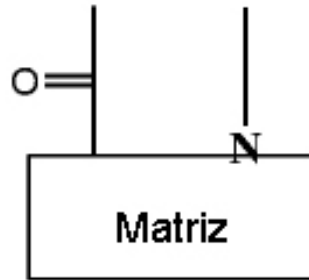
(a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un compuesto de fórmula II

45



II

en la que



- 5
- tiene uno de los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y X es un grupo protector de N;
- (b) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido en la etapa (a);
- (c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido, que en el producto final deseado está en posición 4, cualquier grupo funcional, que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido, estando del mismo modo protegido adecuadamente;
- 10 (d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;
- (e) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido, que en el producto final deseado está en una posición alejada de 4, cualquier grupo funcional, que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido, estando del mismo modo protegido adecuadamente;
- 15 (f) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;
- (g) repetir las etapas (e) y (f), hasta que se hayan introducido todos los aminoácidos
- (h) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de ese modo;
- 20 (i) separar el producto obtenido de este modo del soporte sólido;
- (j) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
- (k) eliminar cualesquiera de los grupos protectores presentes en los grupos funcionales de cualesquiera de los residuos de aminoácidos en el producto cíclico obtenido de esta manera y, si se desea, cualquier grupo o grupos protectores, que pueden además estar presentes en la molécula obtenida de ese modo; y
- 25 (l) si se desea, convertir un compuesto de fórmula I obtenido de ese modo en forma libre en una sal farmacéuticamente aceptable, o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, obtenida de este modo en el correspondiente compuesto de fórmula I en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.
- 30 13. Procedimiento, según la reivindicación 12, para la preparación de un compuesto, según la reivindicación 5, de fórmula I, que comprende utilizar cualquier material de partida en forma de enantiómero.