

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 430 067**

(51) Int. Cl.:

C07K 1/107 (2006.01)
C07K 7/56 (2006.01)
C07K 1/113 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2008 E 08744544 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2142562**

(54) Título: **Polipéptidos cosidos**

(30) Prioridad:

28.03.2007 US 908566 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2013

(73) Titular/es:

**PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE (100.0%)
17 QUINCY STREET
CAMBRIDGE, MA 02138, US**

(72) Inventor/es:

**VERDINE, GREGORY, L. y
KIM, YOUNG-WOO**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 430 067 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

Polipéptidos cosidos

Antecedentes de la invención

Los papeles biológicos importantes que los péptidos y polipéptidos desempeñan como hormonas, inhibidores de enzimas, sustratos, neurotransmisores y mediadores han conducido al uso ampliamente extendido de péptidos o miméticos peptídicos en química médica como agentes terapéuticos. La conformación bioactiva del péptido, que combina elementos estructurales tales como hélices alfa, láminas beta, giros, y/o bucles, es importante puesto que permite el reconocimiento biológico selectivo de receptores o enzimas, influyendo de ese modo en la comunicación célula-célula y/o controlando funciones celulares vitales, tales como metabolismo, defensa inmunitaria, y reproducción (Babine et al., Chem. Rev. (1997) 97:1359). La hélice alfa es uno de los componentes estructurales principales de los péptidos. Sin embargo, los péptidos alfa-helicoidales tienen propensión a desenredarse y formar rollos aleatorios, que, en la mayoría de los casos, son biológicamente menos activos, o incluso inactivos, y son muy susceptibles a la degradación proteolítica.

Muchos grupos de investigación han desarrollado estrategias para el diseño y síntesis de péptidos más robustos como agentes terapéuticos. Por ejemplo, una estrategia ha sido incorporar funcionalidades más robustas en la cadena peptídica mientras que todavía se mantiene la conformación única y estructura secundaria de los péptidos (véanse, por ejemplo, Gante, J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:1699-1720; R. M. J. Liskamp, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1994, 113, 1; Giannis, T. Kolter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1244; P. D. Bailey, péptido Chemistry, Wiley, Nueva York, 1990, p. 182; y referencias citadas ahí). Otro enfoque ha sido estabilizar el péptido vía reticulaciones covalentes (véanse, por ejemplo, Phelan et al. 1997 J. Am. Chem. Soc. 119:455; Leuc et al. 2003 Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 100:11273; Bracken et al., 1994 J. Am. Chem. Soc. 116:6432; Yan et al. 2004 Bioorg. Med. Chem. 14:1403). Sin embargo, la mayoría de las metodologías dadas a conocer implican el uso de grupos reticulantes polares y/o lábiles.

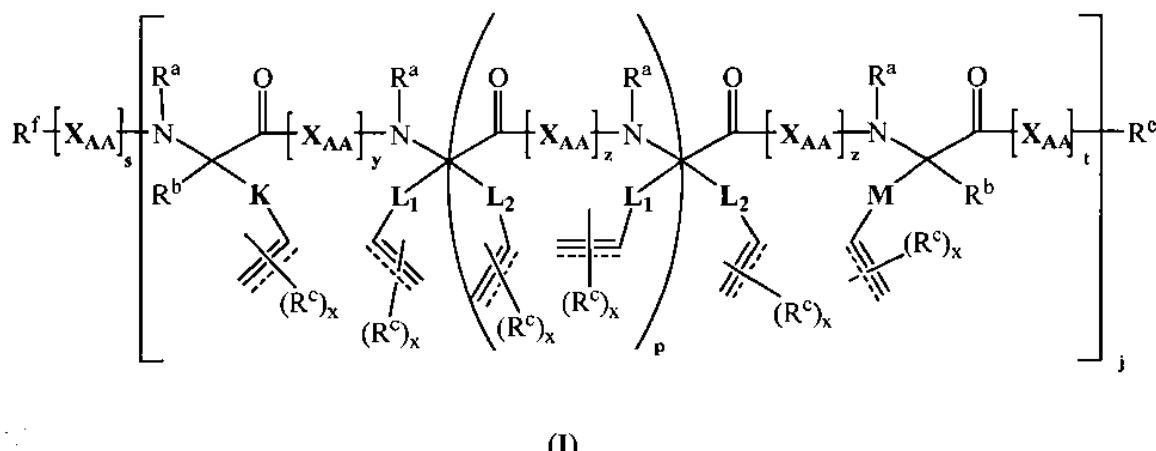
Sumario de la invención

El “grapado peptídico” es una expresión acuñada de una metodología sintética en la que dos cadenas laterales que contienen olefinas, presentes en una cadena polipeptídica, se unen covalentemente (*por ejemplo*, “se grapan juntas”) usando una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) para formar un anillo reticulado (véase, la ilustración en el exterior para J. Org. Chem. (2001) vol. 66, publicación 16, que describe la reticulación a base de metátesis de péptidos alfa-helicoidales; Blackwell et al.; Angew Chem. Int. Ed. (1994) 37:3281). Sin embargo, la expresión “grapado peptídico”, como se describe aquí, engloba la unión de dos cadenas laterales que contienen dobles enlaces, dos cadenas laterales que contienen triples enlaces, o una cadena lateral que contiene dobles enlaces y una cadena lateral que contiene triples enlaces, que pueden estar presentes en una cadena polipeptídica, usando cualquier número de condiciones de reacción y/o catalizadores para facilitar tal reacción, para proporcionar un polipéptido “grapado” de forma individual. Adicionalmente, la expresión “cosido peptídico”, como se usa aquí, se refiere a sucesos de “cosido” múltiples y en tandem en una única cadena polipeptídica para proporcionar un polipéptido “cosido” (grapado de forma múltiple).

Se ha demostrado que el grapado de un péptido usando reticulación toda hidrocarbonada ayuda a mantener su conformación nativa y/o estructura secundaria, particularmente en condiciones fisiológicamente relevantes (véanse Schafmeister, et al., J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892; Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470). Por ejemplo, el grapado de un polipéptido mediante una reticulación toda hidrocarbonada predisposto a tener una secuencia secundaria alfa-helicoidal puede constreñir al polipéptido a su conformación alfa-helicoidal nativa. La estructura secundaria constreñida puede incrementar por ejemplo la resistencia del péptido a la escisión proteolítica, puede incrementar la hidrofobia del péptido, puede permitir una mejor penetración del péptido en la membrana de la célula diana (*por ejemplo*, a través de un mecanismo de transporte dependiente de la energía, tal como pinocitosis), y/o puede conducir a una mejora en la actividad biológica del péptido con respecto al péptido no reticulado correspondiente (*por ejemplo*, “descosido” o “no grapado”). Tales restricciones se han aplicado a la hélice alfa de BID-BH3 inductora de apoptosis, dando como resultado una mayor supresión del crecimiento maligno de leucemia en un modelo de animal en comparación con el polipéptido descosido; véanse Walensky et al., Science (2004) 305:1466-1470; Publicación de Solicitud de Patente U.S. nº 2005/02506890; y Publicación de Solicitud de Patente U.S. nº 2006/0008848.

Nuevos polipéptidos cosidos y sus precursores “descosidos” son el foco de la presente invención. La presente invención proporciona nuevos polipéptidos cosidos y “descosidos”, y métodos para su preparación y uso. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas, incluyendo composiciones farmacéuticas para administración oral, que comprenden un polipéptido cosido de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, la presente invención proporciona nuevos polipéptidos cosidos alfa-helicoidales. En ciertos casos, los polipéptidos alfa-helicoidales de la invención retienen su estructura alfa-helicoidal en condiciones fisiológicas, tales como en el cuerpo de un sujeto (*por ejemplo*, en el tubo digestivo; en el torrente sanguíneo).

De este modo, se describe un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal “descosido” de la fórmula:



en la que:

5 cada caso de K, L₁, L₂, y M es, independientemente, un enlace, alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; aríleno sustituido o no sustituido; heteroaríleno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido;

10 cada caso de R^a es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; o R^a es un grupo protector de amino adecuado;

15 cada caso de R^b es, independientemente, una cadena lateral de aminoácido adecuada; hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

20 cada caso de R^c es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

25 cada caso de R^E es, independientemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, o -SR^E, en el que cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos R^E forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido; cada caso de R^f es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; aríleno sustituido o no sustituido; heteroaríleno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido; o R^f y R^a forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

35 cada caso de X_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

40 cada caso de x es, independientemente, un número entero entre 0 y 3;

y y **z** son, independientemente, un número entero entre 2 y 6;

j es, independientemente, un número entero entre 1 y 10;

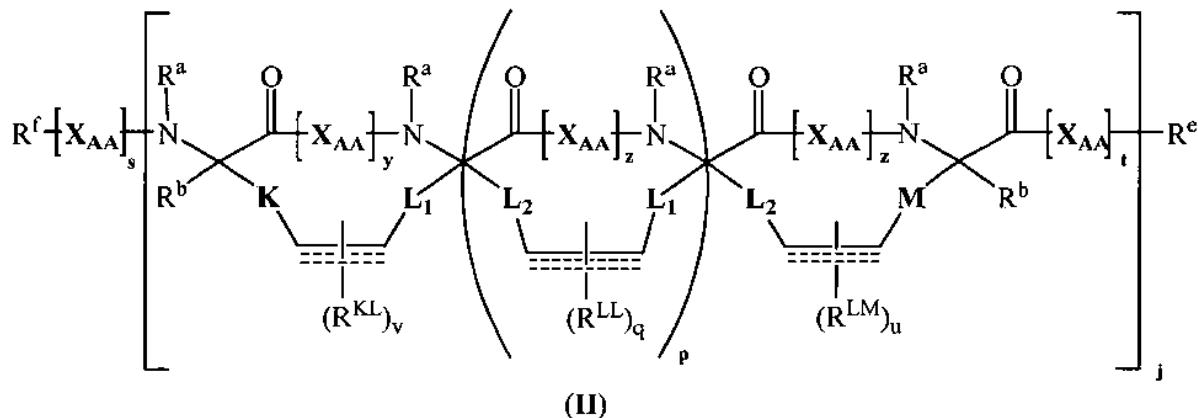
p es un número entero entre 0 y 10;

cada caso de **s** y **t** es, independientemente, un número entero entre 0 y 100; y

en la que  corresponde a un doble o triple enlace.

La secuencia de aminoácidos puede ser sustancialmente similar a, u homóloga a, un péptido bioactivo conocido.

Se describe un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal "cosido" de la fórmula:



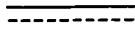
en la que

K, **L₁**, **L₂**, **M**, **R^a**, **R^b**, **R^e**, **R^f**, **s**, **t**, **y**, **z**, **j**, **p**, y **X_{AA}** son como se definen aquí;

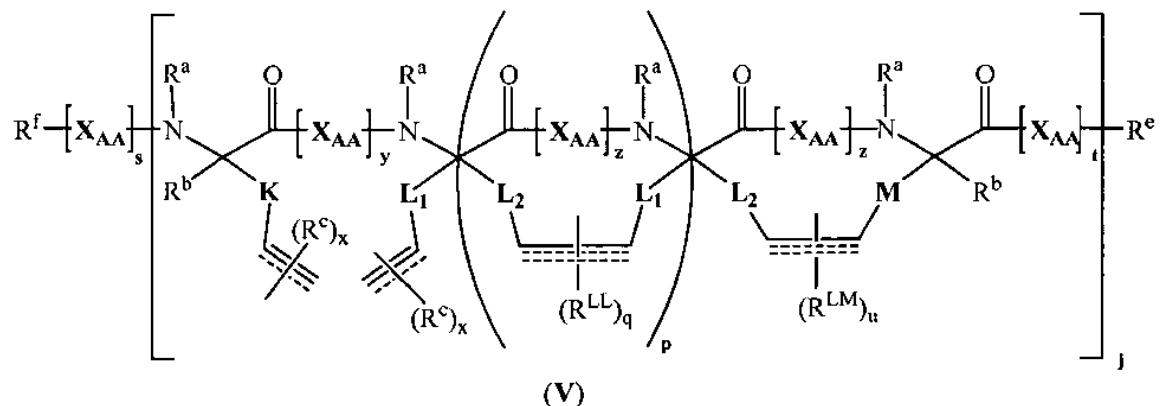
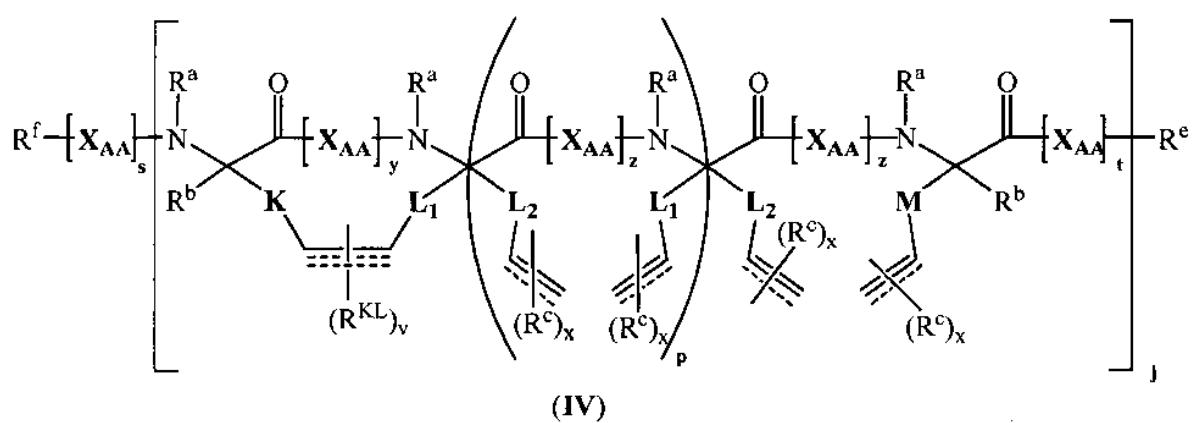
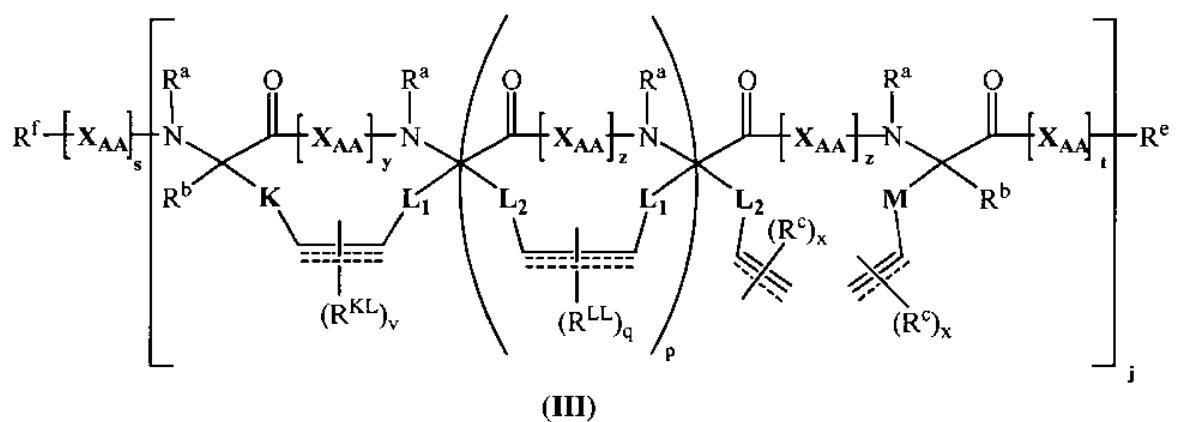
cada caso de **R^{KL}**, **R^{LL}**, y **R^{LM}** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; nitró;

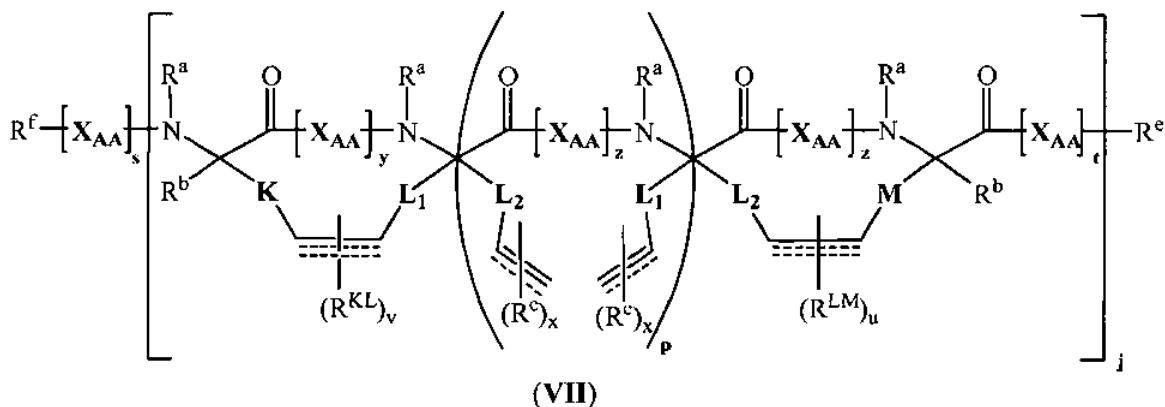
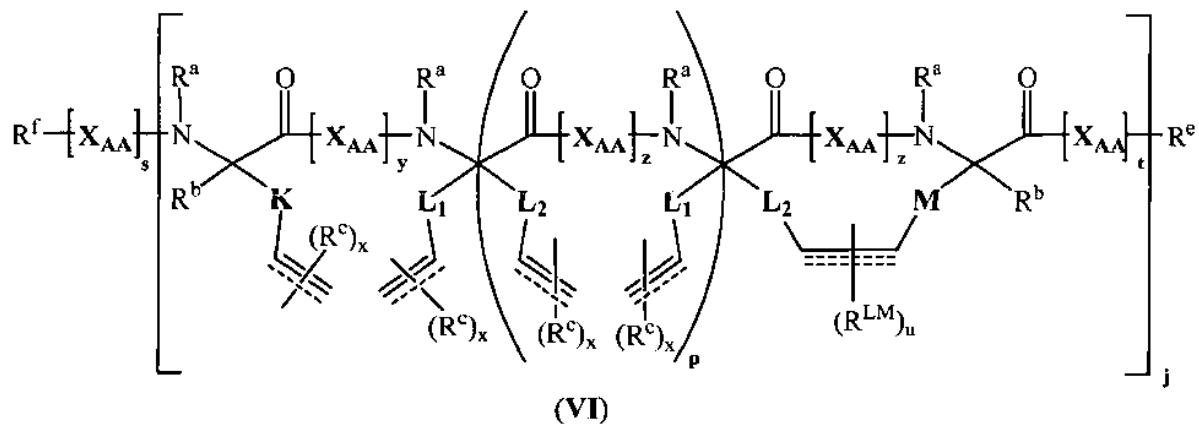
o dos grupos **R^{KL}** adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido; dos grupos **R^{KL}** adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; anillo heteroarílico o sustituido o no sustituido; o dos grupos **R^{LM}** adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido;

cada caso de **u**, **v**, y **q** es, independientemente, un número entero entre 0 y 4; y

 corresponde a un enlace sencillo, doble enlace o triple enlace.

Se describen también polipéptidos sustancialmente alfa-helicoidales de las fórmulas:



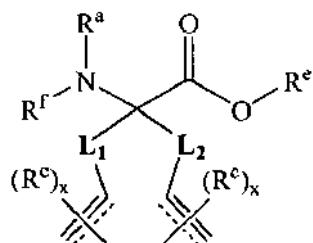


en las que K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^e, R^f, R^c, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, x, y, z, j, p, v, u, q, X_{AA}, — y — se definen aquí.

5

Se describe un método para obtener un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal, comprendiendo dicho método las etapas de:

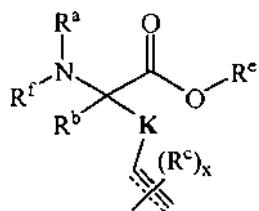
(i) proporcionar un bis-aminoácido de la fórmula (A):



10

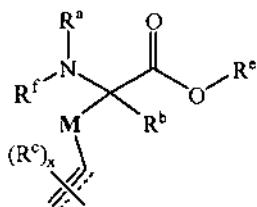
en la que L₁, L₂, R^a, R^e, R^f, R^c, x, y — se definen aquí;

(ii) proporcionar un aminoácido de la fórmula (B):



en la que **K**, **R^a**, **R^b**, **R^e**, **R^f**, **R^c**, **x**, y ----- se definen aquí;

(iii) proporcionar un aminoácido de la fórmula (C):



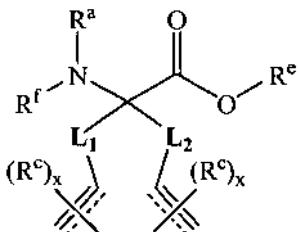
5 en la que **M**, **R^a**, **R^b**, **R^e**, **R^f**, **R^c**, **x**, y ----- se definen aquí;

(iv) proporcionar al menos un aminoácido adicional; y

(v) hacer reaccionar dichos aminoácidos de fórmulas (A), (B), y (C) con al menos un aminoácido de la etapa (iv) para proporcionar un polipéptido de fórmula (I).

10 En ciertos casos, el método anterior comprende además obtener un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal de fórmulas (II) a (VII) (vi) tratando el polipéptido de la etapa (v) con un catalizador. En ciertos casos, el catalizador es un catalizador de metátesis de cierre del anillo.

Se describe un bis-aminoácido que tiene la fórmula:



en la que **L₁**, **L₂**, **R^a**, **R^e**, **R^f**, **R^c**, **x**, y ----- se definen aquí.

15 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos casos, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral. En ciertos casos, la composición farmacéutica es adecuada para administración IV.

20 También se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal de fórmulas (II) a (VII) a un sujeto que lo necesite.

Los detalles de uno o más casos de la invención se exponen aquí. Otras características, objetos, y ventajas de la invención serán manifiestos a partir de la descripción, las figuras, los ejemplos, y las reivindicaciones.

Definiciones

25 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos,

versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen allí. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March March's Advanced Organic Chemistry, 5^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3^a Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos de la presente invención (*por ejemplo*, aminoácidos, y péptidos y polipéptidos descosidos, parcialmente cosidos y cosidos) pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La presente invención contempla todos los citados compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereoisómeros, isómeros (D), isómeros (L), las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como caen dentro del alcance de la invención.

Cuando se prefiere un isómero/enantiómero, éste puede, en algunos casos, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y puede referirse también como "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", como se usa aquí, significa que el compuesto está formado de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertos casos, el compuesto de la presente invención está formado de al menos alrededor de 90% en peso de un enantiómero preferido. En otros casos, el compuesto está formado de al menos alrededor de 95%, 98%, o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, incluyendo cromatografía de líquidos de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. E.L., Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Se apreciará que los compuestos de la presente invención, como se describen aquí, pueden estar sustituidos con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Como se usa aquí, se contempla que el término "sustituido" incluya sustitución con todos los sustituyentes aceptables de los compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, thiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, etc.), y cualquiera de sus combinaciones (*por ejemplo*, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilloxi, heteroalquilloxi, arilloxi, heteroarilloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares) que dan como resultado la formación de un resto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas las citadas combinaciones a fin de llegar a un sustituyente/resto estable. Los ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran mediante los casos específicos mostrados en los Ejemplos, que se describen aquí. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe aquí, que satisfacen las valencias de los heteroátomos y dan como resultado la formación de un resto estable.

Como se usan aquí, los nombres de los sustituyentes que terminan en el sufijo "**eno**" se refieren a un birradical derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del sustituyente. De este modo, por ejemplo, acilo es acíleno; alquilo es alquenilo; alquenilo es alquenileno; alquinilo es alquinileno; heteroalquilo es heteroalquenilo, heteroalquenilo es heteroalquenileno, heteroalquinilo es heteroalquinileno, arilo es arileno, y heteroarilo es heteroarileno.

El término "**acilo**", como se usa aquí, se refiere a un grupo que tiene la fórmula general $-C(=O)R^A$, $-C(=O)OR^A$, $-C(=O)-O-C(=O)R^A$, $-C(=O)SR^A$, $-C(=O)N(R^A)_2$, $-C(=S)R^A$, $-C(=S)N(R^A)_2$, y $-C(=S)S(R^A)$, $-C(=NR^A)R^A$, $-C(=NR^A)OR^A$, $-C(=NR^A)SR^A$, y $-C(=NR^A)N(R^A)_2$, en las que R^A es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido, alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquino cíclico o no sustituido, ramificado o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilloxi, heteroalquilloxi, arilloxi, heteroarilloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, amino mono- o dialifático, amino mono- o diheteroalifático, mono- o dialquilamino, mono- o diheteroalquilamino, mono- o diarilamino, o mono- o diheteroarilamino; o dos grupos R^A , tomados juntos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros. Los grupos acilo ejemplares incluyen aldehídos (-CHO), ácidos carboxílicos (-CO₂H), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos, y ureas. Los sustituyentes acilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación

de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxo alifático, tioxo heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**acilogoxi**” se refiere a un “hidroxilo sustituido” de la fórmula (-ORⁱ), en la que Rⁱ es un grupo acilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**acileno**”, como se usa aquí, se refiere a un acilo grupo que tiene las fórmulas generales: -R⁰-(C=X¹)-R⁰-, -R⁰-X²(C=X¹)-R⁰-, o -R⁰-X²(C=X¹)X³R⁰-, en las que X¹, X², y X³ son, independientemente, oxígeno, azufre, o NR^r, en las que R^r es hidrógeno o alifático, y R⁰ es un grupo alquieno, alquenileno, alquinileno, heteroalquieno, heteroalquenileno, o heteroalquinileno opcionalmente sustituido, como se definen aquí. Los grupos acileno ejemplares en el que R⁰ es alquieno incluyen -(CH₂)_r-O(C=O)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-NR^r(C=O)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-O(C=NR^r)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-NR^r(C=NR^r)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-(C=O)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-(C=NR^r)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-S(C=S)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-NR^r(C=S)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-S(C=NR^r)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-O(C=S)-(CH₂)_r-, -(CH₂)_r-S(C=S)-(CH₂)_r-, o -(CH₂)_r-S(C=O)-(CH₂)_r-, y similares, que puede tener uno o más sustituyentes; y en los que cada caso de xx es, independientemente, un número entero entre 0 y 20. Los grupos acileno pueden ser cílicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes acileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxo alifático, tioxo heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alifático**”, como se usa aquí, incluye hidrocarburos tanto saturados como insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificados, acíclicos, y cílicos (es decir, carbocílicos), que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como se apreciará por un experto normal en la técnica, “alifático” se entiende aquí que incluye, pero no se limita a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo. De este modo, como se usa aquí, el término “alquilo” incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cílicos. Se aplica una convención análoga a otros términos genéricos tales como “alquenilo”, “alquinilo”, y similares. Además, como se usa aquí, los términos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, y similares engloban tanto grupos sustituidos como no sustituidos. En ciertos casos, como se usa aquí, “alifático” se usa para indicar aquellos grupos alifáticos (cílicos, acíclicos, sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes de grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxo alifático, tioxo heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquilo**”, como se usa aquí, se refiere a radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, derivados de un resto de hidrocarburo que contienen entre uno y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunos casos, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 1-20 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-10 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-8 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-5 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes del grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxo alifático, tioxo heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquieno**”, como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo alquilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos alquieno pueden ser cílicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes del grupo alquieno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi,

heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquenilo**”, como se usa aquí, representa un grupo monovalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de carbono. En ciertos casos, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-20 átomos de carbono. En algunos casos, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo empleado contiene 2-10 átomos de carbono. En todavía otros casos, el grupo alquenilo contiene 2-8 átomos de carbono. En aún otros casos, el grupo alquenilo contiene 2-5 carbonos. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes del grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquenileno**”, como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo alquenilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos alquenileno pueden ser cílicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes del grupo alquenileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquinilo**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo monovalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En ciertos casos, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-20 átomos de carbono. En algunos casos, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo empleado contiene 2-10 átomos de carbono. En todavía otros casos, el grupo alquinilo contiene 2-8 átomos de carbono. En otros casos, el grupo alquinilo contiene 2-5 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes del grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**alquinileno**”, como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo alquinileno, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos alquinileno pueden ser cílicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes del grupo alquinileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**amino**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-NH₂). Un “amino sustituido” se refiere a una amina mono-sustituida (-NHR^h) o una amina disustituida (-NR^h₂), en las que el sustituyente R^h es cualquier sustituyente como se describe aquí que da como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, un grupo protector de amino adecuado; alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, amino, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no). En ciertos casos, los sustituyentes R^h del grupo amino di-sustituido (-NR^h₂) forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

El término “**amino alifático**”, se refiere a un “amino sustituido” de la fórmula (-NR^h₂), en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo alifático opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto amino está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**oxi alifático**”, se refiere a un “hidroxilo sustituido” de la fórmula (-ORⁱ), en la que Rⁱ es un grupo alifático opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**alquilogoxi**” se refiere a un “hidroxilo sustituido” de la fórmula (-ORⁱ), en la que Rⁱ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

5 El término “**alquiltioxi**” se refiere a un “tiol sustituido” de la fórmula (-SRⁱ), en la que Rⁱ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto azufre está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**alquilamino**” se refiere a un “amino sustituido” de la fórmula (-NR^h₂), en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto nitrógeno está unido directamente a la molécula progenitora.

10 El término “**arilo**”, como se usa aquí, se refiere a un sistema anular estable aromático mono- o policíclico que tiene 3-20 átomos anulares, de los cuales todos los átomos anulares son carbono, y que puede estar sustituido o no sustituido. En ciertos casos de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático de C₄-C₂₀ mono, bi, o tricíclico que tiene uno, dos, o tres anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de arilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

15 El término “**arileno**”, como se usa aquí, se refiere a un birradical arílico derivado de un grupo arilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos arileno pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes del grupo arileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no). Adicionalmente, los grupos arileno se pueden incorporar como un grupo enlazador en un grupo alquenilo, alquenileno, alquinileno, heteroalquilenos, heteroalquenileno, o heteroalquinileno, como se define aquí.

20 El término “**arilalquilo**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo, en el que los términos “arilo” y “alquilo” se definen aquí, y en el que el grupo arilo se une al grupo alquilo, que a su vez se une a la molécula progenitora. Un grupo arilalquilo ejemplar incluye bencilo.

25 El término “**ariloxi**” se refiere a un “hidroxilo sustituido” de la fórmula (-ORⁱ), en la que Rⁱ es un grupo arilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**arilamino**”, se refiere a un “amino sustituido” de la fórmula (-NR^h₂), en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo arilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto nitrógeno está unido directamente a la molécula progenitora.

30 El término “**ariltioxi**” se refiere a un “tiol sustituido” de la fórmula (-SRⁱ), en la que Rⁱ es un grupo arilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto azufre está unido directamente a la molécula progenitora.

35 El término “**azido**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-N₃). Un “azido opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo de la fórmula (-N₃Rⁱ), en la que Rⁱ puede ser cualquier sustituyente (distinto de hidrógeno). Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, un grupo protector de amino adecuado; (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, amino, nitro, hidroxilo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, ariltioxi, heteroariltioxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

40 El término “**ciano**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-CN).

45 Los términos “**halo**” y “**halógeno**”, como se usan aquí, se refieren a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), y yodo (yodo, -I).

50 El término “**heteroalifático**”, como se usa aquí, se refiere a un resto alifático, como se define aquí, que incluye tanto hidrocarburos saturados como insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificados,

acíclicos, cíclicos (es decir, heterocíclicos), o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, y que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. En ciertos casos, los restos heteroalifáticos están sustituidos mediante sustituciones independientes de uno o más de los átomos de hidrógeno allí por uno o más sustituyentes. Como se apreciará por un experto normal en la técnica, "heteroalifático" se entiende aquí que incluye, pero no se limita a, restos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquinilo. De este modo, el término "heteroalifático" incluye los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", y similares. Además, como se usan aquí, los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo", y similares engloban tanto grupos sustituidos como no sustituidos. En ciertos casos, como se usa aquí, "heteroalifático" se usa para indicar aquellos grupos heteroalifáticos (cíclicos, acíclicos, sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes del grupo heteroalifático incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término "**amino heteroalifático**" se refiere a un "amino sustituido" de la fórmula $(-NR^h_2)$, en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo heteroalifático opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto nitrógeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "**oxi heteroalifático**" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de la fórmula $(-OR^i)$, en la que R^i es un grupo heteroalifático opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "**tioxi heteroalifático**" se refiere a un "tiol sustituido" de la fórmula $(-SR^r)$, en la que R^r es un grupo heteroalifático opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto azufre está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "**heteroalquilo**", como se usa aquí, se refiere a un resto alquilo, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

El término "**heteroalquileno**", como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo heteroalquilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos heteroalquileno pueden ser cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes del grupo heteroalquileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquilogoxi, heteroalquilogoxi, arilogoxi, heteroarilogoxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, acilogoxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término "**heteroalquenilo**", como se usa aquí, se refiere a un resto alquenilo, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

El término "**heteroalquenileno**", como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo heteroalquenilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos heteroalquenileno pueden ser cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos.

El término "**heteroalquinilo**", como se usa aquí, se refiere a un resto alquinilo, como se define aquí, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono.

El término "**heteroalquinileno**", como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo heteroalquinilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos heteroalquinileno pueden ser cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos.

El término "**heteroalquilamino**" se refiere a un "amino sustituido" de la fórmula $(-NR^h_2)$, en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto nitrógeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "**heteroalquilogoxi**" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de la fórmula $(-OR^i)$, en el que R^i es un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "**heteroalquiltioxi**" se refiere a un "tiol sustituido" de la fórmula $(-SR^r)$, en la que R^r es un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto azufre está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**heterocíclico**”, “**heterociclos**”, o “**heterociclico**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo heteroalifático cíclico. Un grupo heterocíclico se refiere a un sistema anular no aromático, parcialmente insaturado o completamente saturado, de 3 a 10 miembros, que incluye anillos individuales de 3 a 8 átomos en tamaño, y sistemas anulares bi- y tri-cíclicos que pueden incluir grupos arilo o heteroarilo aromáticos de cinco o seis miembros condensados a un anillo no aromático. Estos anillos heterocíclicos incluyen aquellos que tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En ciertos casos, el término heterocíclico se refiere a un anillo no aromático de 5-, 6, o 7 miembros o a un grupo policíclico en el que al menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de O, S, y N (en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente), y los átomos anulares restantes son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula vía cualquiera de los átomos anulares. Los grupos heterociclico incluyen, pero no se limitan a, un grupo bi- o tri-cíclico, que comprende anillos de cinco, seis, o siete miembros condensados que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre, y nitrógeno, en el que (i) cada anillo de 5 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces, cada anillo de 6 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces, y cada anillo de 7 miembros tiene 0 a 3 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores puede estar condensado a un anillo arilo o heteroarílico. Los heterociclos ejemplares incluyen azaciclopropanilo, azaciclobutanilo, 1,3-diazatidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azocanilo, tiaranilo, tietanilo, tetrahidrotiofenilo, ditiolanilo, tiaciclohexanilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidofuranilo, tetrahidropuranilo, dioxanilo, oxatiolanilo, morfolinilo, tioxanilo, tetrahidronaftilo, y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**heteroarilo**”, como se usa aquí, se refiere a un sistema anular estable aromático mono- o policíclico que tiene 3-20 átomos anulares, de los que un átomo anular se selecciona de S, O, y N; cero, uno, o dos átomos anulares son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O, y N; y los átomos anulares restantes son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula vía cualquiera de los átomos anulares. Los heteroarilos ejemplares incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolizinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizinilo, cinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, nafridinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, tianftenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazoliilo, y similares, que puede tener uno o más sustituyentes. Los sustituyentes heteroarílicos incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltiloxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**heteroarileno**”, como se usa aquí, se refiere a un birradical derivado de un grupo heteroarilo, como se define aquí, mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los grupos heteroarileno pueden estar sustituidos o no sustituidos. Adicionalmente, los grupos heteroarileno se pueden incorporar como un grupo enlazador en un grupo alquieno, alquenieno, alquinieno, heteroalquieno, heteroalquenieno, o heteroalquinieno, como se definen aquí. Los sustituyentes del grupo heteroarileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos aquí, que dan como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tioxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, amino alifático, amino heteroalifático, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, oxi alifático, oxi heteroalifático, alquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, tioxi heteroalifático, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltiloxi, aciloxi, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

55 El término “**heteroarilamino**” se refiere a un “amino sustituido” de la fórmula $(-\text{NR}^h_2)$, en la que R^h es, independientemente, un hidrógeno o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto nitrógeno está unido directamente a la molécula progenitora.

60 El término “**heteroariloxi**” se refiere a un “hidroxilo sustituido” de la fórmula $(-\text{OR}^i)$, en la que R^i es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto oxígeno está unido directamente a la molécula progenitora.

El término “**heteroariltioxi**” se refiere a un “tiol sustituido” de la fórmula $(-\text{SR}^r)$, en la que R^r es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, como se define aquí, y el resto azufre está unido directamente a la molécula progenitora.

El término "hidroxi", o "**hidroxilo**", como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-OH). Un "hidroxilo sustituido" se refiere a un grupo de la fórmula (-OR^r), en la que R^r puede ser cualquier sustituyente que da como resultado un resto estable (por ejemplo, un grupo protector de hidroxilo adecuado; alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, nitro, alquilarilo, arilalquilo, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término "**imino**", como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (=NR^r), en la que R^r corresponde a hidrógeno o cualquier sustituyente como se describe aquí, que da como resultado la formación de un resto estable (por ejemplo, un grupo protector de amino adecuado; alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, amino, hidroxilo, alquilarilo, arilalquilo, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término "**isociano**", como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-NC).

El término "nitro", como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-NO₂).

El término "oxo", como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (=O).

Como se usa aquí, el término "resina" se refiere a una resina útil para síntesis en fase sólida. La síntesis en fase sólida es una técnica sintética bien conocida; véase generalmente, Atherton, E., Sheppard, R.C. Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press, Oxford, Inglaterra, 1989, y Stewart J.M., Young, J.D. Solid Phase Peptide Synthesis, 2^a edición, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984. Las resinas ejemplares que pueden ser empleadas por la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- (1) resinas alquenílicas (por ejemplo, resina REM, resina unida a polímero de vinilsulfona, resina de vinil-poliestireno);
- (2) resinas funcionalizadas con amina (por ejemplo, resina de amidina, N-(4-Benciloxibencil)hidroxilamina unida a polímero, (aminometil)poliestireno, (R)-(+)-a-metilbencilamina unida a polímero, resina de 2-Clorotritil Knorr, 2-N-Fmoc-Amino-dibenzociclohepta-1,4-dieno, resina unida a polímero, resina de 4-[4-(1-Fmoc-aminoethyl)-2-metoxi-5-nitrofenoxi]butiramidometil-poliestireno, 4-Benciloxibencilamina, unida a polímero, 4-Carboxibencenosulfonamida, unida a polímero, Bis(terc-butoxicarbonil)tiopseudourea, unida a polímero, Dimetilaminometil-poliestireno, ácido Fmoc-3-amino-3-(2-nitrofenil)propiónico, unido a polímero, poliestireno N-Metil aminometilado, resina PAL, resina de amida Sieber, N-(2-mercaptopropionyl)carbamato de terc-Butilo, unido a polímero, Trifenilclorometano-4-carboxamida unida a polímero);
- (3) resinas de benzhidrilamina (BHA) (por ejemplo, cloruro de 2-Clorobenzhidrilo, unido a polímero, HMPB-benzhidrilamina unida a polímero, 4-Metilbenzhidrol, unido a polímero, cloruro de benzhidrilo, unido a polímero, Benzhidrilamina unida a polímero);
- (4) resinas funcionalizadas con Br (por ejemplo, bromuro de 4-(Benciloxi)bencilo unido a polímero, 4-Bromopoliestireno, resina PPOA bromada, resina Wang bromada, Bromoacetal, unido a polímero, Bromopoliestireno, HypoGel® 200 Br, Poliestireno A-Br para síntesis de péptido, bromuro de selenio, unido a polímero, TentaGel HL-Br, TentaGel MB-Br, TentaGel S-Br, TentaGel S-Br);
- (5) Clorometilresinas (por ejemplo, 5-[4-(Clorometil)fenil]pentil]estireno, unido a polímero, cloruro de 4-(Benciloxi)bencilo unido a polímero, cloruro de 4-Metoxibenzhidrilo, unido a polímero);
- (6) resinas funcionalizadas con CHO (por ejemplo, (4-Formil-3-metoxifenoxyimeto)poliestireno, (4-Formil-3-metoxifenoxyimeto)poliestireno, 3-Benciloxibenzaldehído, unido a polímero, 4-Benciloxi-2,6-dimetoxibenzaldehído, unido a polímero, Formilpoliestireno, HypoGel® 200 CHO, resina de indol, Poliestireno A-CH(OEt)₂, TentaGel HL-CH (OEt)₂);
- (7) resinas funcionalizadas con Cl (por ejemplo, cloruro de Benzoilo unido a polímero, (Clorometil)poliestireno, resina de Merrifield);
- (8) resinas funcionalizadas con CO₂H (por ejemplo, Carboxietilpoliestireno, HypoGel® 200 COOH, Poliestireno AM-COOH, TentaGel HL-COOH, TentaGel MB-COOH, TentaGel S-COOH);
- (9) resinas Hypo-Gel (por ejemplo, HypoGel® 200 FMP, HypoGel® 200 PHB, HypoGel® 200 Trt-OH, HypoGel® 200 HMB);
- (10) resinas funcionalizadas con I (por ejemplo, 4-Yodofenol, unido a polímero, Yodopoliestireno); JandaJels™ (JandaJel-^â-Rink amida, JandaJel-NH₂, JandaJel-Cl, JandaJel-4-Mercaptovenol, JandaJel-OH, JandaJel-1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, JandaJel-1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido-[1,2-a]pirimidina, JandaJel-morfolina, JandaJel-polipiridina, JandaJel-Trifenilfosfina, JandaJel-Wang);

(11) resinas MBHA (resina de ácido 3[4'-(Hidroximetil)fenoxi]propiónico-4-metilbenzhidrilamina, ácido 4-(Hidroximetil)fenoxiacético unido a polímero a resina MBHA, HMBA-4-metilbenzhidrilamina unida a polímero, hidrocloruro de 4-Metilbenzhidrilamina unido a polímero Capacity (amina));

5 (12) resinas funcionalizadas con NH₂ ((Aminometil)poliestireno, (Aminometil)poliestireno, HypoGel® 200 NH₂, Poliestireno AM-NH₂, microesferas de Poliestireno 2-aminoetiladas, microesferas de Polistyrol 2-bromoetiladas, microesferas de Polistyrol 2-hidroxietiladas, TentaGel HL-NH₂, Tentagel M Br, Tentagel M NH₂, Tentagel M OH, TentaGel MB-NH₂, TentaGel S-NH₂, TentaGel S-NH₂);

10 (13) resinas funcionalizadas con OH (por ejemplo, ácido 4-Hidroximetilbenzoico, unido a polímero, resinas de Hidroximetilo, Resinas Wang funcionalizadas con OH);

15 (14) resinas de oxima (por ejemplo, oxima de 4-Clorobenzofenona unida a polímero, oxima de Benzofenona unida a polímero, oxima de 4-Metoxibenzofenona unida a polímero);

20 (15) resinas PEG (por ejemplo, etilenglicol unido a polímero);

25 (16) resinas de síntesis de péptidos Boc-/Bz (por ejemplo, resina Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM, resina Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-Pam, resina Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys[Boc-Lys(Boc)]-b-Ala-O-PAM, resina Boc-Lys(Fmoc)-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-Lys[Boc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-PAM, resina Boc-Lys(Boc)-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Lys[Boc-Lys(Boc)]-Cys(Acm)-b-Ala-O-PAM, resinas PAM precargadas);

30 (17) resinas de síntesis de péptidos Fmoc-/t-Bu (por ejemplo, resina Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-b-Ala-O-Wang, resina Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]-Lys{Fmoc-Lys(Fmoc)-Lys[Fmoc-Lys(Fmoc)]}-b-Ala-O-Wang, Resinas TentaGel® S Tritilo Precargadas, Resinas TentaGel® Precargadas, Resinas de Tritilo, Resinas Wang Precargadas, Resinas de Tritilo Precargadas con Amino Alcoholes);

35 (18) resinas funcionalizadas con tiol (por ejemplo, HypoGel® 200 S-Trt, Poliestireno AM-S-Tritilo, TentaGel HL-S-Tritilo, TentaGel MB-S-Tritilo, TentaGel S-S-Tritilo); y

40 (19) resinas Wang (por ejemplo, resina Fmoc-Ala-Wang, resina Fmoc-Arg(Pbf)-Wang, resina Fmoc-Arg(Pmc)-Wang, resina Fmoc-Asn (Trt)-Wang, resina Fmoc-Asp(OtBu)-Wang, resina Fmoc-Cys(Acm)-Wang, resina Fmoc-Cys(StBu)-Wang, resina Fmoc-Cys(Trt) Wang, resina Fmoc-Gln(Trt)-Wang, resina Fmoc-Glu(OtBu)-Wang, resina Fmoc-Gly-Wang, resina Fmoc-His (Trt)-Wang, resina Fmoc-Ile-Wang, resina Fmoc-Leu-Wang, resina Fmoc-Lys(Boc)-Wang, resina Fmoc-Met-Wang, resina Fmoc-D-Met-Wang, resina Fmoc-Phe-Wang, resina Fmoc-Pro-Wang, resina Fmoc-Ser(tBu)-Wang, resina Fmoc-Ser(Trt)-Wang, resina Fmoc-Tr(tBu)-Wang, resina Fmoc-Trp(Boc) Wang, resina Fmoc-Trp-Wang, resina Fmoc-Tyr (tBu)-Wang, resina Fmoc-Val-Wang).

45 El término “resto estable”, como se usa aquí, se refiere preferiblemente a un resto que posee estabilidad suficiente para permitir su fabricación, y que mantiene su integridad durante un período de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados aquí.

50 Un “grupo protector de amino adecuado”, como se usa aquí, es bien conocido en la técnica, e incluye los descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Fenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de t-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-chlorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfoniosopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de N'-p-toluenosulfonilaminocarbonilo, derivado de N'-fenilaminotiocarbonilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo,

carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isobornilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*-ditio**bencilo**xicarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmethionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoioximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiasuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4-tetrametildisilazaclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazacloclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazacloclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternarias, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmethylamina (Tr), *N*-(4-metoxifenil)difenilmetylamina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetenamina, *N*-ferrocenilmethylamina (Fcm), *N*-óxido de *N*-2-picolinamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenamina, *N*-bencilidenamina, *N*-*p*-metoxibencilidenamina, *N*-difenilmetenamina, *N*-(2-piridil)mesitilometilenamina, *N*-(*N',N'*-dimetilaminometil)amina, *N,N'*-isopropilidendiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenamina, *N*-salicilidenamina, *N*-5-clorosalicilidenamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetenamina, *N*-ciclohexilidenamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo o volframio)carbonil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-cinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmethylsulfenamida, 3-nitropiridinsulfenamida (Npys), *p*-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxy-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetyl)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluoromethylsulfonamida, y fenacilsulfonamida.

Un “**grupo protector de ácido carboxílico adecuado**”, o “ácido carboxílico protegido”, como se usan aquí, son bien conocidos en la técnica, e incluyen aquellos descritos con detalle en Greene (1999). Los ejemplos de ácidos carboxílicos protegidos adecuados adicionales incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos silil-, alquil-, alquenil-, aril-, y arilalquil-protectados. Los ejemplos de grupos sililo adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetsililo, *t*-butildifensililo, triisopropilsililo, y similares. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, *t*-butilo, tetrahidro-piran-2-ilo. Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen alilo. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo opcionalmente sustituido, bifenilo, o naftilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo opcionalmente sustituido (*por ejemplo*, *p*-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, *O*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo), y 2- y 4-picolilo.

Un “**grupo protector de hidroxilo adecuado**” como se usa aquí, es bien conocido en la técnica, e incluye aquellos descritos con detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*-butiltiometilo, (fenildimetsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxy)metilo (*p*-AOM), guayacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiopuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxtietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p*'-dinitrobenzohidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifensilmetilo, *p*-metoxifenildifensilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4,4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS),

5 dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenisililo, difenilmethylsililo (DPMS), *t*-butilmethoxifenilsililo (TBMPS), formiato, formiato de benzoílo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmethoxiacetato, fenoxyacetato, *p*-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, 9-fluorenilmethyl carbonato (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), 2-(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), 2-(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2-(trifenilfosfonio) etil carbonato (Peoc), alquil isobutil carbonato, alquil vinil carbonato, alquil alil carbonato, alquil *p*-nitrofenil carbonato, alquil bencil carbonato, alquil *p*-metoxibencilo carbonato, alquil 3,4-dimetoxibencilo carbonato, alquil *o*-nitrobencilo carbonato, alquil *p*-nitrobencilo carbonato, alquil S-bencilo tiocarbonato, 4-etoxy-1-naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxyacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxyacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxyacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenoato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, α -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato, y tosilato (Ts). Para proteger 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metilen acetal, etiliden acetal, 1-*t*-butiletiliden cetal, 1-feniletiliden cetal, (4-metoxifenil)etiliden acetal, 2,2,2-tricloroetiliden acetal, acetónido, ciclopentiliden cetal, ciclohexiliden cetal, cicloheptiliden cetal, benciliden acetal, *p*-metoxibenciliden acetal, 2,4-dimetoxibenciliden cetal, 3,4-dimetoxibenciliden acetal, 2-nitrobenciliden acetal, metoximeten acetal, etoximetilen acetal, dimetoximetilen orto éster, 1-metoxietiliden orto éster, 1-etoxyetilidin orto éster, 1,2-dimetoxietiliden orto éster, α -metoxibenciliden orto éster, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N*-dimetilamino)bencilideno, 2-oxaciclopentiliden orto éster, grupo di-*t*-butilsileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidisiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cílicos, boronatos cílicos, etilboronato, y fenilboronato.

25 10 Un “**grupo protector de tiol adecuado**”, como se usa aquí, es bien conocido en la técnica, e incluye aquellos descritos con detalle en Protecting groups in organic synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999. Los ejemplos de grupos tiol adecuadamente protegidos incluyen además, pero no se limitan a, tioésteres, carbonatos, sulfonatos alil tioéteres, tioéteres, sili tioéteres, alquil tioéteres, arilalquil tioéteres, y alquioxalquil tioéteres. Los ejemplos de grupos éster adecuados incluyen formiato, acetatos, propionatos, pentanoatos, crotonatos, y benzoatos. Los ejemplos específicos de grupos éster adecuados incluyen formiato, formiato de benzoílo, cloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmethoxiacetato, *p*-clorofenoxyacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato (trimetilacetato), crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-bencilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato. Los ejemplos de carbonatos adecuados incluyen carbonato de 9-fluorenilmilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, vinilo, alilo, y *p*-nitrobencilo. Los ejemplos de grupos sililo adecuados incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, triisopropilsilil éter, y otros trialquilsilil éteres. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, tritilo, *t*-butilo, y éter de alilo, o sus derivados. Los ejemplos de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, *p*-metoxibencilo (MPM), 3,4-dimetoxibencilo, O-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, éteres de 2- y 4-picolilo.

30 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 El término “**tió**”, o “**tiol**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (-SH). Un “**tiol sustituido**” se refiere a un grupo de la fórmula (-SR'), en la que R' puede ser cualquier sustituyente que da como resultado la formación de un resto estable (*por ejemplo*, un grupo protector de tiol adecuado; alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, ciano, nitro, alquilarilo, arilalquilo, y similares, cada uno de los cuales puede estar sustituido adicionalmente o no).

El término “**tioxo**”, como se usa aquí, se refiere a un grupo de la fórmula (=S).

Como se usa aquí, una “**forma farmacéuticamente aceptable del mismo**” incluye cualquiera de sales, profármacos, tautómeros, isómeros, y/o polimorfos farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la presente invención, como se define más abajo y aquí.

Como se usa aquí, la expresión “**sal farmacéuticamente aceptable**” se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares exageradas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canfosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroxoduro, 2-hidroxi-

etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalino-térreos, de amonio y N⁺(alquilo de C₁₋₄)₄. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino-térreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato y arilsulfonato.

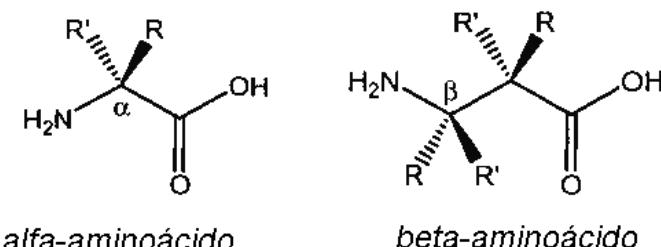
Como se usa aquí, el término “profármaco” se refiere a un derivado de un compuesto progenitor que requiere transformación en el cuerpo a fin de liberar el compuesto progenitor. En ciertos casos, un profármaco tiene propiedades físicas y/o de suministro mejoradas con respecto al compuesto progenitor. Los profármacos se diseñan típicamente para potenciar las propiedades farmacéuticas y/o farmacocinéticas asociadas con el compuesto progenitor. La ventaja de un profármaco puede residir en sus propiedades físicas, tales como mayor solubilidad en agua para la administración parenteral a pH fisiológico en comparación con el compuesto progenitor, o potencia la absorción desde el tubo digestivo, o puede potenciar la estabilidad del fármaco durante el almacenamiento a largo plazo. En años recientes, se han explotado diversos tipos de derivados biorreversibles para la utilización a la hora de diseñar profármacos. El uso de ésteres como un tipo de profármaco para compuestos que contienen una funcionalidad carboxilo o hidroxilo es conocido en la técnica, como se describe, por ejemplo, en “The Organic Chemistry of Drug Design y Drug Interaction” Richard Silverman, publicado por Academic Press (1992).

Como se usa aquí, el término “tautómero” incluye dos o compuestos interconvertibles que resultan de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio de valencia (por ejemplo, un enlace sencillo a un enlace doble, un enlace triple a un enlace doble, o viceversa). La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente, y el pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) pueden estar catalizadas por ácido o por base. Las tautomerizaciones ejemplares incluyen tautomerizaciones de ceto a enol; amida a imida; lactama a lactima; enamina a imina; y enamina a enamina (diferente).

Como se usa aquí, el término “isómeros” incluye cualesquiera y todos los isómeros geométricos y estereoisómeros. Por ejemplo, “isómeros” incluye isómeros cis y trans, isómeros E y Z, enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas racémicas de los mismos, como caen dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un isómero/enantiómero se puede proporcionar, en algunos casos, sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también se puede denominar como “ópticamente enriquecido”. “Ópticamente enriquecido”, como se usa aquí, significa que el compuesto está formado de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertos casos, el compuesto de la presente invención está formado por al menos alrededor de 90% en peso de un enantiómero preferido. En otros casos, el compuesto está formado por al menos alrededor de 95%, 98%, o 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía de líquidos de alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o se pueden preparar mediante síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eiel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eiel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

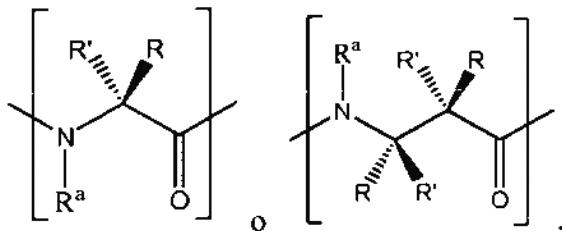
Como se usa aquí, “polimorfo” se refiere a un compuesto cristalino de la invención que existe en más de una forma/estructura cristalina. Cuando existe polimorfismo como resultado de la diferencia en el empaquetamiento cristalino, se denomina polimorfismo de empaquetamiento. El polimorfismo también puede resultar de la existencia de diferentes confórmeros de la misma molécula en polimorfismo conformacional. En pseudopolimorfismo, los diferentes tipos cristalinos son el resultado de la hidratación o solvatación.

El término “aminoácido” se refiere a una molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Los aminoácidos incluyen alfa-aminoácidos y beta-aminoácidos, cuyas estructuras se representan a continuación. En ciertos casos, un aminoácido es un alfa aminoácido.



Los aminoácidos adecuados incluyen, sin limitación, alfa-aminoácidos naturales tales como los isómeros D y L de los 20 alfa-aminoácidos de origen natural habituales encontrados en péptidos (*por ejemplo*, A, R, N, C, D, Q, E, G, H, I, L, K, M, F, P, S, T, W, Y, V, como se proporcionan en la Tabla 1 representada más abajo), alfa-aminoácidos no naturales (como se representan en las Tablas 2 y 3 más abajo), beta-aminoácidos naturales (por ejemplo, beta-alanina), y beta-aminoácidos no naturales.

Los aminoácidos usados en la construcción de péptidos de la presente invención se pueden preparar mediante síntesis orgánica, o se pueden obtener mediante otras vías, tales como, por ejemplo, degradación de o aislamiento a partir de una fuente natural. En ciertos casos de la presente invención, la fórmula $-\text{X}_{\text{AA}}-$ corresponde a los aminoácidos naturales y/o no naturales que tienen las siguientes fórmulas:



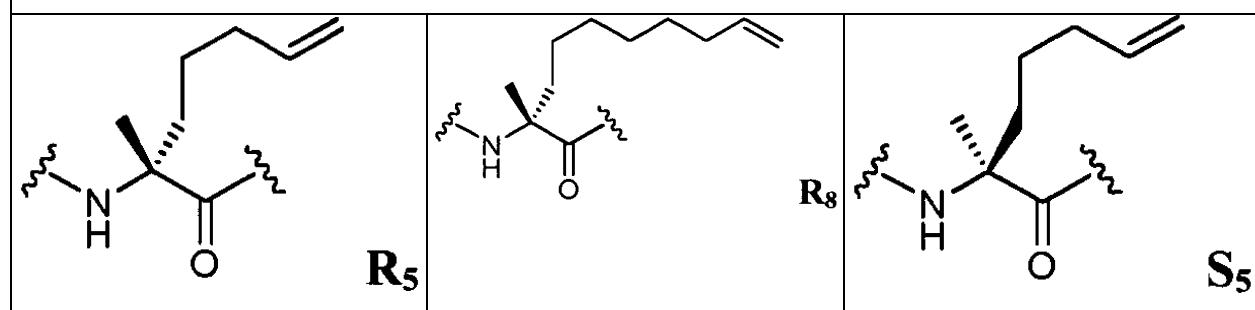
en las que R y R' corresponden a una cadena lateral de aminoácido adecuada, como se define más abajo y aquí, y R^a es como se define más abajo y aquí.

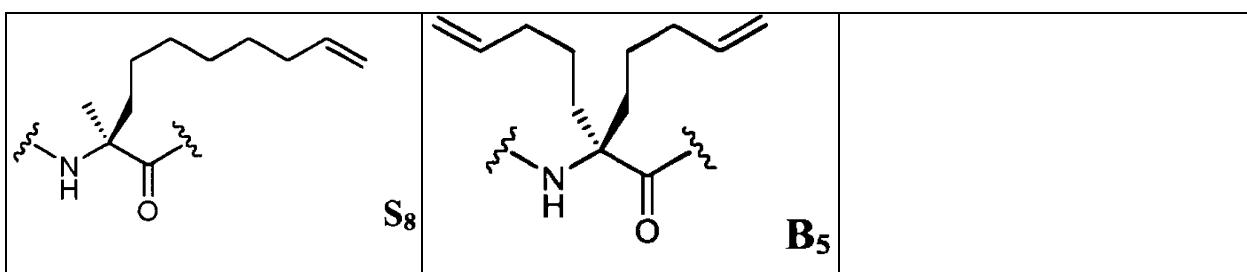
Tabla 1.	Cadenas laterales de aminoácidos adecuadas	
Alfa-aminoácidos naturales ejemplares	R	R'
L-Alanina (A)	-CH ₃	-H
L-Arginina (R)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂	-H
L-Asparagina (N)	-CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
Ácido L-aspártico (D)	-CH ₂ CO ₂ H	-H
L-Cisteína (C)	-CH ₂ SH	-H
Ácido L-glutámico (E)	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-H
L-Glutamina (Q)	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂	-H
Glicina (G)	-H	-H
L-Histidina (H)	-CH ₂ -2-(1H-imidazol)	-H
L-Isoleucina (I)	-sec-butilo	-H
L-Leucina (L)	-iso-butilo	-H
L-Lisina (K)	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	-H
L-Metionina (M)	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-H
L-Fenilalanina (F)	-CH ₂ Ph	-H
L-Prolina (P)	-2-(pirrolidina)	-H
L-Serina (S)	-CH ₂ OH	-H
L-Treonina (T)	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)	-H
L-Triptófano (W)	-CH ₂ -3-(1H-indol)	-H
L-Tirosina (Y)	-CH ₂ -(p-hidroxifenil)	-H
L-Valina (V)	-isopropilo	-H

Tabla 2.	Cadenas laterales de aminoácidos adecuadas	
Alfa-aminoácidos no naturales ejemplares	R	R'
D-Alanina	-H	-CH ₃
D-Arginina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
D-Asparagina	-H	-CH ₂ C(=O)NH ₂
Ácido D-aspártico	-H	-CH ₂ CO ₂ H
D-Cisteína	-H	-CH ₂ SH
Ácido D-glutámico	-H	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
D-Glutamina	-H	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
D-Histidina	-H	-CH ₂ -2-(1H-imidazol)
D-Isoleucina	-H	-sec-butilo
D-Leucina	-H	-iso-butilo
D-Lisina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
D-Metionina	-H	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃
D-Fenilalanina	-H	-CH ₂ Ph
D-Prolina	-H	-2-(pirrolidina)
D-Serina	-H	-CH ₂ OH
D-Treonina	-H	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
D-Triptófano	-H	-CH ₂ -3-(1H-indol)
D-Tirosina	-H	-CH ₂ -(p-hidroxifenilo)
D-Valina	-H	-isopropilo
Di-vinilo	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂
Alfa-aminoácidos no naturales ejemplares	R y R' son iguales a:	
α -metil-Alanina (Aib)	-CH ₃	-CH ₃
α -metil-Arginina	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -NHC(=NH)NH ₂
α -metil-Asparagina	-CH ₃	-CH ₂ C(=O)NH ₂
Ácido α -metil-aspártico	-CH ₃	-CH ₂ CO ₂ H
α -metil-Cisteína	-CH ₃	-CH ₂ SH
Ácido α -metil-glutámico	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H
α -metil-Glutamina	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ C(=O)NH ₂
α -metil-Histidina	-CH ₃	-CH ₂ -2-(1H-imidazol)
α -metil-Isoleucina	-CH ₃	-sec-butilo
α -metil-Leucina	-CH ₃	-iso-butilo
α -metil-Lisina	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
α -metil-Metionina	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃

Tabla 2.	Cadenas laterales de aminoácidos adecuadas	
Alfa-aminoácidos no naturales ejemplares	R	R'
α -metil-Fenilalanina	-CH ₃	-CH ₂ Ph
α -metil-Prolina	-CH ₃	-2-(pirrolidina)
α -metil-Serina	-CH ₃	-CH ₂ OH
α -metil-Treonina	-CH ₃	-CH ₂ CH(OH)(CH ₃)
α -metil-Triptófano	-CH ₃	-CH ₂ -3-(1H-indol)
α -metil-Tirosina	-CH ₃	-CH ₂ -(p-hidroxifenilo)
α -metil-Valina	-CH ₃	isopropilo
Di-vinilo	-CH=CH ₂	-CH=CH ₂
Norleucina	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

Tabla 3.	Cadenas laterales de aminoácidos adecuadas
Alfa-aminoácidos no naturales ejemplares	R y R' son iguales al hidrógeno o -CH ₃ , y:
Alfa-aminoácidos y bis-aminoácidos terminalmente insaturados (por ejemplo, cisteína modificada, lisina modificada, triptófano modificado, serina modificada, treonina modificada, prolina modificada, histidina modificada, alanina modificada, y similares).	$-(CH_2)_g-S-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-S-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(CH_2)_g-(C=O)-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-NH-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-(C_6H_5)-p-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH(CH_3)-O-(CH_2)_gCH=CH_2,$ $-CH_2CH(-O-CH=CH_2)(CH_3),$ -histidina- $N((CH_2)_gCH=CH_2),$ -triptófano- $N((CH_2)_gCH=CH_2),$ y $-(CH_2)_{g+1}(CH=CH_2),$ en las que: cada caso de g es, independientemente, 0 a 10.





Hay muchos aminoácidos no naturales conocidos, cualquiera de los cuales se puede incluir en los péptidos de la presente invención. Véase, por ejemplo, S. Hunt, *The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, editado por G. -C. Barrett, Chapman and Hall, 1985. Algunos ejemplos de aminoácidos no naturales son 4-hidroxiprolina, desmosina, ácido gamma-aminobutírico, beta-cianoalanina, norvalina, 4-(E)-butenil-4(R)-metil-N-metil-L-treonina, N-metil-L-leucina, ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, ácido 1-amino-2-fenilciclopropanocarboxílico, ácido 1-amino-ciclobutanocarboxílico, ácido 4-amino-ciclopentenocarboxílico, ácido 3-amino-ciclohexanocarboxílico, ácido 4-piperidilacético, ácido 4-amino-1-metilpirrol-2-carboxílico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido 2-aminoheptanodioico, ácido 4-(aminometil)benzoico, ácido 4-aminobenzoico, fenilalaninas sustituidas en *ortho*, *meta* y *para* (por ejemplo, sustituidas con -C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -halo; -NO₂; CH₃), fenilalaninas disustituidas, tirosinas sustituidas (por ejemplo, sustituidas adicionalmente con -C(=O)C₆H₅; -CF₃; -CN; -halo; -NO₂; CH₃), y estatina. Adicionalmente, los aminoácidos adecuados para uso en la presente invención se pueden derivatizar para incluir restos de aminoácidos que están hidroxilados, fosforilados, sulfonados, acilados, y glicosilados, por nombrar unos pocos

La expresión “cadena lateral de aminoácido” se refiere a un grupo unido a un carbono alfa o beta de un aminoácido. Una “cadena lateral de aminoácido adecuada” incluye, pero no se limita a, cualquiera de las cadenas laterales de aminoácidos adecuadas como se definen anteriormente, y como se proporcionan en las Tablas 1 a 3.

Por ejemplo, las cadenas laterales de aminoácidos adecuadas incluyen metilo (como la cadena lateral de un alfa-aminoácido para alanina es metilo), 4-hidroxifenilmethyl (como la cadena lateral de un alfa-aminoácido para tirosina es 4-hidroxifenilmethyl) y tiometilo (como la cadena lateral de un alfa-aminoácido para cisteína es tiometilo), etc. Una “cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada” se refiere a una cadena lateral de aminoácido que posee un resto insaturado terminal, tal como un doble enlace (por ejemplo, olefínico) o un triple enlace (por ejemplo, acetilénico), sustituido o no sustituido, que participa en la reacción de reticulación con otros restos insaturados terminales en la cadena polipeptídica. En ciertos casos, una “cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada” es una cadena lateral de aminoácido olefínica terminal. En ciertos casos, una “cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada” es una cadena lateral de aminoácido acetilénica terminal. Entre otros casos, el resto terminal de una “cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada” no está sustituido adicionalmente. Las cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas incluyen, pero no se limitan a, cadenas laterales como se representan en la Tabla 3.

Un “péptido” o “polipéptido” comprende un polímero de restos de aminoácidos enlazados juntos mediante enlaces peptídicos (amídicos). El término o términos, como se usan aquí, se refieren a proteínas, polipéptidos, y péptidos de cualquier tamaño, estructura o función. Típicamente, un péptido o polipéptido tendrá una longitud de al menos tres aminoácidos. Un péptido o polipéptido se puede referir a una proteína individual o a una colección de proteínas. Las proteínas de la invención contienen preferiblemente sólo aminoácidos naturales, aunque se pueden emplear como alternativa aminoácidos no naturales (es decir, compuestos que no aparecen en la naturaleza pero que se pueden incorporar en una cadena polipeptídica) y/o análogos de aminoácidos como son conocidos en la técnica. También, uno o más de los aminoácidos en un péptido o polipéptido se pueden modificar, por ejemplo, mediante la adición de una entidad química tal como un grupo hidrato de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo ácido graso, un enlazador para conjugación, funcionalización, u otra modificación, etc. Un péptido o polipéptido también puede ser una única molécula, o puede ser un complejo multimolecular, tal como una proteína. Un péptido o polipéptido puede ser sólo un fragmento de una proteína o péptido de origen natural. Un péptido o polipéptido puede ser de origen natural, recombinante, o sintético, o cualquier combinación de los mismos. Como se usa aquí “dipéptido” se refiere a dos aminoácidos enlazados covalentemente.

Las siguientes definiciones son términos más generales usados a lo largo de la presente solicitud:

El término “sujeto”, como se usa aquí, se refiere cualquier animal. En ciertos casos, el sujeto es un mamífero. En ciertos casos, el término “sujeto”, como se usa aquí, se refiere a un ser humano (*por ejemplo*, un hombre, una mujer, o un niño).

Los términos “administrar”, “administrando” o “administración”, como se usan aquí se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar o inhalar el polipéptido o compuesto de la invención.

Los términos “tratar” o “tratando”, como se usan aquí, se refieren a aliviar, inhibir, mejorar y/o mitigar parcial o completamente la enfermedad o afección que sufre el sujeto.

Las expresiones “cantidad eficaz” y “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan aquí, se refieren a la cantidad o concentración de un agente biológicamente activo conjugado a un polipéptido de la invención de esta invención reivindicada, o a una cantidad o concentración de un polipéptido de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para tratar al menos parcialmente una afección que sufre el sujeto.

Como se usa aquí, cuando dos entidades están “conjugadas” entre sí, están enlazadas mediante una interacción covalente o no covalente, directa o indirecta. En ciertos casos, la asociación es covalente. En otros casos, la asociación no es covalente. Las interacciones no covalentes incluyen enlace de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones hidrófobas, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, etc. Una interacción covalente indirecta es cuando dos entidades están conectadas covalentemente, opcionalmente a través de un grupo enlazador.

Como se usa aquí, un “agente biológicamente activo” o “agente terapéuticamente activo” se refiere a cualquier sustancia usada como medicina para el tratamiento, prevención, retraso, reducción o mejora de una enfermedad, afección o trastorno, y se refiere a una sustancia que es útil para terapia, incluyendo el tratamiento profiláctico y terapéutico. Un agente biológicamente activo también incluye un compuesto que incrementa el efecto o eficacia de otro compuesto, por ejemplo potenciando la potencia o reduciendo los efectos adversos del otro compuesto.

En ciertos casos, un agente biológicamente activo es un agente contra el cáncer, antibiótico, agente antiviral, agente anti-VIH, agente antiparasitario, agente antiprotozoario, anestésico, anticoagulante, inhibidor de una enzima, agente esteroideo, agente antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo, antihistamina, agente inmunosupresor, agente antineoplásico, antígeno, vacuna, anticuerpo, descongestionante, sedante, opioide, analgésico, antipirético, agente anticonceptivo, hormona, prostaglandina, agente progestágeno, agente contra el glaucoma, agente oftálmico, anticolinérgico, analgésico, antidepresivo, antipsicótico, neurotoxina, hipnótico, tranquilizante, anticonvulsionante, relajante muscular, agente antiparkinsoniano, antiespasmódico, contractor muscular, bloqueante de canales, agente miótico, agente antisecretor, agente antitrombótico, anticoagulante, anticolinérgico, agente bloqueante β -adrenérgico, diurético, agente activo cardiovascular, agente vasoactivo, agente vasodilatador, agente antihipertensivo, agente angiogénico, moduladores de interacciones de célula-matríz extracelular (por ejemplo, inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadhesión), o inhibidores/intercaladores de ADN, ARN, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-receptor, etc.

Los agentes biológicamente activos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, moléculas orgánicas pequeñas tales como compuestos farmacéuticos, péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, pequeñas moléculas enlazadas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas, y células. En ciertos casos, el agente biológicamente activo es una célula. Las células ejemplares incluyen células del sistema inmunitario (por ejemplo, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos), células del tejido conjuntivo (por ejemplo, glóbulos rojos, eritrocitos, leucocitos, megacariocitos, fibroblastos, osteoclastos), células madre (por ejemplo, células madre embrionarias, células madre adultas), osteocitos, glicocitos, células pancreáticas, células renales, neuronas, células de la piel, hepatocitos, células musculares, adipocitos, células de Schwann, células de Langerhans, así como (micro)tejidos tales como los islotes de Langerhans.

En ciertos casos, el agente biológico activo es una molécula orgánica pequeña. En ciertos casos, una molécula orgánica pequeña es no peptídica. En ciertos casos, una molécula orgánica pequeña es no oligomérica. En ciertos casos, una molécula orgánica pequeña es un producto natural o un compuesto semejante a un producto natural que tiene una estructura parcial (por ejemplo, una subestructura) basada en la estructura completa de un producto natural. Los productos naturales ejemplares incluyen esteroides, penicilinas, prostaglandinas, venenos, toxinas, morfina, paclitaxel (Taxol), morfina, cocaína, digitalina, quinina, tubocurarina, nicotina, muscarina, artemisinina, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, rifamicinas, cloranfenicol, aspericina, lovastatina, ciclosporina, curacina A, eleuterobina, discodermolida, briostatinas, dolostatinas, cefalostatinas, péptidos antibióticos, epibatidina, α -bungarotoxina, tetrodotoxina, teprotida, y neurotoxinas de *Clostridium botulinum*. En ciertos casos, una molécula orgánica pequeña es un fármaco aprobado por la Food and Drugs Administration según se proporciona en el Code of Federal Regulations (CFR).

Como se usa aquí, una “etiqueta” se refiere a un resto que tiene al menos un elemento, isótopo o grupo funcional incorporado en el resto, que permite la detección del polipéptido de la invención al que está unida la etiqueta. Las etiquetas se pueden unir directamente (es decir, vía un enlace) o se pueden unir vía un enlazador (por ejemplo, tal como, por ejemplo, alquilenos un cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquilenos cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido, o cualquiera de sus

combinaciones, que pueden constituir un enlazador). Se apreciará que la etiqueta puede estar unida al polipéptido de la invención en cualquier posición que no interfiera con la actividad biológica o característica del polipéptido de la invención que se esté detectando.

En general, una etiqueta puede caer en una cualquiera (o más) de cinco clases: a) una etiqueta que contiene restos isotópicos, que pueden ser isótopos radioactivos o pesados, incluyendo, pero sin limitarse a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{67}Ga , ^{99m}Tc ($\text{Tc}-99m$), ^{111}In , ^{123}I , ^{125}I , ^{169}Yb , y ^{186}Re ; b) una etiqueta que contiene un resto inmunitario, que puede ser anticuerpos o antígenos, que puede estar unido a enzimas (por ejemplo, tal como peroxidasa de rábano picante); c) una etiqueta que es un resto coloreado, luminiscente, fosforescente, o fluorescente (por ejemplo, tal como la etiqueta fluorescente FITC); d) una etiqueta que tiene uno o más restos de fotoafinidad; y e) una etiqueta que tiene un resto ligando con una o más parejas de unión conocidas (tales como biotina-estreptavidina, FK506-FKBP, etc.). Cualquiera de estos tipos de etiquetas como se describen anteriormente también se pueden denominar como "agentes de diagnóstico" como se define aquí.

En ciertos casos, tal como en la identificación de una diana biológica, la etiqueta comprende un isótopo radioactivo, preferiblemente un isótopo que emite partículas detectables, tales como partículas β . En ciertos casos, la etiqueta comprende uno o más restos de fotoafinidad para la elucidación directa de interacciones intermoleculares en sistemas biológicos. Se puede emplear una variedad de fotóforos conocidos, basándose la mayoría en la fotoconversión de diazocompuestos, azidas, o diazirinas a nitrenos o carbonos (véase, Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Ámsterdam). En ciertos casos de la invención, las etiquetas de fotoafinidad empleadas son o-, m- y p-azidobenzoilos, sustituidos con uno o más restos de halógeno, incluyendo, pero sin limitarse a ácido 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico.

En ciertos casos, la etiqueta comprende uno o más restos fluorescentes. En ciertos casos, la etiqueta es la etiqueta fluorescente FITC. En ciertos casos, la etiqueta comprende un resto de ligando con una o más parejas de unión conocidas. En ciertos casos, la etiqueta comprende el resto de ligando biotina.

Como se usa aquí, un "**agente de diagnóstico**" se refiere a agentes formadores de imágenes. Los agentes formadores de imágenes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, los usados en tomografía de emisión positrónica (PET), tomografía asistida por ordenador (CAT), tomografía computerizada de emisión de un solo fotón, rayos X, fluoroscopia, y formación de imágenes mediante resonancia magnética (MRI); anti-eméticos; y agentes de contraste. Los agentes de diagnóstico ejemplares incluyen, pero no se limitan a, restos fluorescentes, restos luminescentes, restos magnéticos; quelatos de gadolinio (por ejemplo, quelatos de gadolinio con DTPA, DTPA-BMA, DOTA y HPDO3A), quelatos de hierro, quelatos de magnesio, quelatos de manganeso, quelatos de cobre, quelatos de cromo, materiales a base de yodo útiles para formación de imágenes mediante CAT y rayos X, y radionúclidos. Los radionúclidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ^{123}I , ^{125}I , ^{130}I , ^{131}I , ^{133}I , ^{135}I , ^{47}Sc , ^{72}As , ^{72}Se , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{97}Ru , ^{100}Pd , ^{101}mRh , ^{119}Sb , ^{128}Ba , ^{197}Hg , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{67}Cu , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{99m}Tc , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{32}P , ^{33}P , y ^{18}F . Los restos fluorescentes y luminescentes incluyen, pero no se limitan a, una variedad de diferentes moléculas pequeñas orgánicas o inorgánicas denominadas habitualmente como "colorantes", "etiquetas", o "indicadores". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína, rodamina, colorantes de acridina, colorantes Alexa, colorantes de cianina, etc. Los restos fluorescentes y luminescentes pueden incluir una variedad de proteínas de origen natural y sus derivados, por ejemplo, variantes manipuladas genéticamente mediante ingeniería. Por ejemplo, las proteínas fluorescentes incluyen proteína fluorescente verde (GFP), GFP potenciada, proteínas fluorescentes rojas, azules, amarillas, ciano, y zafiro, proteína fluorescente de coral de arrecife, etc. Las proteínas luminiscentes incluyen luciferasa, aequorina y sus derivados. En la técnica se conocen numerosos colorantes y proteínas fluorescentes y luminescentes (véase, por ejemplo, la Publicación de Patente U.S. 2004/0067503; Valeur, B., "Molecular Fluorescence: Principles and Applications", John Wiley and Sons, 2002; y Handbook of Fluorescent Probes and Research Products, Molecular Probes, 9^a edición, 2002).

45 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Síntesis de péptidos α -helicoidales cosidos mediante metátesis olefínica de cierre del anillo en tandem. (A) Estructura esquemática de un péptido tetraolefínico α -helicoidal diseñado para sufrir RCM en tandem. Son posibles tres caminos de RCM en tandem regiosoméricos (**a+b**, **c+d**, y **e+f**); estos producirían los productos 2, 3 y 4 de rendimiento, respectivamente. (B) Estructura esquemática del único producto, el péptido cosido **4**. La configuración estereoquímica del carbono espiro (punto rojo) y la olefina N-terminal se estableció mediante formación de modelos; la de la olefina C-terminal no se estableció de forma inequívoca, pero se espera que sea *trans*. (C) Estructura esquemática del producto de una reacción de reticulación *i+4+4*, el péptido cosido **8**. La configuración estereoquímica del carbono espiro (punto rojo) y las olefinas se estableció mediante formación de modelos. (D) Aminoácidos que poseen olefinas usados en este estudio. (A-D) Los grupos en azul miran hacia delante en estas vistas; los rojos hacia atrás.

Figuras 2A-2C. Espectros de dicroísmo celular dependientes de la temperatura de (A) 5, y (B) 4. Recuadro: curvas de fusión térmica y T_m . (C) Comparación de las velocidades de digestión con tripsina de 4 frente a 5.

Figuras 3A-3C. Espectros de dicroísmo circular dependientes de la temperatura de (A) péptido 9 (97 μM), (B) 6 (98 μM), (C) 8 (94 μM).

Figura 4. Curvas de fusión térmica y T_m .

Figura 5. Cromatograma de HPLC del péptido purificado **9**. 10-64% de B durante 0-12 min.; 64-10% de B durante 1215 min.; 10% de B durante 15-18 min. en una columna de fase inversa Agilent C₁₈ (3,5 x 150 mm); A: 0,1% de TFA en H₂O, B: acetonitrilo; caudal: 0,5 ml/min.

5 Figura 6. Cromatograma de HPLC del péptido purificado **4**. 50-85% de B durante 0-14 min.; 85-50% durante 14-18 min. en una columna de fase inversa Agilent C₁₈ (3,5 x 150 mm); A: 0,1% de TFA en H₂O, B: acetonitrilo; caudal: 0,5 ml/min.

10 Figura 7. Cromatograma de HPLC del péptido purificado **6**. 10-100% de B durante 0-20 min.; 100% de B durante 20-25 min.; 100-10% de B durante 25-30 min.; 10% de B durante 30-35 min. en una columna de fase inversa Agilent C₁₈ (3,5 x 150 mm); A: 0,1% de THF A en H₂O, B: acetonitrilo; caudal: 0,5 ml/min.

Figura 8. Cromatograma de HPLC del péptido purificado **5**. 10-100% de B durante 0-20 min.; 100% de B durante 20-25 min.; 100-10% de B durante 25-30 min.; 10% de B durante 30-35 min. en una columna de fase inversa Agilent C₁₈ (3,5 x 150 mm); A: 0,1% de THF A en H₂O, B: acetonitrilo; caudal: 0,5 ml/min.

15 Figura 9. Cromatograma de HPLC del péptido purificado **8**. 50-85% de B durante 0-14 min.; 85-50% durante 14-18 min. en una columna de fase inversa Agilent C₁₈ (3,5 x 150 mm); A: 0,1% de THF A en H₂O, B: acetonitrilo; caudal: 0,5 ml/min.

Figura 10. Estructuras esquemáticas de los péptidos **3**, **4**, **8**, y **16**.

20 Figura 11. Representación gráfica del péptido mínimo global **4** (**A** y **B**) y del péptido **3** (**C** y **D**). Los términos N caen en los extremos inferiores de los péptidos. Las vistas **B** y **D** representan rotaciones ~90° de **A** y **C**, respectivamente. Los carbonos alfa unidos a la grapa se representan como esferas, mientras que el resto olefínico está coloreado de rojo.

25 Figura 12. Representación gráfica del péptido mínimo global **8** (**A** y **B**) y péptido **16** (**C** y **D**) de los péptidos cosidos. Los términos N caen en los extremos inferiores de los péptidos. Las vistas **B** y **D** representan rotaciones ~90° de **A** y **C**, respectivamente. Los carbonos α unidos a la grapa se representan como esferas, mientras que el resto olefínico está coloreado de rojo.

Figura 13. Cosido triple vía metátesis de cierre de anillo en tandem del péptido basado en polialanina (S5-Ala-Ala-Ala-B5-Ala-Ala-Ala-**B5**-Ala-Ala-Ala-S5) en resina.

Figura 14. Cromatograma de HPLC a 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 165 minutos de la metátesis de cierre de anillo del péptido basado en polialanina usando catalizador de Grubbs al 30%.

30 Figura 15. Un péptido modelo que posee **B₅** en i y i+4 (péptido **25**) no produce el compuesto doblemente cosido 27, y proporcionó sólo el producto **26** individualmente grapado. Además, un péptido modelo que contiene **R₅** en i y **S₅** en la posición i+4 (péptido 28) no sufrió RCM. Los resultados de este estudio modelo indicaron que el péptido 24 de la Figura 13 es la estructura más probable para el producto triplemente cosido. Este resultado sugiere que también se pueden introducir cuatro o más reticulaciones al sistema peptídico mediante diseño racional.

35 Figura 16. La hélice alfa del dominio BID BH3 (SAHBA), como se da a conocer en Walenski et al. Science (2004) 305: 1466, se estableció mediante grapado, como se da a conocer aquí, y se sometió al ensayo de liberación de citocromo C, como se da a conocer allí. Uno de los productos de RCM en tandem, péptido **34**, que es más corto que SAHBA en 8 restos, mostró una potencia similar en el efecto liberador de citocromo C, probablemente vía un camino BAX/BAK proapoptótico. El péptido **34** mostró una menor afinidad de unión por la proteína antiapoptótica BCL-XL, sugiriendo que este péptido puede tener una mayor especificidad por la proteína BAX que la que tiene SAHBA.

40 Figura 17. Representación de la síntesis de alfa-metil-alfa-aminoácidos terminalmente insaturados como se describe por la Publicación de Solicitud de Patente U.S. nº 2005/0250680.

Figura 18. Representación de la síntesis de alfa-metil-alfa-aminoácidos terminalmente insaturados como se describe por la Publicación de Solicitud de Patente U.S. nº 2006/0008848.

45 Figura 19. Mecanismo de reacción ejemplar para la reacción de metátesis de cierre del anillo (RCM) usando un catalizador de rutenio (Grubbs).

Figura 20. Captación de péptidos cosidos por células Jurkat en un ensayo de inmunofluorescencia cuantitativo. Los péptidos cosidos ("múltiplemente grapados") muestran una permeabilidad celular compatible en comparación con sus análogos "grapados" individualmente.

50 Figuras 21A-21D. Estabilidades de péptidos frente a hidrocloruro de guanidina. El péptido cosido **4** presenta un nivel elevado de estabilidad frente al agente desnaturizante ya que permanece completamente helicoidal incluso a concentraciones extremadamente elevadas de sal de guanidina.

Figuras 22A-22B. Estabilidades de péptidos frente a proteasas. El péptido cosido **4** muestra un nivel de estabilidad mayor frente a tanto tripsina (A) como quimotripsina (B) que el péptido grapado **5**.

Figuras 23A-23F. Espectros de dicroísmo circular de péptidos cosidos con diversas constituciones. El péptido triplemente cosido **Id** muestra un nivel elevado de estabilidad térmica.

5 Figuras 24A-24C. Permeabilidades celulares de péptidos etiquetados con FITC analizados mediante FACS a 37°C.

Figuras 25A-25C. Penetración celular de péptidos dependiente de la temperatura. El péptido cosido **IIe** se ve menos afectado por la temperatura baja en comparación con el péptido grapado **IId**.

Descripción detallada de ciertos casos de la invención

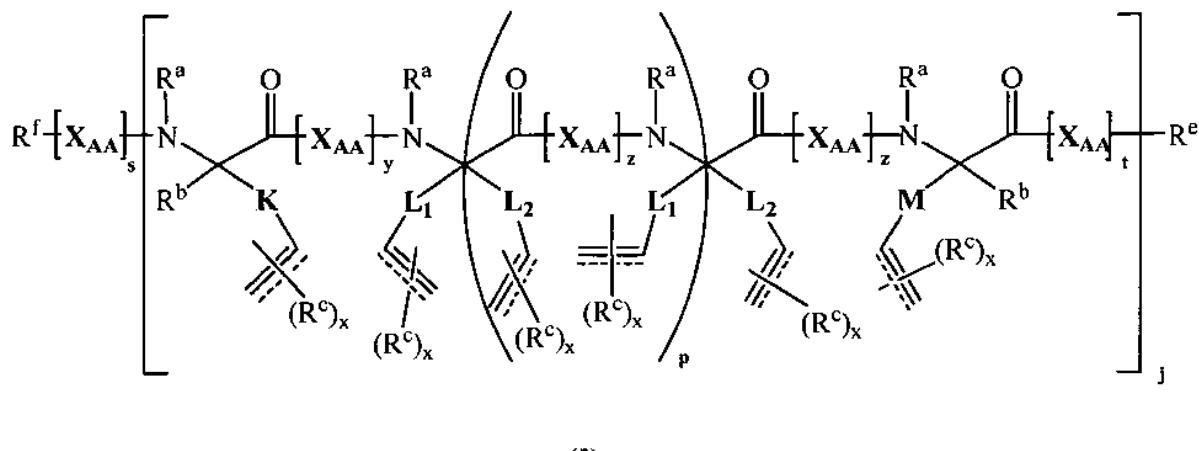
10 Se describen aquí nuevos polipéptidos que comprenden (i) al menos dos aminoácidos, comprendiendo cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y (ii) al menos un aminoácido que comprende al menos dos cadenas laterales de aminoácido terminalmente insaturadas. Tales polipéptidos se pueden hacer reaccionar en condiciones adecuadas para formar polipéptidos "cosidos" estabilizados de la invención. En ciertos casos, estas múltiples "grapas", o reticulaciones, que pueden comprender la "costura", se usan para estabilizar la estructura secundaria de los polipéptidos (por ejemplo, una hélice alfa).

15 También se describen aquí compuestos farmacéuticas que comprenden un polipéptido cosido de la invención, y métodos para obtener y usar los polipéptidos cosidos de la invención.

20 Los polipéptidos cosidos de la invención, como se describen aquí, pueden ser útiles allí donde tales motivos estructurales secundarios estabilizados son ventajosos, por ejemplo como un agente terapéutico, como una sonda biológica, o como un agente de suministro de fármacos. Los péptidos de la invención pueden funcionar como moduladores de las interacciones de la unión proteína-proteína, proteína-ligando, o proteína-receptor. En ciertos casos, los polipéptidos cosidos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones proliferativas, neurológicas, inmunológicas, endocrinológicas, cardiovasculares, hematológicas y/o inflamatorias, y afecciones caracterizadas por muerte celular prematura o indeseada.

25 Los motivos estructurales secundarios ejemplares de polipéptidos y proteínas incluyen, pero no se limitan a, una hélice alfa, alfa-L, hélice β , hélice π , y hélices tipo II (por ejemplo, hélices zurdas). En ciertos casos, el motivo estructural secundario predominante del polipéptido de la invención es una hélice alfa.

Se describe un polipéptido "descosido" de la fórmula (I):



en la que:

30 cada caso de **K**, **L₁**, **L₂**, y **M**, es, independientemente, un enlace, alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido;

35 cada caso de **R^a** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no

sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; o \mathbf{R}^a es un grupo protector de amino adecuado;

5 cada caso de \mathbf{R}^b es, independientemente, una cadena lateral de aminoácido adecuada; hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituidos; ciano; isociano; halo; o nitró;

10 cada caso de \mathbf{R}^c , es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

15 cada caso de \mathbf{R}^e es, independientemente, $-\mathbf{R}^E$, $-\mathbf{OR}^E$, $-\mathbf{N}(\mathbf{R}^E)_2$, o $-\mathbf{SR}^E$, en el que cada caso de \mathbf{R}^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos \mathbf{R}^E forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido;

20 cada caso de \mathbf{R}^f es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alqueno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido; o \mathbf{R}^f y \mathbf{R}^a forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

25 cada caso de \mathbf{X}_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

30 cada caso de x es, independientemente, un número entero entre 0 y 3;

cada caso de y y z es, independientemente, un número entero entre 2 y 6;

cada caso de j es, independientemente, un número entero entre 1 y 10;

35 cada caso de p es, independientemente, un número entero entre 0 y 10;

cada caso de s y t es, independientemente, un número entero entre 0 y 100;

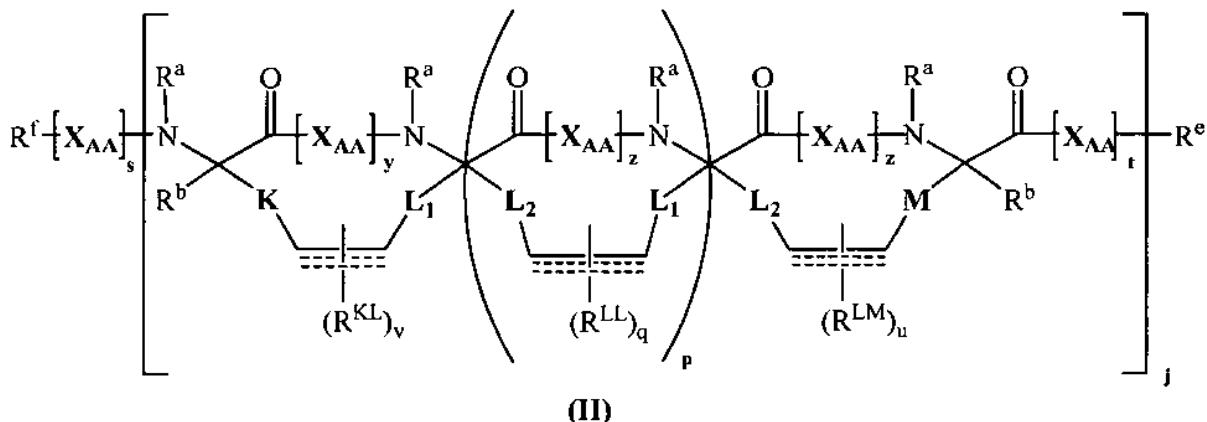
cada caso de u , v , y q , es, independientemente, un número entero entre 0 y 4;

40 y en la que:

----- corresponde a un doble o triple enlace.

Como se entiende por un experto en la técnica, \mathbf{R}^f corresponde al término N, y \mathbf{R}^e corresponde al término C de la cadena peptídica.

En condiciones de reacción adecuadas, un polipéptido “cosido” de las fórmula (II) se genera a partir de un polipéptido de fórmula (I):



en la que:

5 cada caso de **K**, **L₁**, **L₂**, y **M**, es, independientemente, un enlace, alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; aríleno sustituido o no sustituido; heteroaríleno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido;

10 cada caso de **R^a** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; o **R^a** es un grupo protector de amino adecuado;

15 cada caso de **R^b** es, independientemente, una cadena lateral de aminoácido adecuada; hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido arilo; sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

20 cada caso de **R^c** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

25 cada caso de **R^e** es, independientemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, o -SR^E, en el que cada caso de **R^E** es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos **R^E** forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

30 cada caso de **R^f** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; aríleno sustituido o no sustituido; heteroaríleno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; o **R^f** y **R^a** forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

35 cada caso de **R^{KL}**, **R^{LL}**, y **R^{LM}**, es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no

sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; nitro;

o dos grupos R^{KL} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido; dos grupos R^{KL} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido; o dos grupos R^{LM} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido;

cada caso de X_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

cada caso de x es, independientemente, un número entero entre 0 y 3;

cada caso de y y z es, independientemente, un número entero entre 2 y 6;

cada caso de j es, independientemente, un número entero entre 1 y 10;

cada caso de p es, independientemente, un número entero entre 0 y 10;

cada caso de s y t es, independientemente, un número entero entre 0 y 100;

cada caso de u , v , y q , es, independientemente, un número entero entre 0 y 4;

y en la que:

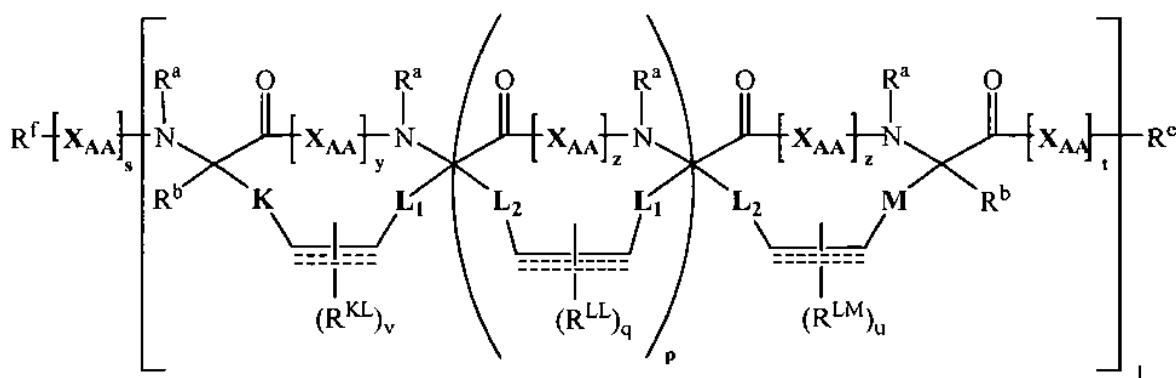


corresponde a un doble o triple enlace; y



corresponde a un enlace sencillo, doble enlace o triple enlace.

La presente invención proporciona un polipéptido alfa-helicoidal de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

cada caso de L_1 y L_2 es, independientemente un alquíleno de cadena lineal de 3 a 7 átomos de carbono;

cada caso de K y M es, independientemente, un alquíleno de cadena lineal de 1 a 7 átomos de carbono;

cada caso de R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o acilo, tal como COCH_3 ;

cada caso de R^b es hidrógeno o alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

cada caso de R^e es, independientemente, $-R^E$, $-\text{OR}^E$, $-\text{N}(R^E)_2$, o $-\text{SR}^E$, en el que cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo

sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos R^E forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

5 cada caso de R^f es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquieno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; 10 alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido; o R^f y R^a forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

15 cada caso de X_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

cada caso de y y z es, independientemente, un número entero entre 2 y 6, inclusive;

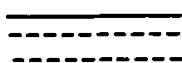
j es un número entero entre 1 y 10;

cada caso de p es, independientemente, un número entero entre 0 y 10, inclusive;

20 R^{KL} , R^{LL} , y R^{LM} son, independientemente hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; o nitró;

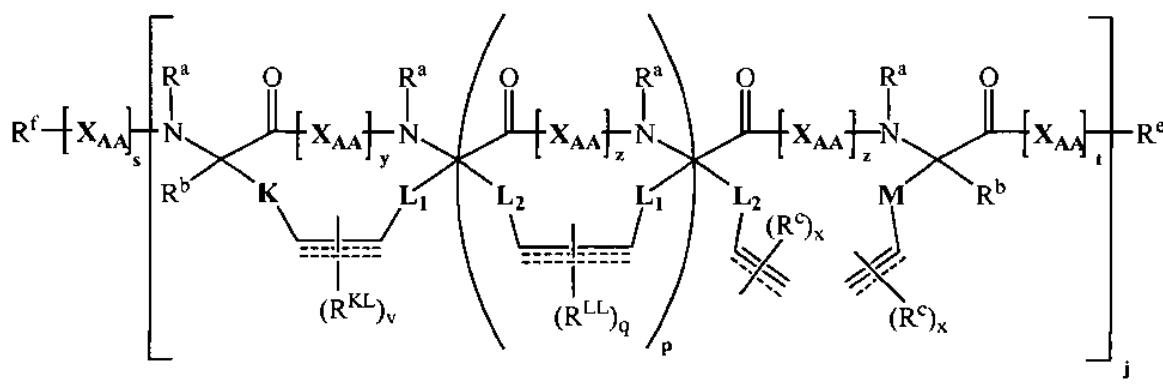
25 cada caso de s y t es, independientemente, un número entero entre 0 y 100 [WG1];

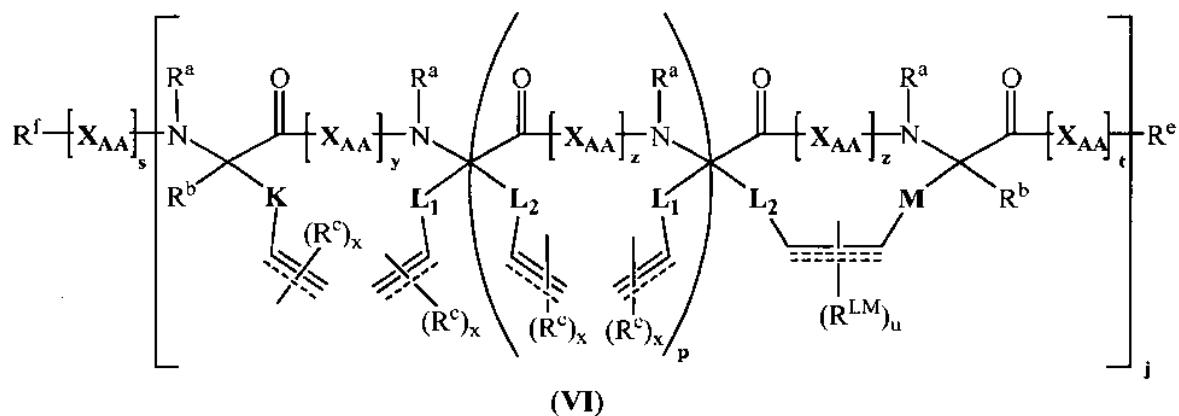
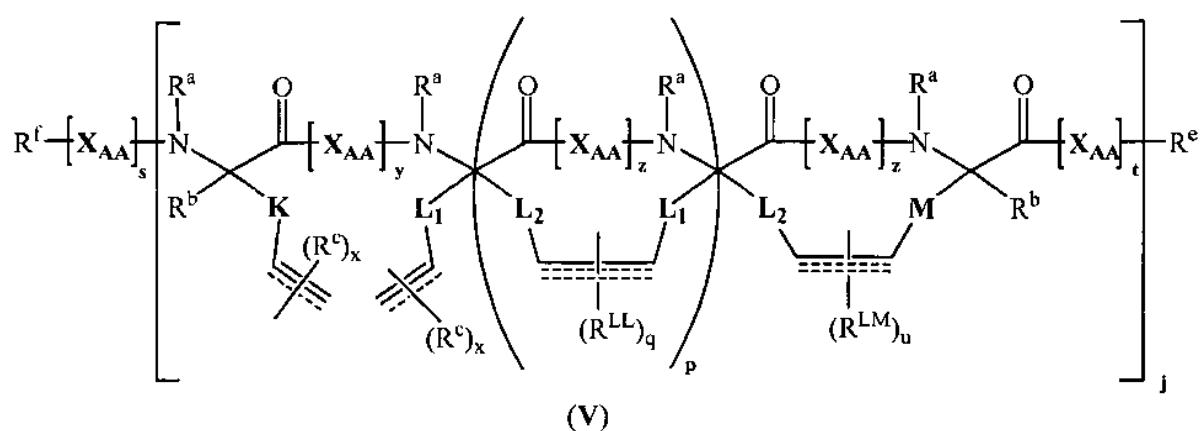
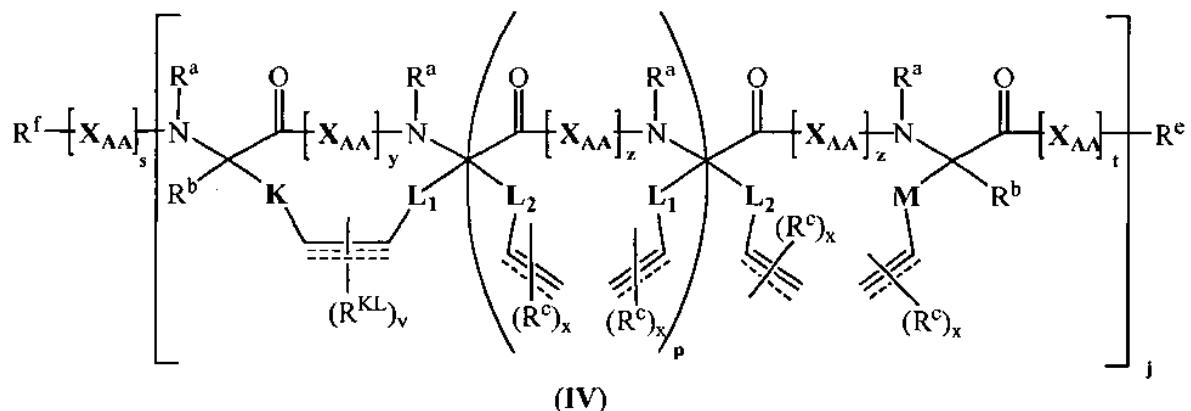
u , v , y q son independientemente un número entero de 0 a 4; y

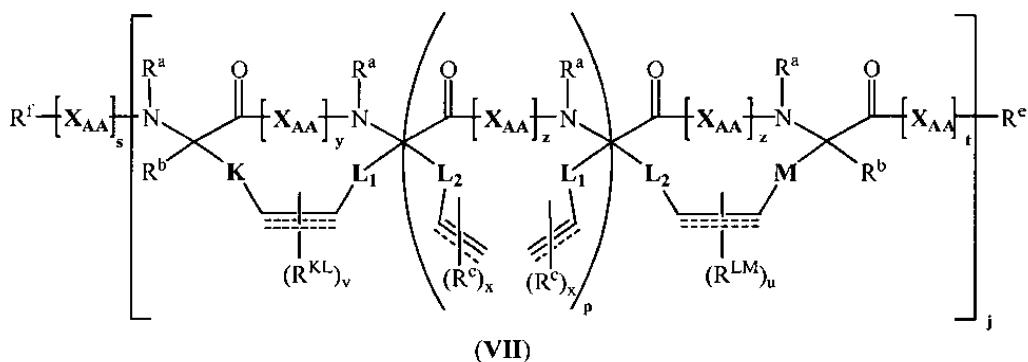


corresponde a un enlace sencillo, doble enlace o triple enlace.

Como se apreciará por un experto en la técnica, un polipéptido parcialmente "cosido" de las fórmulas (III) a (VII) también se puede generar a partir de un polipéptido de la fórmula (I) en condiciones de reacción adecuadas:







en las que:

5 cada caso de **K**, **L₁**, **L₂**, y **M**, es, independientemente, un enlace, alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido;

10 cada caso de **R^a** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; o **R^a** es un grupo protector de amino adecuado;

15 cada caso de **R^b** es, independientemente, una cadena lateral de aminoácido adecuada; hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

20 cada caso de **R^c** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró;

25 cada caso de **R^E** es, independientemente, -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, o -SR^E, en el que cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos R^E forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

30 cada caso de **R^f** es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido; o **R^f** y **R^a** forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

45 cada caso de **R^{KL}**, **R^{LL}**, y **R^{LM}**, es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; nitró;

o dos grupos R^{KL} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo arílico sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido; dos grupos R^{KL} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido; o dos grupos R^{LM} adyacentes están unidos para formar un anillo cicloalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; anillo cicloheteroalifático de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido; o anillo heteroarílico sustituido o no sustituido;

5

cada caso de X_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

10

cada caso de x es, independientemente, un número entero entre 0 y 3;

cada caso de y y z es, independientemente, un número entero entre 2 y 6;

cada caso de j es, independientemente, un número entero entre 1 y 10;

cada caso de p es, independientemente, un número entero entre 0 y 10;

cada caso de s y t es, independientemente, un número entero entre 0 y 100;

15

cada caso de u , v , y q , es, independientemente, un número entero entre 0 y 4;

y en las que:



corresponde a un doble o triple enlace; y



corresponde a un enlace sencillo, doble enlace o triple enlace.



En ciertos casos, corresponde a un doble enlace.



20 En ciertos casos, corresponde a un triple enlace.



En ciertos casos, corresponde a un enlace sencillo.



En ciertos casos, corresponde a un doble enlace.



En ciertos casos, corresponde a un triple enlace.

25

En ciertos casos, el polipéptido de las fórmulas anteriores (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) es un polipéptido alfa-helicoidal. En ciertos casos, el polipéptido de las fórmulas anteriores (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) es un polipéptido sustancialmente alfa-helicoidal. Como se usa aquí, la frase "sustancialmente alfa-helicoidal" se refiere a un polipéptido que adopta, de media, ángulos diédricos (ϕ, ψ) de la cadena principal en un intervalo de alrededor de (-90°, -15°) a alrededor de (-35°, -70°). Como alternativa, la frase "sustancialmente alfa-helicoidal" se refiere a un polipéptido ángulos diédricos de manera que el ángulo diédrico ψ de un resto y el ángulo diédrico ϕ del siguiente resto suman, de media, alrededor de -80° a alrededor de -125°. En ciertos casos, el polipéptido de la invención adopta ángulos diédricos de manera que el ángulo diédrico ψ de un resto y el ángulo diédrico ϕ del siguiente resto suman, de media, alrededor de -100° a alrededor de -110°. En ciertos casos, el polipéptido de la invención adopta ángulos diédricos de manera que el ángulo diédrico ψ de un resto y el ángulo diédrico ϕ del siguiente resto suman, de media, alrededor de -105°. Adicionalmente, la frase "sustancialmente alfa-helicoidal" también se puede referir a un polipéptido que tiene al menos 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 95% de los aminoácidos proporcionados en la cadena polipeptídica en una conformación alfa-helicoidal, o con ángulos diédricos como se especifican

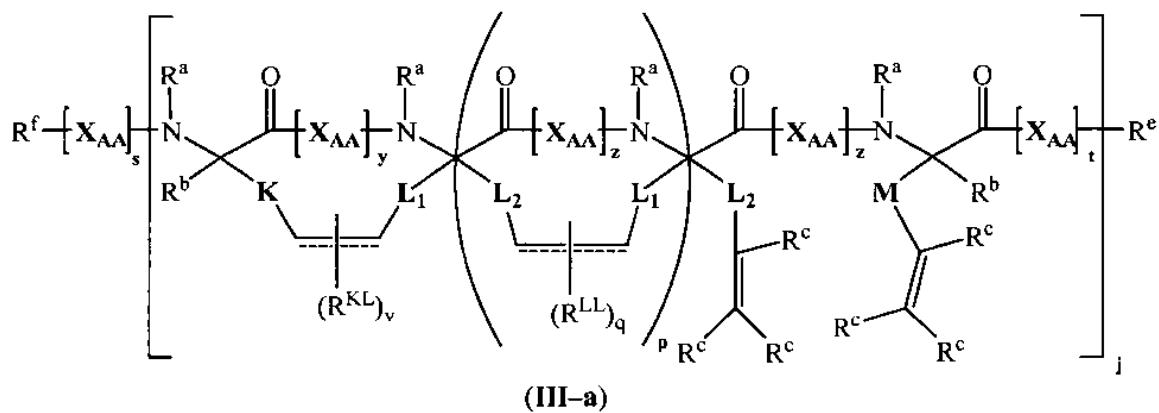
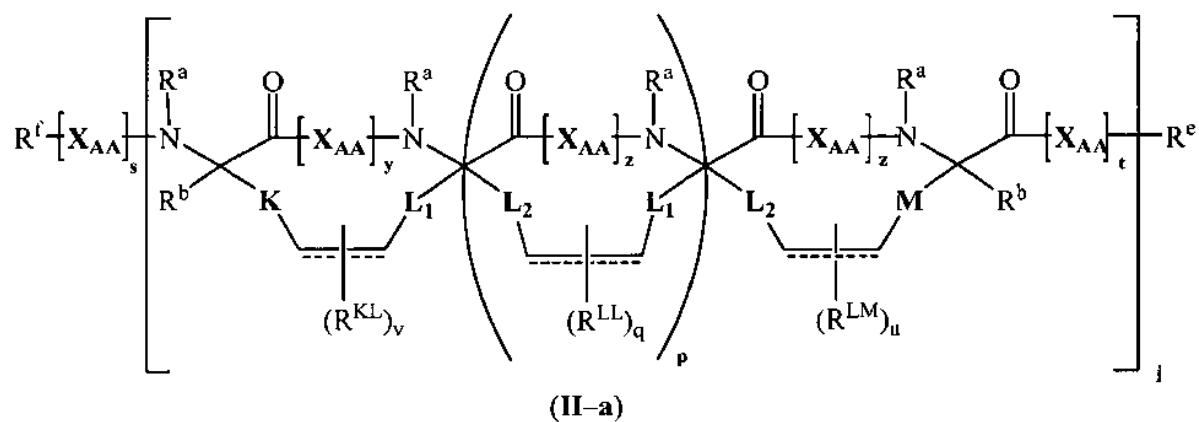
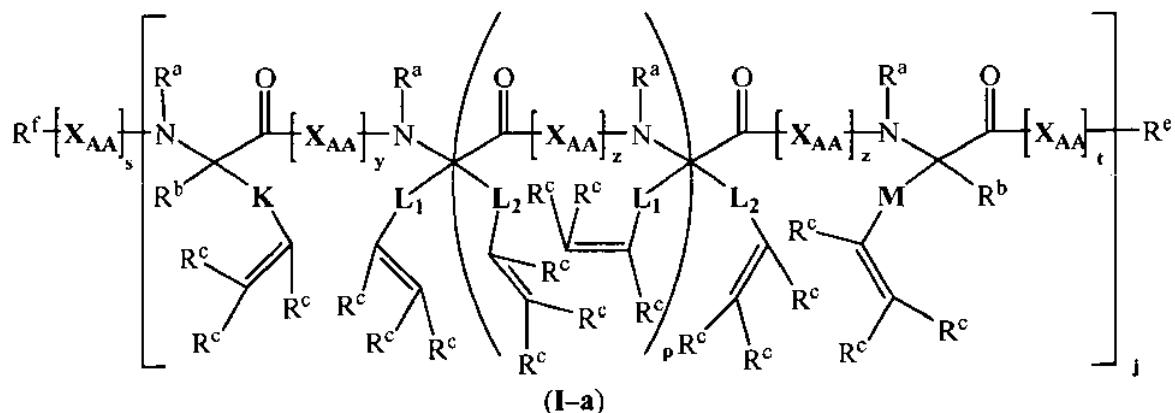
30

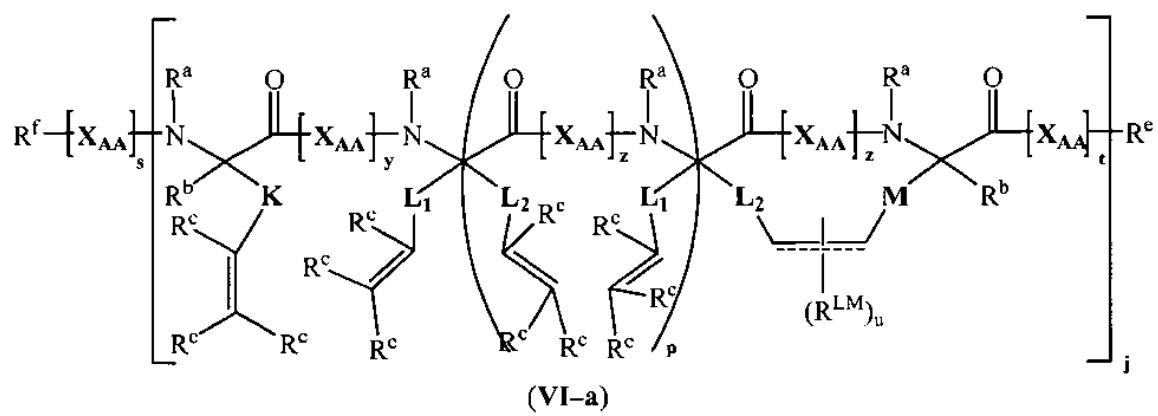
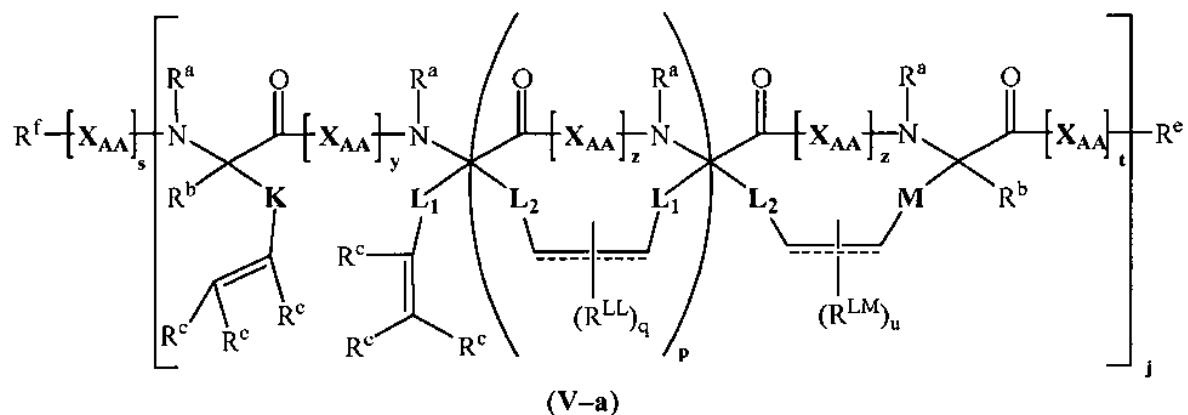
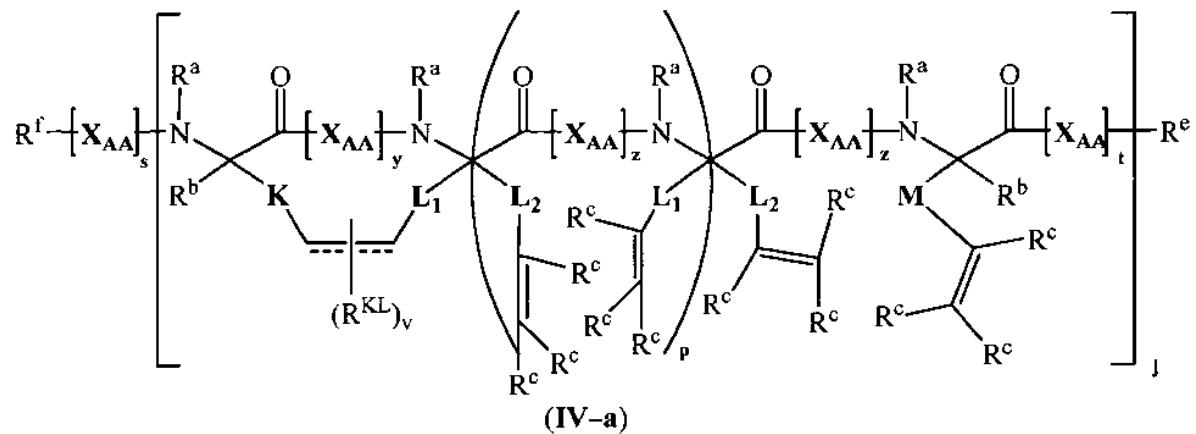
35

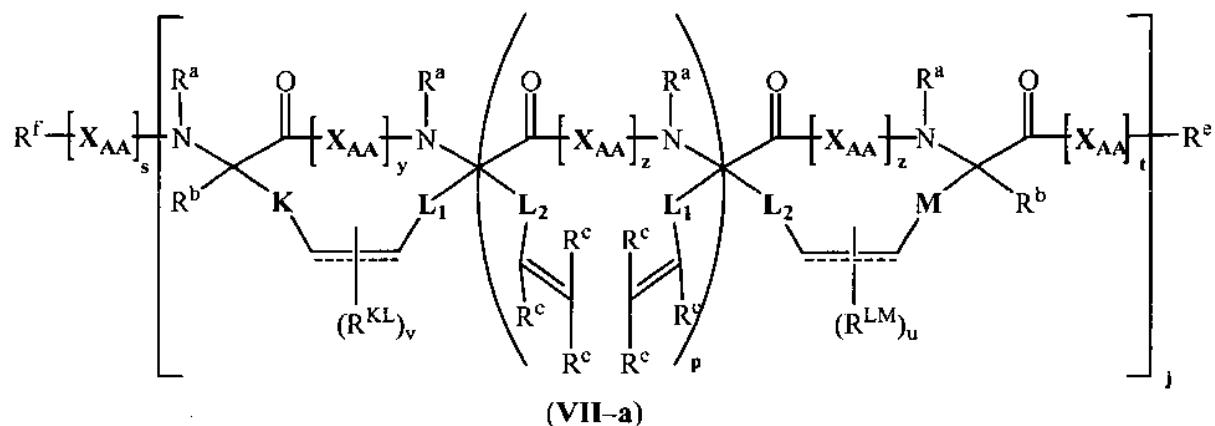
anteriormente y aquí. La conformación de una estructura secundaria alfa-helicoidal del polipéptido se puede averiguar mediante técnicas analíticas bien conocidas, tales como cristalográfica de rayos X, cristalográfica electrónica, difracción de fibras, anisotropía de fluorescencia, dicroísmo circular (CD), y espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

5

Se describen polipéptidos de las fórmulas:







en las que **K**, **M**, **L₁**, **L₂**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^e**, **R^f**, **X_{AA}**, **R^{KL}**, **R^{LL}**, **R^{LM}**, **s**, **t**, **j**, **p**, **y**, **z**, **v**, **u**, **q**, son como se definen y se describen anteriormente y aquí;

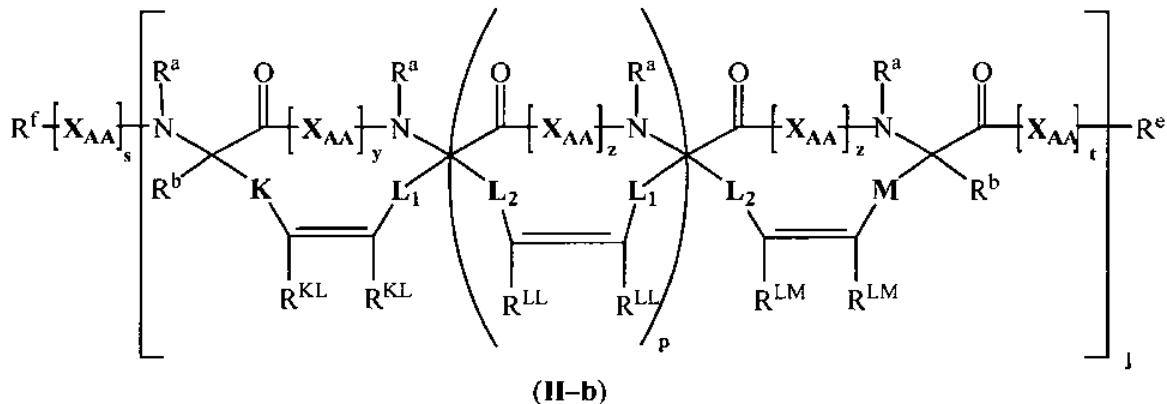
en las que corresponde a un enlace sencillo o doble enlace; y

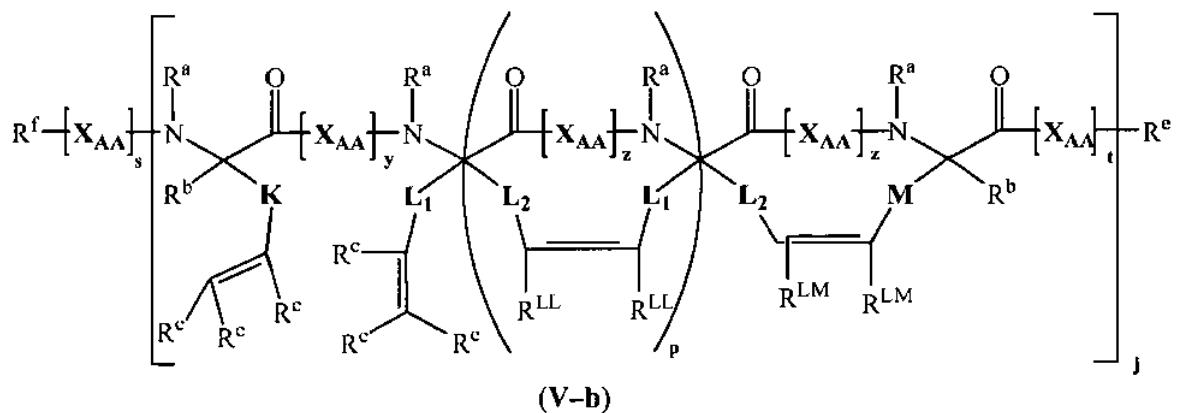
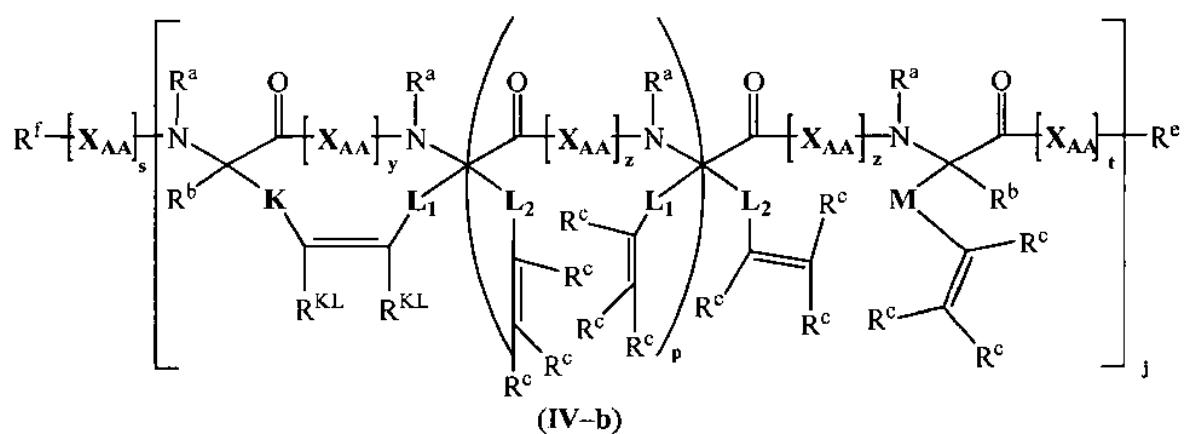
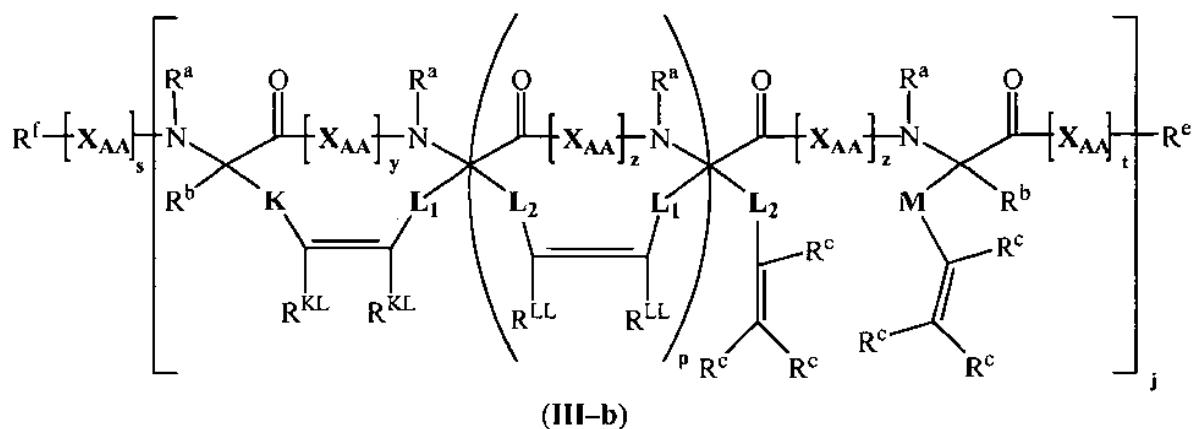
- 5 en las que **u**, **v** y **q** son, independientemente, 0, 1, 2, 3, o 4.

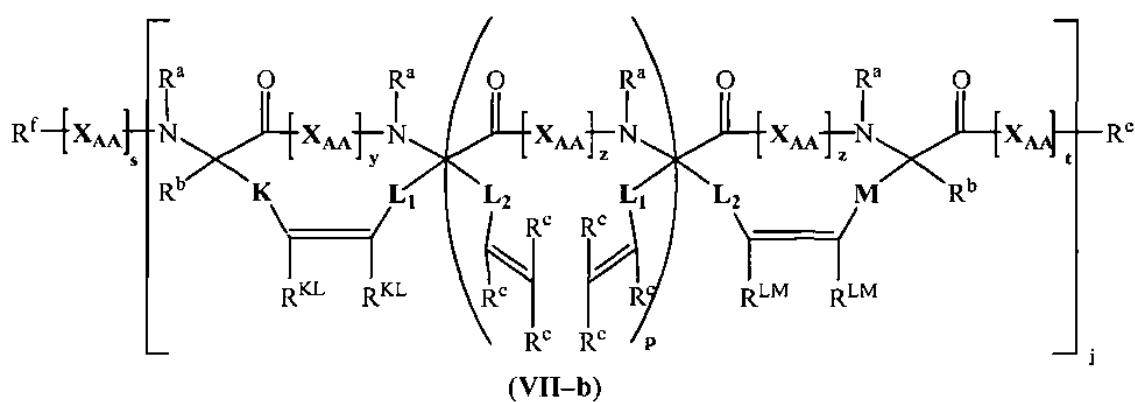
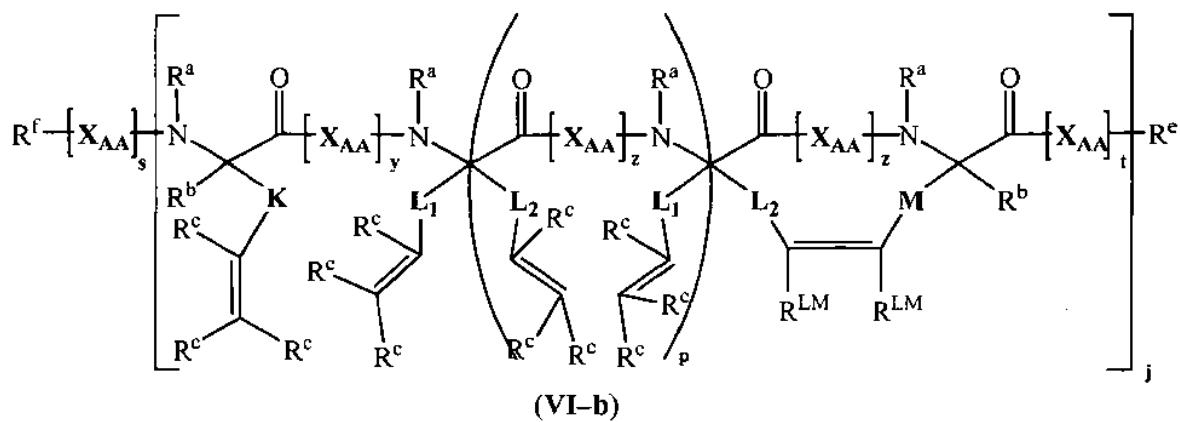
 En ciertos casos, todos corresponden a un enlace sencillo, y **u**, **v** y **q** son, independientemente, 0, 1, 2, 3, o 4.

 En ciertos casos, todos corresponden a un doble enlace, **u**, **v** y **q** son, independientemente, 0, 1, o 2.

- 10 Se describen polipéptidos de las fórmulas:



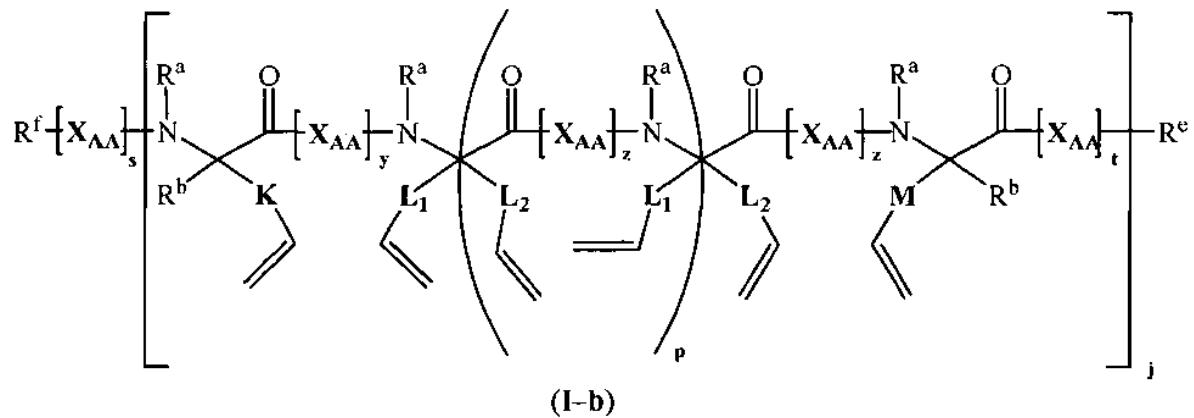


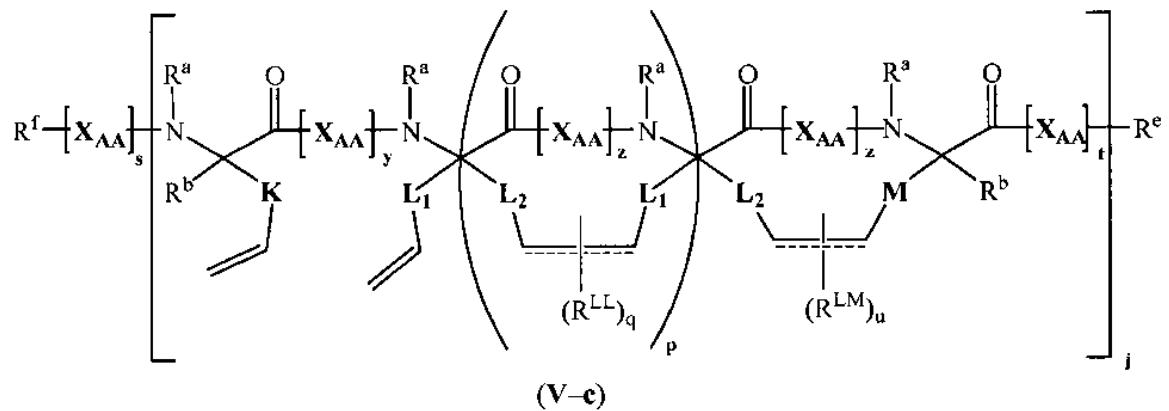
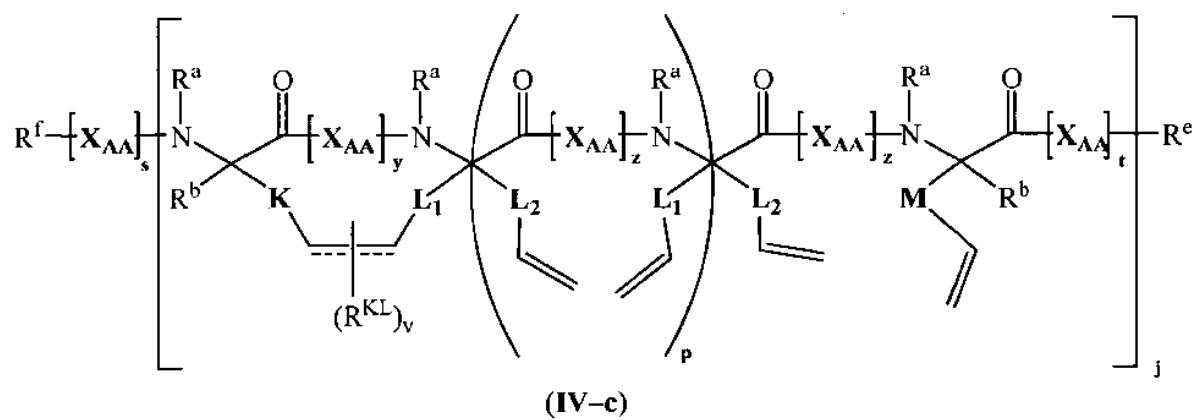
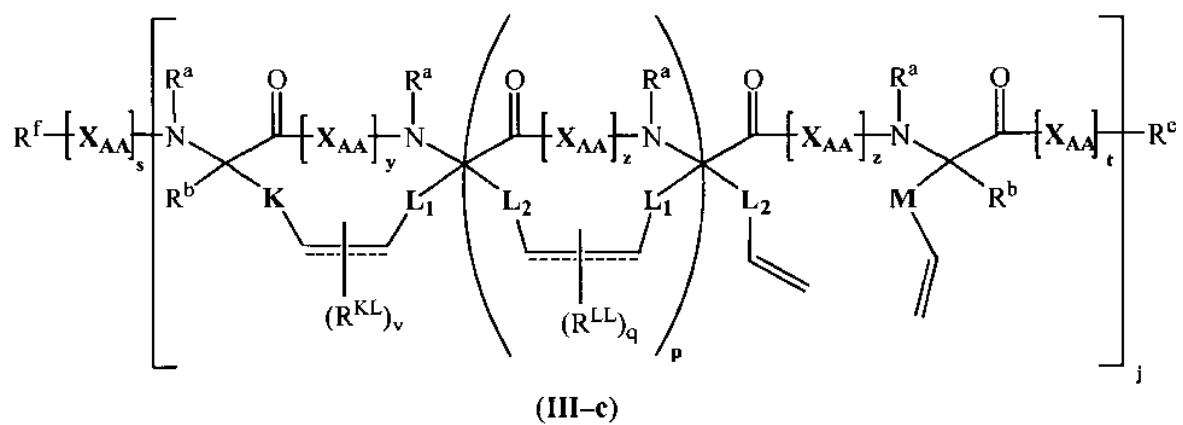


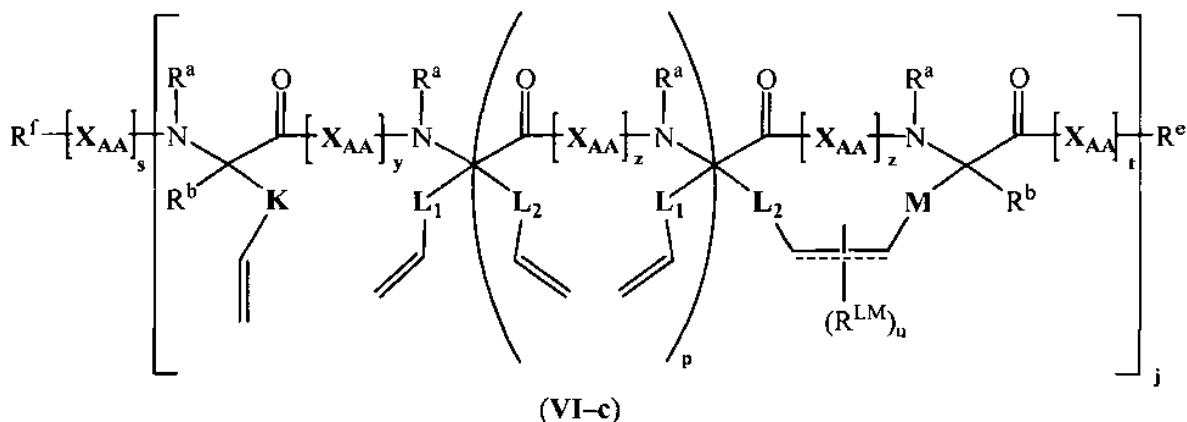
en las que **K**, **M**, **L₁**, **L₂**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^e**, **R^f**, **X_{AA}**, **R^{KL}**, **R^{LL}**, **R^{LM}**, **s**, **t**, **j**, **p**, **y**, y **z** son como se definen y se describen anteriormente y aquí.

5

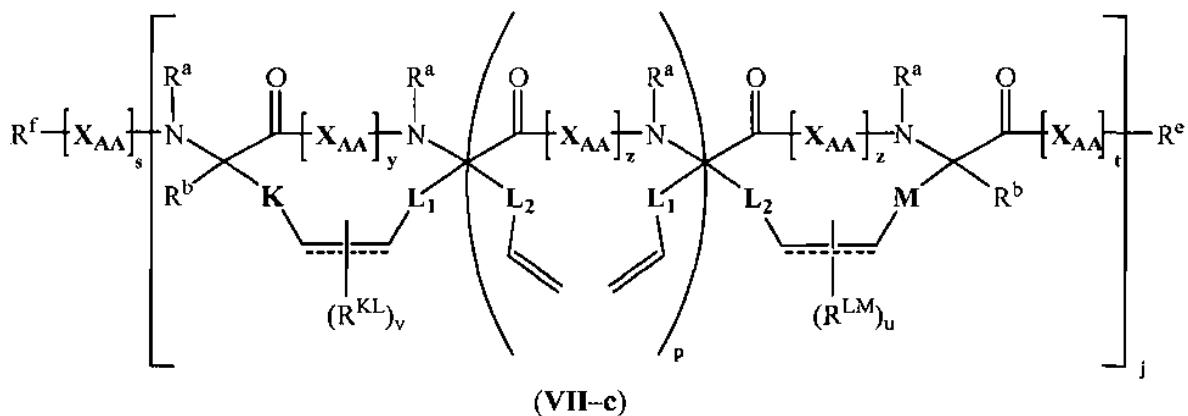
En ciertos casos, la presente invención proporciona un polipéptido de las fórmulas:







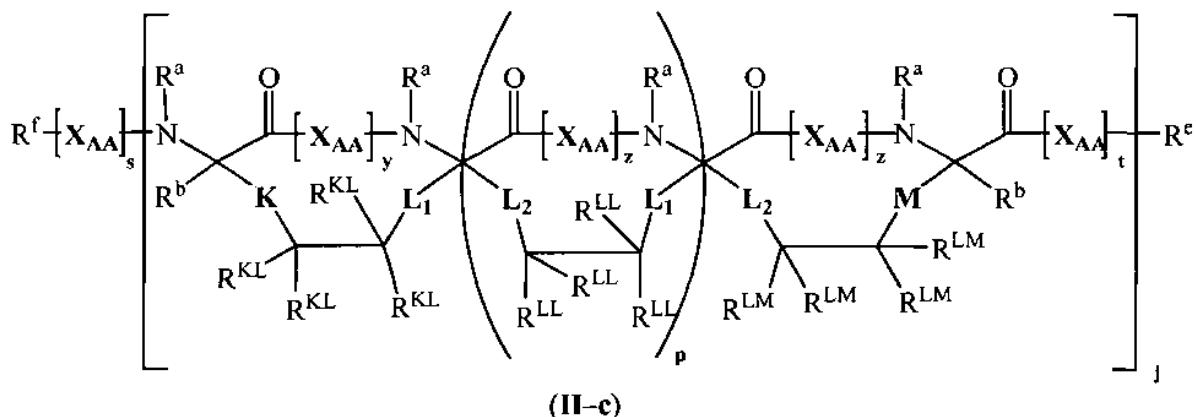
o



en las que **K**, **M**, **L₁**, **L₂**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^e**, **R^f**, **X_{AA}**, **R^{KL}**, **R^{LL}**, **R^{LM}**, **s**, **t**, **j**, **p**, **y**, y **z** son como se definen y se describen anteriormente y aquí.

5

Se describen polipéptidos de la fórmula:



en la que **K**, **M**, **L₁**, **L₂**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^e**, **R^f**, **X_{AA}**, **R^{KL}**, **R^{LL}**, **R^{LM}**, **s**, **t**, **j**, **p**, **y**, y **z** son como se definen y se describen anteriormente y aquí.

10

En ciertos casos, cada caso de **K**, **L₁**, **L₂**, y **M**, independientemente, corresponde a un enlace, alquíleno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquíleno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno de C₁₋₂₀ cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno de C₁₋₂₀

15

sustituido o no sustituido; heteroarileno de C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido; o acílico de C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido; alquieno de C₁₋₁₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno de C₁₋₁₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno de C₁₋₁₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquieno de C₁₋₁₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno de C₁₋₁₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno de C₁₋₁₅ sustituido o no sustituido; heteroarileno de C₁₋₁₅ sustituido o no sustituido; o acílico de C₁₋₁₅ sustituido o no sustituido; alquieno de C₁₋₁₀ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno de C₁₋₁₀ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquieno de C₁₋₁₀ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno de C₁₋₁₀ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno de C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; heteroarileno de C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; o acílico de C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido; alquieno de C₁₋₈ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno de C₁₋₈ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquieno de C₁₋₈ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno de C₁₋₈ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno de C₁₋₈ sustituido o no sustituido; heteroarileno de C₁₋₈ sustituido o no sustituido; o acílico de C₁₋₈ sustituido o no sustituido; alquieno de C₁₋₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno de C₁₋₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquieno de C₁₋₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno de C₁₋₅ cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno de C₁₋₅ sustituido o no sustituido; heteroarileno de C₁₋₅ sustituido o no sustituido; o acílico de C₁₋₅ sustituido o no sustituido.

En ciertos casos, **K** es acílico. En ciertos casos, **K** es no ramificado. En ciertos casos, **K** no está sustituido. En ciertos casos, **K** es un enlace. En ciertos casos, **K** no es un enlace.

En ciertos casos, **M** es acílico. En ciertos casos, **M** es no ramificado. En ciertos casos, **M** no está sustituido. En ciertos casos, **M** es un enlace. En ciertos casos, **M** no es un enlace.

En ciertos casos, **L**₁ es acílico. En ciertos casos, **L**₁ es no ramificado. En ciertos casos, **L**₁ no está sustituido. En ciertos casos, **L**₁ es un enlace. En ciertos casos, **L**₁ no es un enlace.

En ciertos casos, **L**₂ es acílico. En ciertos casos, **L**₂ es no ramificado. En ciertos casos, **L**₂ no está sustituido. En ciertos casos, **L**₂ es un enlace. En ciertos casos, **L**₂ no es un enlace.

35 En ciertos casos, **L**₁ y **L**₂ son los mismos. En ciertos casos, **L**₁ y **L**₂ son diferentes. En ciertos casos, cuando **L**₁ es un enlace, **L**₂ no es un enlace, o cuando **L**₂ es un enlace, **L**₁ no es un enlace. En ciertos casos, se excluye específicamente un polipéptido de cualquiera de las fórmulas anteriores en las que **L**₁ y **L**₂ son ambos enlaces.

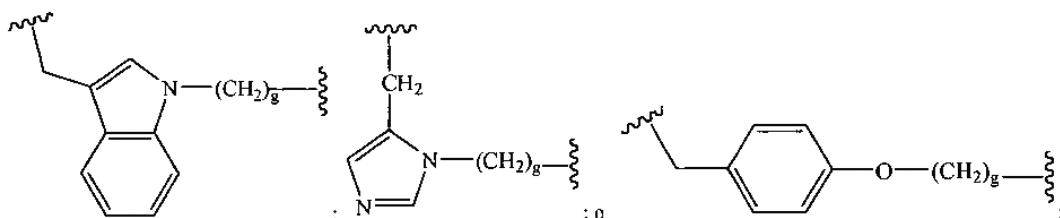
En ciertos casos, **K** y **M** son iguales. En ciertos casos, **K** y **M** son diferentes.

40 En ciertos casos, **K** y **L**₁ son iguales. En ciertos casos, **K** y **L**₁ son diferentes. En ciertos casos, **K** y **L**₂ son iguales. En ciertos casos, **K** y **L**₂ son diferentes.

En ciertos casos, **M** y **L**₁ son iguales. En ciertos casos, **M** y **L**₁ son diferentes. En ciertos casos, **M** y **L**₂ son iguales. En ciertos casos, **M** y **L**₂ son diferentes.

En ciertos casos, todos de **K**, **L**₁, **L**₂, y **M** son iguales. En ciertos casos, todos de **K**, **L**₁, **L**₂, y **M** son diferentes.

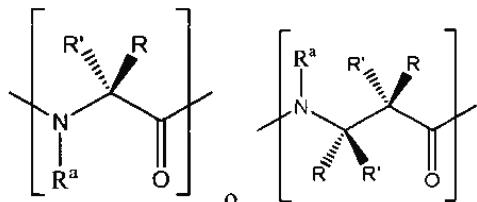
45 En ciertos casos, cada caso de **K**, **L**₁, **L**₂, y **M**, independientemente, corresponde a las fórmulas: -(CH₂)_{g+1}-; -(CH₂)_g-S-(CH₂)_g-; -(CH₂)_g-(C=O)-S-(CH₂)_g-; -(CH₂)_g-O-(CH₂)_g-; -(CH₂)_g-(C=O)-O-(CH₂)_g-; -(CH₂)_g-NH-(CH₂)_g-; -(CH₂)_g-(C=O)-NH-(CH₂)_g-; -(CH₂)_gCH(CH₃)-O-(CH₂)_g-;



en las que cada caso de g es, independientemente, 0 a 10, inclusive.

En ciertos casos, cada caso de **K**, **L₁**, **L₂**, y **M**, independientemente, corresponde a las fórmulas -(CH₂)_{g+1-}, y g es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

En ciertos casos, -[X_{AA}]- corresponde a las fórmulas:

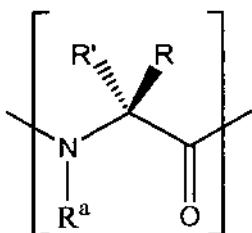


5 en las que:

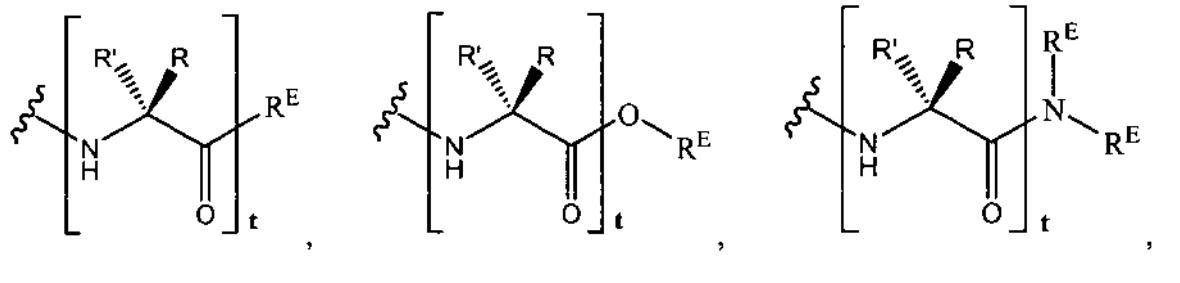
cada caso de **R** y **R'** son, independientemente, hidrógeno, o una cadena lateral de aminoácido adecuada como se define aquí, y **R^a** es como se define previamente antes y aquí.

Las cadenas laterales de aminoácidos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cadenas laterales de aminoácidos tanto naturales como no naturales según se proporcionan en las Tablas 1 a 3, y como se describen aquí. En ciertos casos, cada caso de **X_{AA}** es un alfa-aminoácido, que corresponde a la fórmula (α). En ciertos casos, cada caso de **X_{AA}** es un L-aminoácido natural, como se proporciona en la Tabla 1. En ciertos casos, cada caso de **X_{AA}** es, independientemente, un L-aminoácido natural como se proporciona en la Tabla 1, o un D-aminoácido no natural como se proporciona en la Tabla 2.

10 15 El grupo **R^E** corresponde al término C de la cadena peptídica, y corresponde a las variables -R^E, -OR^E, -N(R^E)₂, o -SR^E, en las que R^E es como se define anteriormente y aquí. Por ejemplo, si -[X_{AA}]- corresponde a un alfa-aminoácido de la fórmula:



se concluye que, en ciertos casos, -[X_{AA}]_t-R^E corresponde a las fórmulas:



20

en las que cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no

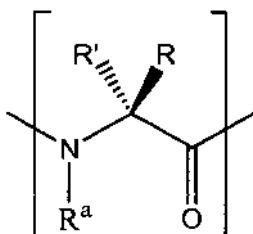
sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; o un grupo protector de hidroxilo, de amino o de tiol adecuado; y dos grupos R^E , tomados juntos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

En ciertos casos, R^e es $-OR^E$, y R^E es hidrógeno, alifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; o un grupo protector de hidroxilo adecuado.

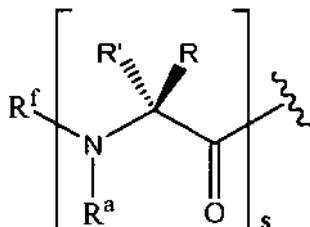
En ciertos casos, R^e es $-SR^E$, y R^E es hidrógeno, alifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; o un grupo protector de tiol adecuado.

En ciertos casos, R^e es $-N(R^E)_2$, y cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; o dos grupos R^E juntos forman un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

El grupo R^f corresponde al término N de la cadena peptídica. Por ejemplo, si $-[X_{AA}]$ - corresponde a un alfa aminoácido de fórmula:



se concluye que, en ciertos casos, $R^f-[X_{AA}]_n-$ corresponde a las fórmulas:



en las que R y R' son como se definen como antes y aquí; y

en las que R^f es hidrógeno; alifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquieno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido; o

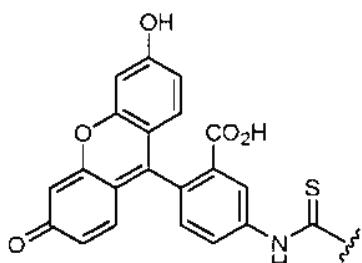
R^f y R^a forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido.

En ciertos casos, R^f es hidrógeno. En ciertos casos, R^f es alquilo de C_{1-6} . En ciertos casos, R^f es $-CH_3$. En ciertos casos, R^f es un grupo protector de amino adecuado. En ciertos casos, R^f es $-Boc$. En ciertos casos, R^f es $-Fmoc$. En ciertos casos, R^f es acilo. En ciertos casos, R^f es $-(C=O)CH_3$.

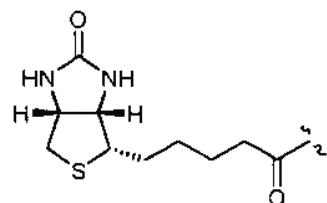
En ciertos casos, R^f es una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquieno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquenileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquinileno cíclico o acílico, ramificado o no ramificado,

sustituido o no sustituido; heteroalquieno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arileno sustituido o no sustituido; heteroarileno sustituido o no sustituido; o acileno sustituido o no sustituido.

- 5 Las etiquetas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, FITC y biotina:



FITC



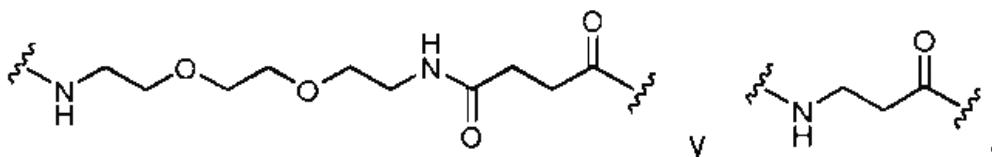
Biotina

En ciertos casos, la etiqueta está unida directamente al polipéptido de la invención (es decir, a través de un enlazador).

- 10 En ciertos casos, la etiqueta está unida indirectamente al polipéptido de la invención (es decir, a través de un enlazador).

En ciertos casos, el enlazador es un alquieno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un alquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un alquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un heteroalquieno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un heteroalquenileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un heteroalquinileno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un arileno sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un heteroarileno sustituido o no sustituido. En ciertos casos, el enlazador es un acileno sustituido o no sustituido.

- 15 20 Por ejemplo, en ciertos casos, el enlazador es heteroalquieno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido seleccionado de:



En ciertos casos, R^a es hidrógeno. En ciertos casos, R^a es alquilo de C₁₋₆. En ciertos casos, R^a es -CH₃. En ciertos casos, R^a es acilo. En ciertos casos, R^a es -(C=O)CH₃.

- 25 En ciertos casos, cada caso de R^b es, independientemente, hidrógeno o alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, R^b es hidrógeno o -CH₃. En ciertos casos, R^b es -CH₃.

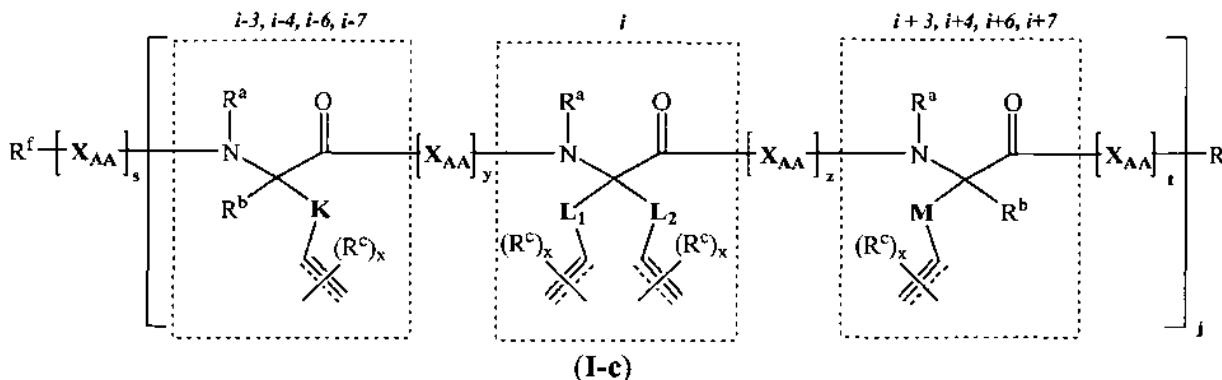
En ciertos casos, cada caso de R^c , es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido. En ciertos casos, cada caso de R^c , es, independientemente, hidrógeno; o alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, cada caso de R^c es, independientemente, hidrógeno o alquilo cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido. En ciertos casos, R^b es hidrógeno o -CH₃. En ciertos casos, cada caso de R^c es hidrógeno.

- 30 35 En ciertos casos, cada caso de R^{KL} , R^{LL} , y R^{LM} , es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; o nitró.

En ciertos casos, cada caso de R^{KL} , R^{LL} , y R^{LM} , es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; ciano; isociano; halo; o nitró.

En ciertos casos, p es 0. En ciertos casos, p es 1. En ciertos casos, p es 2. En ciertos casos, p es 3. En ciertos casos, p es 4. En ciertos casos, p es 5. En ciertos casos, p es 6. En ciertos casos, p es 7. En ciertos casos, p es 8. En ciertos casos, p es 9. En ciertos casos, p es 10.

Las variables y y z indican cuántos aminoácidos, definidos por la variable $[X_{AA}]$, hay entre aminoácidos que contienen una cadena o cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas, como se proporciona en los polipéptidos de las fórmulas (I) a (VII). Por ejemplo, como se representa más abajo para un polipéptido de fórmula (I), en el que p es 0 (en lo sucesivo denominada como fórmula (I-c)), en la que las variables K , M , L_1 , L_2 , R^a , R^b , R^c , R^e , R^f , X_{AA} , s , t , j , y y z son como se definen y describen anteriormente y aquí, y en la que i representa un sitio de un aminoácido alfa,alfa-disustituido (cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada), la variable y proporciona información en cuanto a la posición del aminoácido que contiene una cadena lateral terminalmente insaturada en el lado N-terminal de i , tal como las posiciones $i-3$, $i-4$, $i-6$, e $i-7$, y z proporciona información en cuanto a la posición del aminoácido que contiene una cadena lateral terminalmente insaturada en el lado C-terminal de i , tal como las posiciones $i+3$, $i+4$, $i+6$, e $i+7$. La Tabla 3 correlaciona estas localizaciones específicas de i con respecto a las variables y y z para la fórmula (I-c).



(I-c)

Tabla 3.

	i-7	i-6	i-4	i-3	i	i+3	i+4	i+6	i+7
y	6	5	3	2					
z						2	3	5	6

En ciertos casos, cada caso de y y z son, independientemente, 2, 3, 5, o 6.

En ciertos casos, tanto y como z son 2. En ciertos casos, tanto y como z son 3. En ciertos casos, tanto y como z son 5. En ciertos casos, tanto y como z son 6.

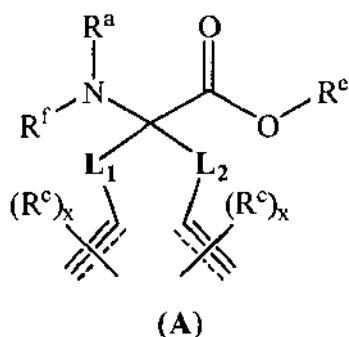
En ciertos casos, y es 2 y z es 3. En ciertos casos, y es 2 y z es 5. En ciertos casos, y es 2 y z es 6.

En ciertos casos, y es 3 y z es 2. En ciertos casos, y es 3 y z es 5. En ciertos casos, y es 3 y z es 6.

En ciertos casos, y es 5 y z es 2. En ciertos casos, y es 5 y z es 3. En ciertos casos, y es 5 y z es 6.

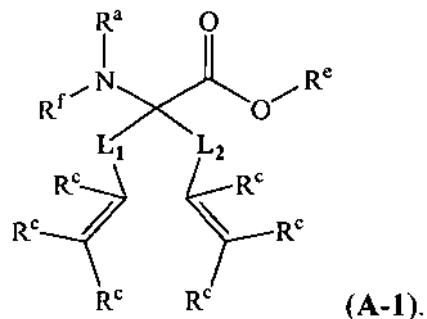
En ciertos casos, y es 6 y z es 2. En ciertos casos, y es 6 y z es 3. En ciertos casos, y es 6 y z es 5.

En ciertos casos, la presente invención también proporciona intermedios usados en la síntesis de polipéptidos de la invención. Por ejemplo, la presente invención proporciona bis-aminoácidos de fórmula:



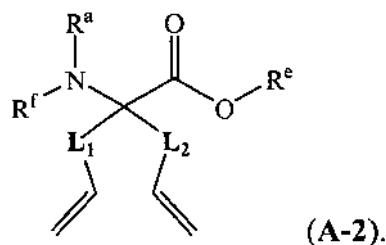
en la que L_1 , L_2 , R^a , R^c , R^e , R^f , x , y son como se definen y describen anteriormente y aquí.

En ciertos casos, un bis-aminoácido de fórmula (A) tiene la fórmula:



5 en la que L_1 , L_2 , R^a , R^c , R^e , y R^f son como se definen y describen anteriormente y aquí.

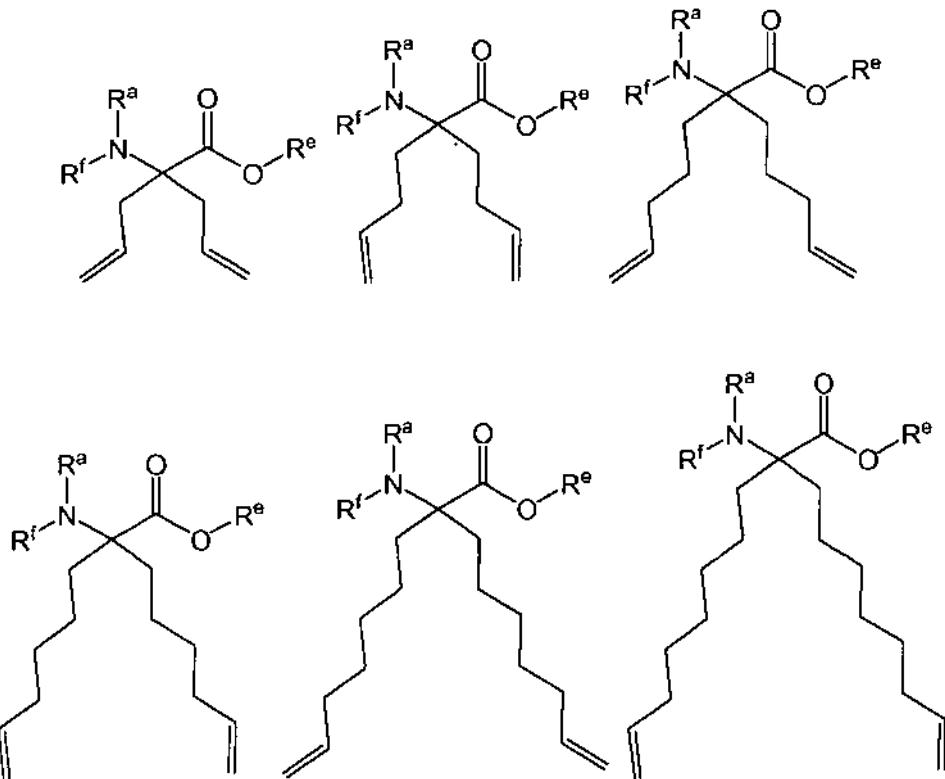
En ciertos casos, un bis-aminoácido de fórmula (A) tiene la fórmula:



en la que L_1 , L_2 , R^a , R^e , y R^f son como se definen y describen anteriormente y aquí.

Los aminoácidos ejemplares de fórmula (A) incluyen, pero no se limitan a, aquellos como se representan más abajo, en los que R^a , R^f , y R^e son como se definen anteriormente y aquí. En ciertos casos, R^a es hidrógeno, y R^f es un grupo protector de amino adecuado. En ciertos casos, R^a es hidrógeno, y R^f es -Boc o -Fmoc. En ciertos casos, tanto R^a como R^f son grupos protectores de amino adecuados. En ciertos casos, tanto R^a como R^f son hidrógeno. En ciertos casos, R^e es hidrógeno.

Aminoácidos ejemplares de fórmula (A).



Métodos de síntesis

Se describen métodos para sintetizar polipéptidos de la invención cosidos y descosidos.

5 La síntesis de un polipéptido de la invención implica en primer lugar la selección de una secuencia deseada y el número de aminoácidos y análogos de aminoácidos. Como sabrá el experto normal en la técnica, el número, estereoquímica y tipo de estructuras de aminoácidos (naturales o no naturales) seleccionados dependerá del tamaño del polipéptido a preparar, de la capacidad de los aminoácidos particulares para generar un motivo estructural deseado (por ejemplo, una hélice alfa) y cualesquiera motivos particulares que sean deseables imitar (por ejemplo, un péptido helicoidal dador de p53).

Una vez que se seleccionan los aminoácidos, la síntesis del polipéptido de la invención se puede lograr usando reacciones estándar de desprotección y acoplamiento. La formación de enlaces peptídicos y la síntesis polipeptídica son técnicas bien conocidas por el experto en la técnica, y engloban métodos tanto en fase sólida como en fase de disolución; véase generalmente Bodanszky y Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlín, 1984; Atherton y Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press at Oxford University Press Oxford, Inglaterra, 1989, y Stewart y Young, *Solid phase Peptide Synthesis*, 2^a edición, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984. En las técnicas tanto en fase de disolución como en fase sólida, se debe de considerar la elección de los grupos protectores, así como las técnicas de acoplamiento específicas a utilizar. Para una explicación detallada de técnicas de síntesis peptídica para reacciones en fase de disolución y en fase sólida, véase 10 Bioorganic chemistry: Peptides and Proteins, Hecht, Oxford University Press, Nueva York: 1998.

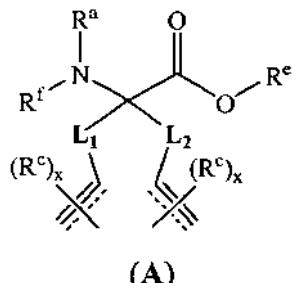
En ciertos casos, el método comprende una síntesis en fase de disolución de un polipéptido de la invención. La síntesis en fase de disolución, como se mencionó anteriormente, es una técnica bien conocida para la construcción de polipéptidos. Una síntesis en fase de disolución ejemplar comprende las etapas de: (1) proporcionar un aminoácido protegido en el término N con un grupo protector de amino adecuado; (2) proporcionar un aminoácido protegido en el término C con un grupo protector de ácido carboxílico adecuado; (3) acoplar el aminoácido N-protected al aminoácido C-protected; (4) desproteger el producto de la reacción de acoplamiento; y (5) repetir las etapas (3) a (4) hasta que se obtiene un polipéptido deseado, en el que al menos dos de los aminoácidos acoplados en cualquiera de las etapas anteriores comprenden cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y al menos un aminoácido α,α -disustituido comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas. Durante el transcurso de la síntesis anterior, se pueden variar diversos parámetros, incluyendo, pero sin limitarse a, la colocación de los aminoácidos con cadenas laterales terminalmente insaturadas, la estereoquímica de los aminoácidos, la longitud y funcionalidad de las cadenas laterales terminalmente insaturadas, y los restos de aminoácidos utilizados.

En ciertos casos, el método comprende una síntesis en fase sólida de un polipéptido de la invención. La síntesis en fase sólida, como se mencionó anteriormente, es una técnica bien conocida para la construcción de polipéptidos. Una síntesis en fase sólida ejemplar comprende las etapas de: (1) proporcionar un aminoácido unido a una resina; (2) desproteger el aminoácido unido a la resina; (3) acoplar un aminoácido al aminoácido unido a la resina desprotegido; (4) repetir las etapas (3) hasta que se obtiene un péptido deseado, en el que al menos dos de los aminoácidos acoplados en cualquiera de las etapas anteriores comprenden cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y al menos un aminoácido α,α -disustituido comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas. Durante el transcurso de la síntesis anterior, se pueden variar diversos parámetros, incluyendo, pero sin limitarse a, la colocación de los aminoácidos con cadenas laterales terminalmente insaturadas, la estereoquímica de los aminoácidos, la longitud y funcionalidad de las cadenas laterales terminalmente insaturadas, y los restos de aminoácidos utilizados.

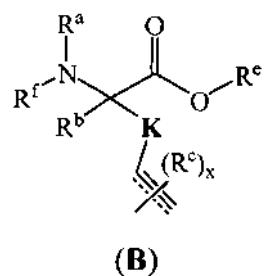
Después de que un polipéptido deseado se sintetiza usando una técnica apropiada, el polipéptido se pone en contacto con un catalizador específico para promover el "cosido" del polipéptido. Por ejemplo, el polipéptido unido a la resina se puede poner en contacto con un catalizador para promover el "cosido", o se puede escindir primero de la resina, y después se puede poner en contacto con un catalizador para promover el "cosido".

Se describe un método para obtener un polipéptido de fórmulas (I), (I-a), (I-b), o (I-c) que comprende las etapas de:

(i) proporcionar un bis-aminoácido de la fórmula:

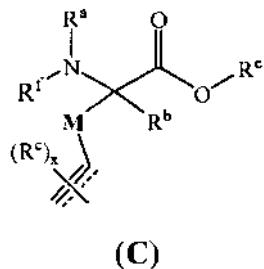


(ii) proporcionar un aminoácido de la fórmula:



20

(iii) proporcionar un aminoácido de la fórmula:



en las que las variables K, L₁, L₂, M, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, x, y —————— se definen aquí;

(iv) proporcionar al menos un aminoácido adicional; y

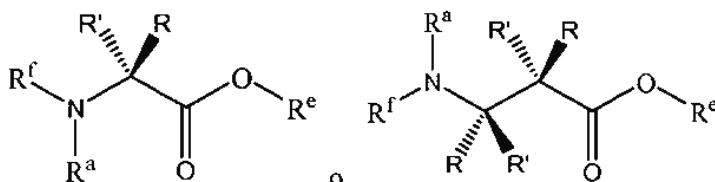
25 (v) acoplar dichos aminoácidos de fórmulas (A), (B), y (C) con al menos un aminoácido de la etapa (iv) en condiciones adecuadas para proporcionar un polipéptido de fórmulas (I), (I-a), (I-b), o (I-c).

Como se usa aquí, la frase “proporcionar al menos un aminoácido adicional” se refiere a proporcionar al menos un aminoácido natural o no natural estructuralmente diferente de un compuesto de fórmulas (A), (B), o (C). El método sintético anterior puede emplear cualquiera y todos los aminoácidos conocidos a fin de generar un polipéptido de una cualquiera de las fórmulas (I) a (VII), y sus subconjuntos. En ciertos casos, los aminoácidos empleables por el método sintético anterior se definen y describen aquí.

En ciertos casos, la etapa (iv) proporciona al menos dos aminoácidos adicionales (*es decir*, estructuralmente diferentes). En ciertos casos, la etapa (iv) proporciona al menos tres aminoácidos adicionales. En ciertos casos, la etapa (iv) proporciona al menos cuatro aminoácidos adicionales. En ciertos casos, la etapa (iv) proporciona al menos cinco aminoácidos adicionales.

- 10 En ciertos casos, la etapa (iv) incluye además proporcionar un péptido que se incorporará en el polipéptido de la invención. En ciertos casos, la etapa (iv) incluye además proporcionar un péptido que comprende al menos 2 aminoácidos. En ciertos casos, la etapa (iv) incluye además proporcionar un péptido que comprende al menos 3 aminoácidos. En ciertos casos, la etapa (iv) incluye además proporcionar un péptido que comprende al menos 4 aminoácidos. En ciertos casos, la etapa (iv) incluye además proporcionar un péptido que comprende al menos 5 aminoácidos.
- 15

En ciertos casos, el al menos un tipo de aminoácido adicional de la etapa (iv) corresponde a las fórmulas:



en las que \mathbf{R}' , \mathbf{R} , \mathbf{R}^a , \mathbf{R}^e , y \mathbf{R}^f son como se definen anteriormente y aquí.

- 20 Diferentes aminoácidos tienen diferentes tendencias a formar estructuras secundarias diferentes. Por ejemplo, metionina (M), alanina (A), leucina (L), glutamato (E), y lisina (K) tienen todos ellos tendencia especialmente elevada a formar hélice alfa. Por el contrario, prolina (P) y glicina (G) son destructores de la hélice alfa. De este modo, en ciertos casos, el al menos un aminoácido de la etapa (iv) se refiere a un grupo seleccionado de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, triptófano, tiroxina, y valina.

- 25 En ciertos casos, la reacción anterior de la etapa (iv) comprende además el uso de un reactivo de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxo-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBroP), 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), N,N'-carbonildiimidazol (CDI), 3-(dietoxifosforilo)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), 1-hidroxi-7-benzotriazol (HOBr), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)uranio (TDBTU), y tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurano (TSTU)).
- 30
- 35

- 40 En ciertos casos, la reacción anterior de la etapa (iv) comprende además una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, hidróxido de trietilbencilmamonio, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilmorfolina, diisopropiletilamina (DIPEA), tetrametiletilendiamina (TMEDA), piridina (Py), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), o trietilamina (NEt₃).

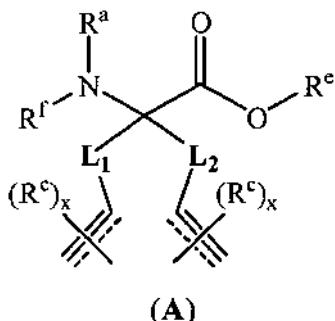
- 45 En ciertos casos, la reacción de la etapa (iv) se lleva a cabo en un medio adecuado. Un medio adecuado es un disolvente o una mezcla de disolventes que, en combinación con las parejas y reactivos de reacción combinados, facilita el progreso de la reacción entre ellos. Un disolvente adecuado puede solubilizar uno o más de los componentes de la reacción, o, como alternativa, el disolvente adecuado puede facilitar la suspensión de uno o más de los componentes de la reacción; véase generalmente March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5^a Edición, John Wiley & Sons, 2001, y Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2^a Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los disolventes adecuados incluyen éteres, hidrocarburos halogenados, disolventes aromáticos, disolventes apróticos polares, o sus mezclas. En otros casos, el disolvente es éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), acetonitrilo (ACN), cloroformo, tolueno, benceno, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), N-metil pirrolidinona (NMP), o sus mezclas.
- 50

En otros casos, la reacción de la etapa (iv) se lleva a cabo a temperatura adecuada, tal como entre alrededor de 0°C y alrededor de 100°C.

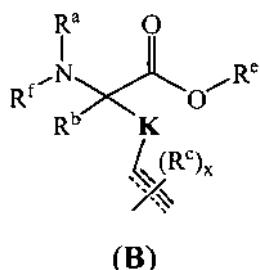
Se describe un método para obtener un polipéptido de fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII), o cualesquiera subconjuntos de las mismas, que comprende las etapas de:

5

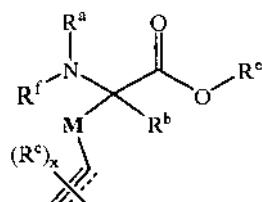
(i) proporcionar un bis-aminoácido de la fórmula:



(ii) proporcionar un aminoácido de la fórmula:



(iii) proporcionar un aminoácido de la fórmula:



10

en las que **K**, **L₁**, **L₂**, **M**, **R^a**, **R^b**, **R^c**, **R^e**, **R^f**, **x**, y son como se definen anteriormente y aquí;

(iv) proporcionar al menos un aminoácido adicional;

(v) acoplar por ejemplo aminoácidos de fórmulas (A), (B), y (C) con al menos un aminoácido adicional de la etapa (iv) para proporcionar un polipéptido de fórmulas (I), (I-a), o (I-b); y

15

(vi) tratar el polipéptido de la etapa (v) con un catalizador.

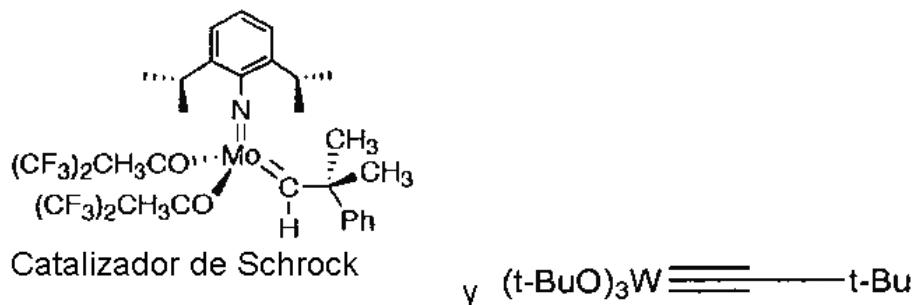
En ciertos casos, la reacción de la etapa (iv) comprende un reactivo de acoplamiento adecuado, una base adecuada, un medio adecuado, y/o se lleva a cabo a una temperatura adecuada.

20

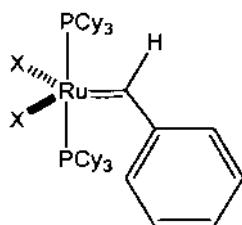
Una persona de pericia normal en la técnica sabrá que se puede utilizar una variedad de catalizadores en la etapa (vi) del método anterior. La selección de un catalizador particular variará con las condiciones de reacción utilizadas y los grupos funcionales presentes en el péptido particular. En ciertos casos, el catalizador de la etapa (vi) es un catalizador de metátesis de cierre de anillo (RCM). En ciertos casos, el catalizador de RCM es un catalizador de volframio (W), molibdeno (Mo), o rutenio (Ru). En ciertos casos, el catalizador de RCM es un catalizador de rutenio. Los catalizadores de RCM adecuados, utilizables mediante el método sintético anterior, incluyen catalizadores como

se representan más abajo, y como se describen en Grubbs et al., Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446-452; patente U.S. nº 5.811.515; Schrock et al., Organometallics (1982) 1 1645; Gallivan et al., Tetrahedron Letters (2005) 46:2577-2580; Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121:9453; y Chem. Eur. J. (2001) 7:5299.

En ciertos casos, el catalizador de RCM es un catalizador de Schrock. En ciertos casos, el catalizador de Schrock se selecciona de cualquiera de los siguientes:



En ciertos casos, el catalizador de RCM es un catalizador de Grubbs. En ciertos casos, el catalizador de Grubbs se selecciona de cualquiera de los siguientes:



10

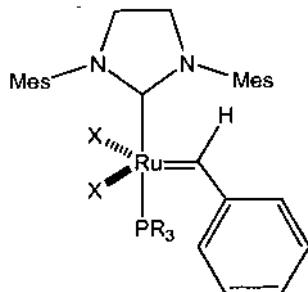
$X = Cl; Br; I$

$Cy = \text{ciclohexilo}$

Bencilidenbis-(triciclohexilfosfina)-dclororrutenio ($X = Cl$)

Bencilidenbis-(triciclohexilfosfina)-dibromorrutenio ($X = Br$)

Bencilidenbis-(triciclohexilfosfina)-diyodorrutenio ($X = I$);



15

$X = Cl; Br; I$

$R = \text{ciclohexilo (Cy); fenilo (Ph); bencilo (Bn)}$

1,3-(Bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dcloro-(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio ($X = Cl; R = \text{ciclohexilo}$)

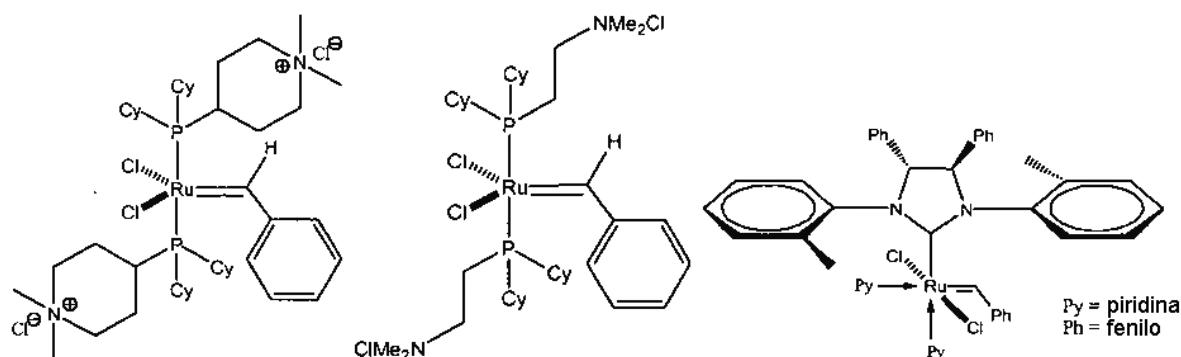
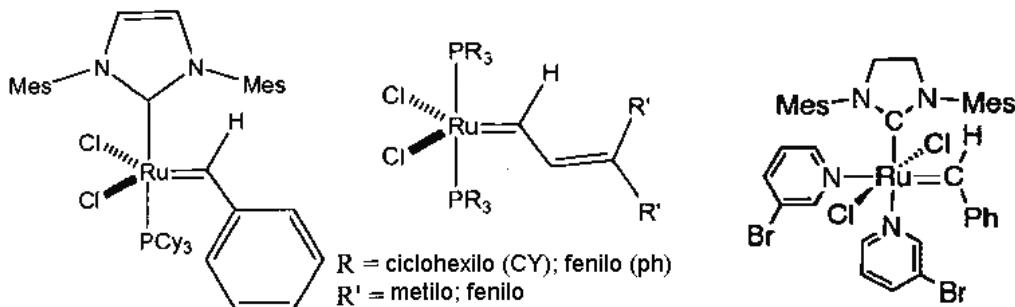
20

1,3-(Bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dibromo-(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio ($X = Br; R = \text{ciclohexilo}$)

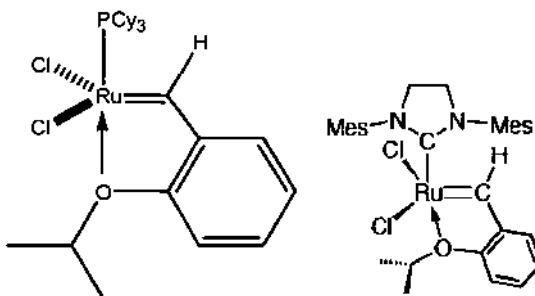
1,3-(Bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)diyodo-(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio ($X = I; R = \text{ciclohexilo}$)

1,3-(Bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dcloro-(fenilmetileno)(trifenilfosfina)rutenio ($X = Cl; R = \text{fenilo}$)

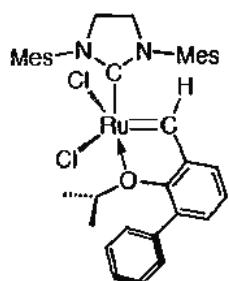
1,3-(Bis(mesitil)-2-imidazolidinilideno)dicloro-(fenilmetileno)(tribencifosfina)rutenio ($X = Cl$; $R = bencilo$);



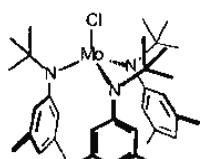
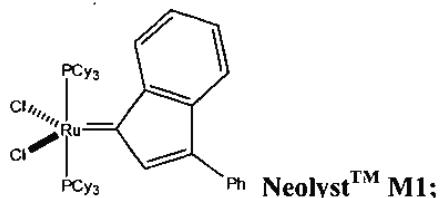
En ciertos casos, el catalizador de RCM es un catalizador de Grubbs-Hoveyda. En ciertos casos, el catalizador de Grubbs-Hoveyda se selecciona de cualquiera de los siguientes:



En ciertos casos, el catalizador de RCM se selecciona de cualquiera de los siguientes:



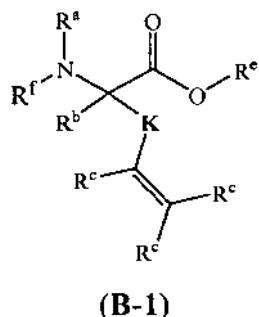
Catalizador de Blechart:



Catalizador de Furstner

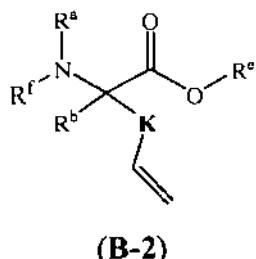
También se apreciará que, además de los catalizadores de RCM, se pueden utilizar igualmente otros reactivos capaces de promover la formación del enlace carbono-carbono. Por ejemplo, otras reacciones que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, reacciones de acoplamiento con paladio, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal de transición, acoplamientos de pinacol (aldehídos terminales), hidrocirconación (alquinos terminales), reacciones de adición nucleofílica, y reacciones de acoplamiento de NHK (Nozaki-Hiyama-Kishi (Furstner et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 12349)). De este modo, los restos reactivos apropiados se incorporan primero en aminoácidos deseados o aminoácidos no naturales, y después el péptido se somete a condiciones de reacción para efectuar el “cosido” y la estabilización subsiguiente de una estructura secundaria deseada.

En ciertos casos, un compuesto de fórmula (B) tiene la fórmula:



en la que K, R^a, R^c, R^e, y R^f son como se definen anteriormente y aquí.

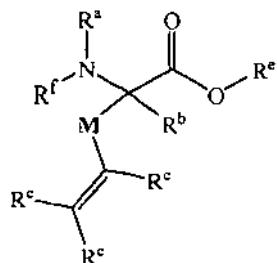
En ciertos casos, un compuesto de fórmula (B) tiene la fórmula:



15

en la que K, R^a, R^c, R^e, y R^f son como se definen anteriormente y aquí.

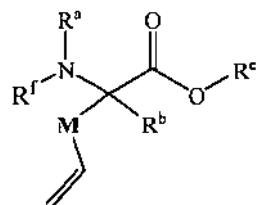
En ciertos casos, un compuesto de fórmula (C) tiene la fórmula:



(C-1)

en la que M, R^a , R^c , R^e , y R^f son como se definen anteriormente y aquí.

En ciertos casos, un compuesto de fórmula (C) tiene la fórmula:



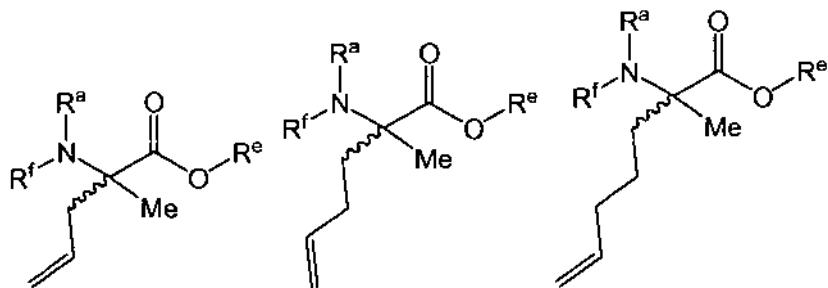
(C-2)

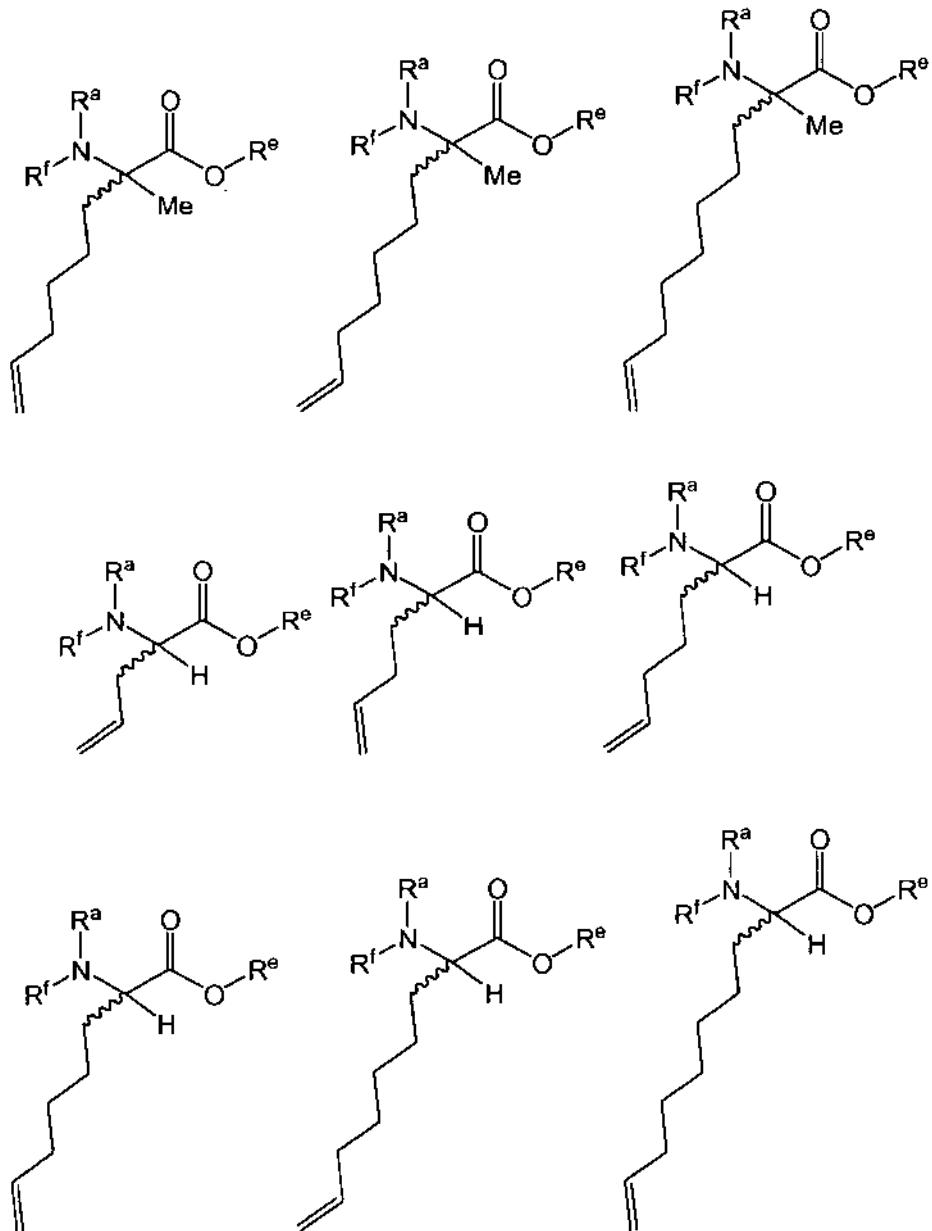
- 5 en el que M, R^a , R^c , R^e , y R^f son como se definen anteriormente y aquí.

Los aminoácidos ejemplares de fórmulas (B) y (C) (que corresponden a aminoácidos con una cadena lateral terminalmente insaturada) incluyen, pero no se limitan a, aquellos como se representan más abajo, en los que R^a , R^f , y R^e son como se definen anteriormente y aquí. En ciertos casos, R^a es hidrógeno, y R^f es -Boc o -Fmoc. En ciertos casos, tanto R^a como R^f son hidrógeno. En ciertos casos, R^e es hidrógeno.

- 10 En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (B) es un aminoácido configurado R. En ciertos casos, un aminoácido configurado R de fórmula (B) es un D-aminoácido. En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (B) es un aminoácido configurado S. En ciertos casos, un aminoácido configurado S de fórmula (B) es un L-aminoácido. En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (B) es racémico. En ciertos casos, los aminoácidos de fórmula (B) son una mezcla de D- y L-aminoácidos.
- 15 En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (C) es un aminoácido configurado R. En ciertos casos, un aminoácido configurado R de fórmula (C) es un D-aminoácido. En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (C) es un aminoácido configurado S. En ciertos casos, un aminoácido configurado S de fórmula (C) es un L-aminoácido. En ciertos casos, un aminoácido de fórmula (C) es racémico. En ciertos casos, los aminoácidos de fórmula (C) son una mezcla de D- y L-aminoácidos.

20 Aminoácidos ejemplares de fórmulas (B) y (C)





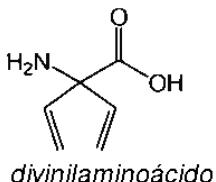
Se describe un método para sintetizar un polipéptido de la invención, que comprende las etapas de:

- 5 (1) proporcionar un número seleccionado de aminoácidos que comprende (i) al menos dos aminoácidos, cada comprendiendo cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y (ii) al menos un aminoácido α,α -disustituido que comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas;

(2) acoplar juntos el número seleccionado de aminoácidos para generar un primer péptido; y

10 (3) tratar el primer péptido con un catalizador adecuado para proporcionar un péptido cosido.

En ciertos casos, se excluye específicamente divinil aminoácido como "un aminoácido α,α -disustituido que comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas".

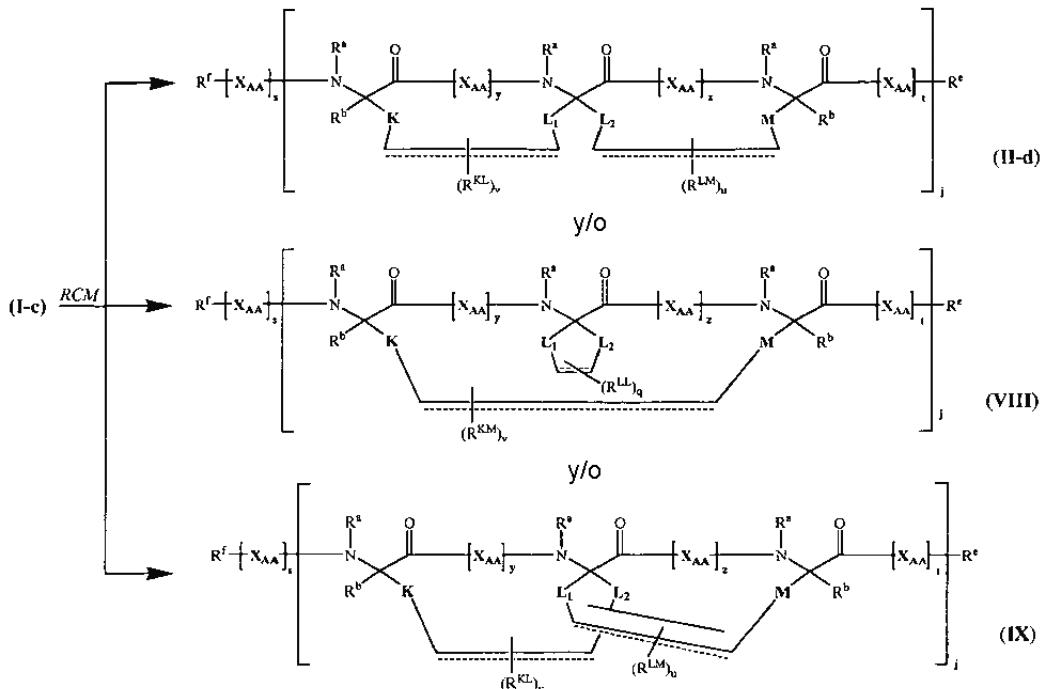


En ciertos casos, cada cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada es reactiva frente a la metátesis de cierre de anillo. En ciertos casos, el catalizador adecuado es un catalizador de metátesis de anillo. En ciertos casos, el catalizador de metátesis de cierre de anillo puede generar al menos dos anillos reticulados mediante el método anterior. Dependiendo de la naturaleza de los aminoácidos seleccionados y su localización específica en la cadena peptídica, los polipéptidos cosidos de la presente invención pueden comprender al menos 2, 3, 4, 5, 6, o 7 reticulaciones, y pueden comprender uno o más isómeros constitucionales/estructurales (es decir, compuestos con el mismo peso molecular pero que tienen diferente conectividad). Por ejemplo, como se representa en el siguiente Esquema, en ciertos casos, el “cosido” en tandem de un polipéptido de fórmula (I-c), como se describe anteriormente y aquí, proporciona tres posibles productos cosidos, designados aquí como (II-d), (VIII), y (IX), en los que K, M, L₁, L₂, R^a, R^b, R^c, R^e, R^f, X_{AA}, R^{KL}, R^{LL}, R^{LM}, s, t, j, p, y, z, u, q, y v, son como se definen aquí.

En ciertos casos, el método sintético anterior genera un producto cosido como producto preferido. Como se usa aquí, un “producto preferido” se refiere a un isómero constitucional presente como el constituyente principal en una mezcla de isómeros. En ciertos casos, un “producto preferido” se refiere a un isómero constitucional presente como componente en al menos alrededor de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, o 99%, de una mezcla isomérica. En ciertos casos, el producto preferido corresponde a un compuesto de fórmula (II-d).

En ciertos casos, los productos reticulados anidados (*por ejemplo*, fórmula (VIII)) o solapantes (*por ejemplo*, fórmula (IX)) son productos minoritarios. En ciertos casos, los productos reticulados anidados (*por ejemplo*, fórmula (VIII)) o solapantes (*por ejemplo*, fórmula (IX)) no se generan a partir de la reacción.

20 “Cosido” en tandem de un polipéptido de fórmula (I-c)



El método sintético anterior se puede modificar adicionalmente para incluir al menos tres grapas de reticulación:

- 25 (1) proporcionando un número seleccionado de aminoácidos naturales o no naturales, en el que dicho número comprende: (i) al menos cuatro aminoácidos, comprendiendo cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y (ii) al menos un aminoácido α,α -disustituido que comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas;
- (2) acoplar juntos el número seleccionado de aminoácidos para generar un primer péptido; y
- (3) tratar el primer péptido con un catalizador adecuado.

Adicionalmente, el método sintético anterior se puede modificar para incluir al menos tres grapas de reticulación:

- (1) proporcionando un número seleccionado de aminoácidos naturales o no naturales, en el que dicho número comprende: (i) al menos dos aminoácidos, comprendiendo cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y (ii) al menos dos aminoácidos α,α -disustituidos, comprendiendo cada uno dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas;
- 5 (2) acoplar juntos el número seleccionado de aminoácidos para generar un primer péptido; y
- (3) tratar el primer péptido con un catalizador adecuado.

Las modificaciones anteriores al método sintético se proporcionan solamente como ejemplos, y no están destinadas a limitar el alcance o meta de la presente invención. La presente invención contempla cualquiera y todos los tipos de modificaciones a fin de proporcionar al menos 2, 3, 4, 5, 6, o 7, grapas reticuladas en los polipéptidos descritos anteriormente.

10 Los aminoácidos anteriores que comprenden una a dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas se incorporan así en la cadena polipeptídica a fin de proporcionar cadenas laterales próximas terminalmente insaturadas. Estas cadenas laterales próximas terminalmente insaturadas pueden estar en el mismo plano entre sí, o en el mismo lado de la cadena polipeptídica, en cualquier conformación dada del polipéptido. Con el tratamiento con un catalizador adecuado, estas cadenas laterales próximas reaccionan entre sí vía el "grapado" para proporcionar un polipéptido cosido, conformacionalmente estabilizado. En ciertos casos, las cadenas laterales próximas terminalmente insaturadas están dispuestas de manera que la "grapa" resultante no interfiera con la actividad biológica/terapéutica del polipéptido cosido de la invención.

20 Modificaciones sintéticas adicionales

Después del "cosido" de un polipéptido de la invención, como se describe anteriormente, el método puede comprender además una modificación o modificaciones sintéticas adicionales. Se puede realizar cualquier modificación química o biológica. En ciertos casos, tales modificaciones incluyen reducción, oxidación, y adiciones nucleofílicas o electrofílicas a un grupo funcional (por ejemplo, un doble enlace proporcionado de una reacción de metátesis) de la reticulación para proporcionar un polipéptido cosido modificado sintéticamente. Otras modificaciones pueden incluir conjugación de un polipéptido cosido, o un polipéptido cosido modificado sintéticamente, con un agente biológicamente activo, etiqueta o agente de diagnóstico en cualquier parte en el armazón polipeptídico cosido, por ejemplo tal como en el término N del polipéptido cosido, el término C del polipéptido cosido, en una cadena lateral de aminoácido del polipéptido cosido, o en uno o más sitios cosidos modificados o no modificados (es decir, a una grapa). Tal modificación puede ser útil para suministrar el péptido o agente biológicamente activo a una célula, tejido u órgano. Tales modificaciones pueden permitir la selección como diana de un tipo particular de célula o tejido.

De este modo, en ciertos casos, el método sintético anterior comprende además:

- 35 (vii) tratar el polipéptido de la etapa (vi) con un agente adecuadamente reactivo en condiciones adecuadas para proporcionar un polipéptido cosido modificado sintéticamente.

Alguien de pericia normal en la técnica que se puede emplear una amplia variedad de reacciones, condiciones, y "agentes adecuadamente reactivos" para promover tal transformación; por lo tanto se prevé una amplia variedad de reacciones, condiciones y agentes reactivos; véase, generalmente, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M.B. Smith and J. March, 5^a Edición, John Wiley & Sons, 2001; Advance Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis, Carey and Sundberg, 3^a Edition, Plenum Press, Nueva York, 1993; y Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, 2^a Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los "agentes adecuadamente reactivos" ejemplares pueden ser cualquier agente reactivo con un enlace múltiple (*por ejemplo*, un doble o triple enlace). En ciertos casos, los agentes adecuadamente reactivos son capaces de reaccionar con un doble enlace o un triple enlace, por ejemplo, vía una reacción de hidrogenación, osmilación, hidroxilación (mono- o di-), aminación, halogenación, cicloadición (*por ejemplo*, ciclopropanación, aziridinación, epoxidación), oximercuriación, y/o una reacción de hidroboronación, para proporcionar un enlace sencillo o un enlace doble funcionalizado. Como reconocerá claramente una persona de pericia normal en la técnica, estas transformaciones descritas anteriormente introducirán funcionalidades compatibles con las estructuras estabilizadas particulares y las interacciones biológicas deseadas. Tales funcionalidades incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; halo; ciano; nitró; azido; imino; oxo; y tioxo.

En otro aspecto, en ciertos casos, el método anterior comprende además

- 55 (vii) tratar el polipéptido de la etapa (vi) con un agente adecuadamente reactivo para proporcionar un polipéptido cosido modificado sintéticamente, y

(viii) tratar el polipéptido cosido modificado de la etapa (vii) con un agente biológicamente activo para proporcionar un polipéptido cosido modificado conjugado a un agente biológico activo.

Adicionalmente, en otro aspecto, en ciertos casos, el método anterior comprende:

5 (vii) tratar un péptido cosido de la etapa (vi) con un agente biológicamente activo para proporcionar un péptido cosido conjugado a un agente biológico activo.

En otro aspecto, en ciertos casos, el método anterior comprende además

10 (vii) tratar el polipéptido de la etapa (vi) con un reactivo adecuado para proporcionar un polipéptido cosido modificado sintéticamente, y

10 (viii) tratar el polipéptido cosido modificado de la etapa (vii) con un agente de diagnóstico para proporcionar un polipéptido cosido modificado conjugado a un agente de diagnóstico.

Adicionalmente, en otro aspecto, en ciertos casos, el método anterior comprende:

15 (vii) tratar un péptido cosido de la etapa (vi) con un agente de diagnóstico para proporcionar un péptido cosido conjugado a un agente de diagnóstico.

La conjugación de un agente (por ejemplo, una etiqueta, un agente de diagnóstico, un agente biológicamente activo) al polipéptido de la invención se puede lograr de muchas maneras diferentes. El agente se puede conjugar covalentemente, directa o indirectamente, al péptido en el sitio del grapado, o al término N o al término C de la cadena polipeptídica. Como alternativa, el agente se puede conjugar de forma no covalente, directa o indirectamente, al polipéptido en el sitio de grapado, o al término N o al término C de la cadena polipeptídica. La conjugación covalente indirecta es por medio de uno o más enlaces covalentes. La conjugación no covalente indirecta es por medio de uno o más enlaces no covalentes. La conjugación también puede ser vía una combinación de fuerzas/enlaces no covalentes y covalentes. El agente también se puede conjugar a través de un grupo enlazador covalente o no covalente.

20 En la conjugación de un agente biológicamente activo y/o agente de diagnóstico al polipéptido de la presente invención, se puede usar cualquier enlace adecuado. Tales enlaces incluyen enlaces amídicos, enlaces de, éster, enlaces de disulfuro, enlaces carbono-carbono, carbamato, carbonato, urea, hidrazida, y similares. En algunos casos, el enlace es escindible en condiciones fisiológicas (por ejemplo, enzimáticamente escindible, escindible con un pH alto o bajo, con calor, luz, ultrasonidos, rayos X, etc.). Sin embargo, en algunos casos, el enlace no es escindible.

Síntesis combinatoria de nuevas estructuras estabilizadas

25 También se apreciará por el experto normal en la técnica que el método sintético como se describe anteriormente también se puede aplicar a la síntesis combinatoria de polipéptidos de la invención. Aunque las técnicas de síntesis combinatoria se pueden aplicar en disolución, es más típico que las técnicas combinatorias se lleven a cabo en fase sólida usando técnicas de separación y reunión. Durante el transcurso de la síntesis combinatoria, se pueden variar diversos parámetros, incluyendo, pero sin limitarse a, la colocación de aminoácidos con cadenas laterales terminalmente insaturadas, la estereoquímica de los aminoácidos, la longitud y funcionalidad de las cadenas laterales terminalmente insaturadas, y los restos de aminoácidos utilizados.

30 Se describen métodos para la síntesis de librerías de nuevos polipéptidos de la invención, como se describen anteriormente, que comprenden (1) proporcionar una colección de aminoácidos unidos a resina; (2) desproteger cada uno de dichos aminoácidos unidos a resina; (3) separar dicha colección de aminoácidos desprotegidos unidos a resina en n porciones iguales, en el que n representa el número de diferentes tipos de aminoácidos a acoplar; (4) acoplar cada uno de los n tipos de aminoácidos al aminoácido desprotegido; (5) combinar juntas cada una de las n porciones; y (6) repetir las etapas (2)-(5) hasta que se obtiene un polipéptido deseado, en el que al menos dos de los aminoácidos acoplados en cualquiera de las etapas anteriores comprenden cada uno al menos una cadena lateral de aminoácido terminalmente insaturada, y al menos un aminoácido α,α -disustituido comprende dos cadenas laterales de aminoácidos terminalmente insaturadas. Después de que se sintetiza un polipéptido deseado, el polipéptido unido a resina se puede poner en contacto con un catalizador para promover el "cosido", o se puede escindir primero de la resina y después se pone en contacto con un catalizador para promover el "cosido".

35 Se apreciará por el experto normal en la técnica que las librerías de los compuestos que tienen estructuras secundarias estabilizadas se pueden diversificar además en restos funcionales específicos después de que se forman las estructuras estabilizadas deseadas. Por ejemplo, las funcionalidades de aminoácidos libres o latentes se pueden diversificar, o como alternativa o adicionalmente, la funcionalidad libre o latente presente en los reticuladores se puede diversificar. En casos particularmente preferidos, pero en un ejemplo, la hidrofilia de estructuras estabilizadas se puede incrementar mediante la introducción de restos hidroxilo. Como observará un experto normal en la técnica, las reacciones de diversificación se seleccionarán para introducir funcionalidades compatibles con las estructuras estabilizadas particulares y las interacciones biológicas deseadas, y estas funcionalidades incluyen, pero

no se limitan a, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido, halo; ciano; nitro; azido; imino; oxo; y tioxo.

5 Métodos de uso

Se describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que comprende administrar a un sujeto diagnosticado con o que tiene susceptibilidad a la enfermedad, trastorno o afección, una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido de la invención, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo. Las enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares que se pueden tratar mediante administración de un polipéptido de la invención comprenden enfermedades, trastornos o afecciones proliferativas, neurológicas, inmunológicas, endocrinológicas, cardiovasculares, hematológicas, e inflamatorias, y afecciones caracterizadas por muerte celular prematura o indeseada.

10 [0250] Como se usa aquí, una enfermedad, afección o trastorno proliferativo incluye, pero no se limita a, cáncer, trastornos neoplásicos hematopoyéticos, enfermedad de mama proliferativa, trastornos proliferativos del pulmón, trastornos proliferativos del colon, trastornos proliferativos del hígado, y trastornos proliferativos del ovario.

15 Los ejemplos de cánceres tratables mediante el método anterior incluyen carcinoma, sarcoma, o trastornos metastásicos, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de colon, cáncer de pulmón fibrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rhabdomiosarcoma, cáncer 20 gástrico, cáncer esofágico, cáncer rectal, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer de la cabeza y cuello, cáncer de piel, cáncer de cerebro, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, carcinoma pulmonar 25 microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendrogioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, o sarcoma de Kaposi.

30 Los ejemplos de trastornos neoplásicos hematopoyéticos, tratables mediante el método anterior, incluyen enfermedades que implican células hiperplásicas/de origen hematopoyético, por ejemplo que surgen de líneas mieloídes, linfoídes o eritroides, o sus células precursoras. En ciertos casos, las enfermedades surgen de leucemias agudos pobremente diferenciados, por ejemplo leucemia eritroblástica y leucemia megacarioblástica aguda. Los trastornos de mieloide ejemplares adicionales incluyen, pero no se limitan a, leucemia promieloide aguda (APML), leucemia mielogenosa aguda (AML) y leucemia mielogenosa crónica (CML) (revisado en Vaickus, L. (1991) Crit Rev. in Oncol./Hematol. 11:267-97); las malignidades linfoídes incluyen, pero no se limitan a, leucemia linfooblástica aguda (ALL), que incluye ALL de estirpe B y ALL de estirpe T. Leucemia linfoцитaria crónica (CLL), leucemia prolinfocítica (PLL), leucemia de células pilosas (HLL) y macroglobulinemia de Waldenstrom (WM). Formas adicionales de linfomas malignos incluyen, pero no se limitan a, linfoma no de Hodgkin y sus variantes, linfomas de células T periférico, leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL), linfoma de células T cutáneo (CTCL), leucemia linfoцитaria granular grande (LGF), enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Reed-Sternberg.

35 Los ejemplos de enfermedad de mama proliferativa, tratable mediante el método anterior, incluye hiperplasia epitelial, adenosis esclerosante, y papilomas de conductos pequeños; tumores, por ejemplo, tumores estrómicos tales como fibroadenoma, tumor filoides, y sarcomas, y tumores epiteliales tales como papiloma de conducto grande; carcinoma de la mama, incluyendo carcinoma *in situ* (no invasivo) que incluye carcinoma ductal *in situ* (incluyendo enfermedad de Paget) y carcinoma lobular *in situ*, y carcinoma invasivo (infiltrante), incluyendo, pero no sin limitarse a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma medular, carcinoma coloide (mucígeno), carcinoma tubular, y carcinoma papilar invasivo, y neoplasmas malignos misceláneos. Los trastornos en la mama masculina incluyen, pero no se limitan a, ginecomastia y carcinoma.

40 Los ejemplos de trastornos proliferativos del pulmón, tratables mediante el método anterior, incluyen, pero no se limitan a, carcinoma broncogénico, incluyendo síndromes paraneoplásicos, carcinoma bronquioloalveolar, tumores neuroendocrinos, tales como carcinoide bronquial, tumores misceláneos, y tumores metastásicos; patologías de la pleura, incluyendo efusiones pleurales inflamatorias, efusiones pleurales no inflamatorias, neumotórax, y tumores pleurales, incluyendo tumores fibrosos solitarios (fibroma pleural) y mesotelioma maligno.

45 Los ejemplos de trastornos proliferativos del colon, tratables mediante el método anterior, incluyen, pero no se limitan a, pólipos no neoplásicos, adenomas, síndromes familiares, carcinogénesis colorrectal, carcinoma colorrectal, y tumores carcinoides.

Los ejemplos de trastornos proliferativos del hígado, tratables mediante el método anterior, incluyen, pero no se limitan a, hiperplasias nodulares, adenomas, y tumores malignos, incluyendo carcinoma primario del hígado y tumores metastásicos.

5 Los ejemplos de trastornos proliferativos del ovario, tratables mediante el método anterior, incluyen, pero no se limitan a, tumores ováricos tales como tumores de epitelio celómico, tumores serosos, tumores mucígenos, tumores endometeroideos, adenocarcinoma de células claras, cistadenofibroma, tumor de Brenner, tumores epiteliales superficiales; tumores de células germinales tales como teratomas maduros (benignos), teratomas monodérmicos, teratomas malignos inmaduros, disgerminoma, tumor de seno endodérmico, coriocarcinoma; tumores estrómicos del cordón sexual, tales como tumores de células teca-granulosas, tecomafibromas, androblastomas, tumores de células de Hill, y gonadoblastoma; y tumores metastásicos tales como tumores de Krukenberg.

10 15 Los polipéptidos descritos aquí también se pueden usar para tratar, prevenir o diagnosticar afecciones caracterizadas por muerte celular sobreactiva o muerte celular debido a agresión fisiológica, etc. Algunos ejemplos de afecciones caracterizadas por muerte celular prematura o indeseada son o como alternativa proliferación celular indeseada o excesiva incluyen, pero no se limitan a, afecciones hipocelulares/hipoplásicas, acelulares/aplásicas, o hipercelulares/hiperplásicas. Algunos ejemplos incluyen trastornos hematológicos que incluyen, pero no se limitan a, anemia de Fanconi, anemia aplásica, talasemia, neutropenia congénita, mielodisplasia. Los polipéptidos de la invención que actúan para disminuir la apoptosis se pueden usar para tratar trastornos asociados con un nivel indeseable de muerte celular. De este modo, los péptidos antiapoptóticos de la invención se pueden usar para tratar trastornos tales como aquellos que conducen a muerte celular asociada con infección vírica, por ejemplo infección 20 asociada con infección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

25 Una amplia variedad de enfermedades neurológicas se caracterizan por la pérdida gradual de conjuntos específicos de neuronas, y los péptidos antiapoptóticos se pueden usar en el tratamiento de estos trastornos. Tales trastornos incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal, y diversas formas de degeneración cerebelosa. La pérdida celular en estas enfermedades no incluye una respuesta inflamatoria, y la apoptosis parece ser el mecanismo de muerte celular. Además, un número de enfermedades hematológicas están asociadas con una menor producción de glóbulos rojos. Estos trastornos incluyen anemia asociada con enfermedad crónica, anemia aplásica, neutropenia crónica, y los síndromes mielodisplásicos. Los trastornos de la producción de glóbulos rojos, tales como síndrome mielodisplásico y algunas formas de anemia aplásica, están asociados con un aumento de la muerte celular apoptótica en la médula ósea. Estos trastornos podrían resultar de la activación de genes que promueven la apoptosis, deficiencias adquiridas en células estrómicas o factores de supervivencia hematopoyéticos, o los efectos directos de toxinas y mediadores de respuestas inmunitarias. Dos trastornos habituales asociados con la muerte celular son infartos de miocardio y apoplejía. En ambos trastornos, las células en el área central de la isquemia, que se produce en el caso de pérdida aguda de flujo sanguíneo, parecen morir rápidamente como resultado de la necrosis. Sin embargo, fuera de la zona isquémica central, las células mueren a lo largo de un período de tiempo más alargado, y morfológicamente parecen morir por apoptosis. Los péptidos antiapoptóticos de la invención se pueden usar para tratar tales trastornos asociados con muerte celular indeseable.

30 35 40 45 Algunos ejemplos de trastornos neurológicos que se pueden tratar con los polipéptidos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, amiloidosis hemorrágica cerebral hereditaria de tipo holandesa, amiloidosis reactiva, nefropatía amiloidea familiar con urticaria y sordera, síndrome de Muckle-Wells, mieloma idiopático; mieloma asociado a macroglobulinemia, polineuropatía amiloidea familiar, cardiomiopatía amiloidea familiar, amiloide cardíaca aislada, amiloidosis senil sistémica, diabetes de comienzo en el adulto, insulinoma, amiloide ventricular aislado, carcinoma medular de tiroides, amiloidosis familiar, hemorragia cerebral hereditaria, con amiloidosis, polineuropatía amiloidótica familiar, encefalopatía espongiforme ovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, síndrome de Gerstmann Straussler-Scheinker, encefalitis espongiforme bovina, una enfermedad mediada por priones, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, y enfermedad de cuerpos de Lewy.

50 Algunos ejemplos de trastornos endocrinológicos que se pueden tratar con los polipéptidos descritos aquí incluyen pero no se limitan a, diabetes, hipotiroidismo, hipopituitarismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, trastornos de fertilidad, etc.

Algunos ejemplos de trastornos inmunológicos que se pueden tratar con los polipéptidos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, rechazo de transplante de órganos, artritis, lupus, IBD, enfermedad de Crohn, asma, esclerosis múltiple, diabetes, enfermedades de injerto frente a hospedante, enfermedades autoinmunitarias, psoriasis, artritis reumatoide, etc.

55 60 Los ejemplos de trastornos cardiovasculares que se pueden tratar o prevenir con los polipéptidos de la invención incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, infarto de miocardio, apoplejía, trombosis, aneurisma, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, angina de pecho, muerte cardíaca repentina, cardiopatía hipertensiva; enfermedad de vasos no coronarios, tales como arteriosclerosis, enfermedad de vasos pequeños, nefropatía, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, xantomatosis, asma, hipertensión, enfisema y enfermedad pulmonar crónica; o una afección cardiovascular asociada con procedimientos de intervención ("trauma vascular de intervención

quirúrgica") tales como restenosis tras angioplastia, colocación de una derivación, endoprótesis, injertos de extirpación sintéticos o naturales, sonda permanente, válvula u otros dispositivos implantables.

Los polipéptidos cosidos de la invención pueden servir para tratar las enfermedades, trastornos o afecciones descritas anteriormente, interrumpiendo interacciones nativas proteína-proteína, proteína-ligando, y/o proteína-receptor. Por ejemplo, muchas interacciones proteína/proteína biológicamente importantes, tales como p53/MDM2 y Bcl-X1/Bak, están mediadas por una proteína que da una hélice en una hendidura de su pareja aceptora de la hélice. La interacción de p53 y MDM2, y las mutaciones en el gen p53, se han identificado en virtualmente la mitad de los casos de cáncer dados a conocer (véase Shair Chem. & Biol. 1997, 4, 791). A medida que se impone estrés sobre una célula, se cree que p53 orquesta una respuesta que conduce a la detención del ciclo celular y la reparación del ADN, o a la muerte celular programada. Al igual que las mutaciones en el gen p53 que alteran la función de la proteína p53 directamente, p53 se puede alterar mediante cambios en MDM2. Se ha demostrado que la proteína MDM2 se une a p53 e interrumpe la activación transcripcional al asociarse con el dominio de transactivación de p53. Por ejemplo, un péptido de 11 aminoácidos derivado del dominio de transactivación de p53 forma una hélice alfa anfipática de 2,5 vueltas, que se inserta en la grieta de MDM2.

De este modo, en ciertos casos, un polipéptido de la invención es un polipéptido alfa helicoidal que es capaz de unirse fuertemente a un acceptor de hélice e interrumpir interacciones nativas proteína/proteína. Estas estructuras se pueden identificar entonces usando técnicas de alto rendimiento para identificar péptidos de pequeñas moléculas óptimos. En ciertos casos, un polipéptido de la invención es un polipéptido p53 alfa helicoidal capaz de unirse a la proteína MDM2 de *Xenopus*. Las nuevas estructuras que interrumpen la interacción de MDM2 pueden ser útiles para muchas aplicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, el control de sarcomas de tejidos blandos (que sobreexpresan MDM2 en presencia de p53 de tipo salvaje). Estos cánceres se pueden mantener bajo control con pequeñas moléculas que podrían interceptar MDM2, evitando de ese modo la supresión de p53. Adicionalmente, se podrían usar interruptores de tipo moléculas pequeñas de las interacciones MDM2-p53 como terapia adyuvante para ayudar a controlar y modular el grado de la respuesta de apoptosis dependiente de p53 en quimioterapia convencional.

En ciertos casos, el polipéptido de la invención es homólogo a un péptido alfa helicoidal conocido. En ciertos casos, el polipéptido de la invención es al menos 80%, 85%, 90%, o 95% homólogo a un péptido alfa helicoidal conocido.

Además, los polipéptidos de la invención pueden ser útiles en el área de la ciencia de materiales. Por ejemplo, moléculas tales como lípidos y otras moléculas poliméricas se pueden unir a los restos peptídicos terminales y generar así biomateriales potencialmente importantes.

Además de los usos mencionados anteriormente, los polipéptidos de la invención se pueden usar para estudios en química bioinorgánica o en catalizadores, ya sea como un ligando para un metal de transición capaz de imitar un entorno biológico importante, o actuando en concierto con un catalizador de metal de transición particular para efectuar una reacción química deseada.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido cosido de la invención, o forma farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente una o más sustancias biológicamente activas adicionales. Según algunos casos, se proporciona un método de administrar una composición farmacéutica que comprende composiciones de la invención a un sujeto que lo necesite. En algunos casos, las composiciones de la invención se administran a seres humanos. Para los fines de la presente invención, la fase "ingrediente activo" se refiere generalmente a un polipéptido de la invención, como se describe aquí.

Aunque las descripciones de composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí están dirigidas principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, se entenderá por el experto que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a toda clase de animales. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos a fin de hacer las composiciones adecuadas para la administración a diversos animales está bien comprendida, y el farmacéutico veterinario normalmente experto puede diseñar y/o llevar a cabo tal modificación con experimentación simplemente normal, si la realiza. Los sujetos a los que se contempla la administración de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, seres humanos y/u otros primates, mamíferos, incluyendo mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, gatos, y/o perros; y/o pájaros, incluyendo pájaros comercialmente relevantes tales como pollos, patos, gansos, y/o pavos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas aquí se pueden preparar mediante cualquier método conocido o desarrollado después en la técnica de farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios adicionales, y después, si es necesario y/o deseable, conformar y/o empaquetar el producto en una unidad monodosis o de múltiples dosis deseada.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender a granel, como dosis unitaria individual, y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa aquí, una "dosis unitaria" es una

cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto, y/o una fracción conveniente de tal dosis, tal como, por ejemplo, la mitad o la tercera parte de tal dosis.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable, y/o cualesquiera ingredientes adicionales en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado, y dependiendo además de la vía mediante la cual se administra la composición. A título de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable, que, como se usa aquí, incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, diluyentes, u otros vehículos líquidos, auxiliares de la dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes, y similares, según sean adecuados a la forma de dosificación particular deseada. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, A. R. Gennaro, (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006) describe diversos vehículos usados para formular composiciones farmacéuticas, y técnicas conocidas para su preparación. En tanto en cuanto que cualquier medio vehículo convencional sea incompatible con una sustancia o sus derivados, de manera que produzca cualquier efecto biológico indeseado o interactúe de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéutica, se contempla que su uso está dentro del alcance de esta invención.

En algunos casos, el excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o 100% puro. En algunos casos, el excipiente está aceptado para uso en seres humanos y para uso veterinario. En algunos casos, el excipiente está aceptado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América. En algunos casos, el excipiente es de grado farmacéutico. En algunos casos, el excipiente satisface los estándar de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), la Farmacopea Europea (EP), la Farmacopea Británica, y/o la Farmacopea Internacional.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulantes, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgragantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes, y/o aceites. Tales excipientes se pueden incluir opcionalmente en las formulaciones de la invención. Los excipientes tales como manteca de cacao y ceras para suppositorio, agentes colorantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

Los diluyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y sus combinaciones.

Los agentes granulantes y/o dispersantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pasta de cítrico, agar, bentonita, celulosa y productos de la madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboximetil almidón sódico (glicolato de almidón sódico), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil celulosa de calcio, silicato de aluminio y magnesio (Veegum), lauril sulfato sodio de, compuestos de amonio cuaternario, etc., y sus combinaciones.

Los agentes tensioactivos y/o emulsionantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes naturales (*por ejemplo* acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, goma de tragacanto, musgo de Irlanda, colesterol, goma xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), arcillas coloidales (*por ejemplo* bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de aluminio y magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de peso molecular elevado (*por ejemplo* alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, y monoestearato de propilenglicol, polialcohol vinílico), carbómeros (*por ejemplo* carboxi polimetíleno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico, y polímero carboxivinílico), carrageenano, derivados celulosicos (*por ejemplo* carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos con sorbitán (*por ejemplo* monolaurato de polioxietilen sorbitán [Tween 20], polioxietilen sorbitán [Tween 60], monooleato de polioxietilen sorbitán [Tween 80], monopalmitato de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres polioxietilénicos (*por ejemplo* monoestearato de polioxietileno [Myrij 45], aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno, y Solutol), ésteres de ácidos grasos con sacarosa, ésteres de ácidos grasos con polietilenglicol (*por ejemplo* Cremophor), éteres polioxietilénicos (*por ejemplo* polioxietilen lauril éter [Brij 30]), polivinilpirrolidona, monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, laurilsulfato de

sodio, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, etc. y/o sus combinaciones.

los agentes aglutinantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, almidón (*por ejemplo* almidón de maíz y pasta de almidón); gelatina; azúcares (*por ejemplo* sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, molasas, lactosa, lactitol, manitol);

5 gomas naturales y sintéticas (*por ejemplo* acacia, alginato de sodio, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), y arabogalactano de aerce); alginatos; políoxido de etileno; polietilenglicol; sales inorgánicas de calcio; ácido silícico; polimetacrilatos; ceras; agua; alcohol; etc.; y sus combinaciones.

10 Los conservantes ejemplares pueden incluir antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de tipo alcohol, conservantes ácidos, y otros conservantes. Los antioxidantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito potásico, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, y sulfito de sodio. Los agentes quelantes ejemplares incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido cítrico monohidratado, edetato disódico, edetato dipotásico, ácido edético, ácido fumárico, ácido málico, ácido fosfórico, edetato de sodio, ácido tartárico, y edetato trisódico. Los conservantes antimicrobianos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxyetanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, y timerosal. Los conservantes antifúngicos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio, y ácido sórbico. Los conservantes de tipo alcohol ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico. Los conservantes ácidos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fítico. Otros conservantes incluyen, pero no se limitan a, tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, y Euxil. En ciertos casos, el conservante es un anti-oxidante. En otros casos, el conservante es un agente quelante.

15 Los agentes tamponantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, disoluciones de tampón de citrato, disoluciones de tampón de acetato, disoluciones de tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato cálcico dibásico, ácido fosfórico, fosfato cálcico tribásico, hidroxifosfato de calcio, acetato potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfatos de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfatos de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, disolución salina isotónica, disolución de Ringer, alcohol etílico, etc., y sus combinaciones.

20 Los agentes lubricantes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, etc., y sus combinaciones.

25 Los aceites ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aceites de almendra, pepita de albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, grosella negra, borraja, cada, manzanilla, cánola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, aceite de hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semilla de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, nuez de avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de cucui, lavandina, lavanda, limón, verbena exótica, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, reloj anaranjado, palma, pepita de palma, pepita de melocotón, cacahuete, semilla de adormidera, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, alazor, madera de sándalo, camelia sasanqua, escabeche, espino amarillo, sésamo, manteca de carite, silicona, haba de soja, girasol, árbol del té, caramillo, tsubaki, vetiver, nuez, y germe de trigo. Los aceites ejemplares incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona, y sus combinaciones.

30 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral y parenteral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y

emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de nuez molida, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicos y ésteres de ácidos grasos con sorbitán, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes. En ciertos casos para administración parenteral, los conjugados de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbitatos, ciclodextrinas, polímeros, y sus combinaciones.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables y disolventes que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro de sodio isotónica U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

A fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son típicamente supositorios que se pueden preparar mezclando los conjugados de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal, y por lo tanto funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el ingrediente activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silílico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes que retardan la disolución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares. Las formas de dosificaciones sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes, y pueden ser una composición que puede liberar el ingrediente o ingredientes activos sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de peso molecular elevado y similares.

Los ingredientes activos pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se señala anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos que controlan la liberación, y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el ingrediente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos, tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de

cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente pueden comprender agentes opacificantes, y pueden ser de una composición que liberan el ingrediente o ingredientes activos sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de manera retrasada. Los ejemplos de composiciones de imbibición que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica y/o transdérmica de un conjugado de esta invención pueden incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalaciones y/o parches. Generalmente, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualesquiera conservantes y/o tampones necesarios según se requieran. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar suministro controlado de un ingrediente activo al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo y/o dispersando el ingrediente activo en el medio apropiado. Como alternativa, o adicionalmente, la velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad, y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel.

Los dispositivos adecuados para uso en el suministro de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas aquí incluyen dispositivos de agujas cortas tales como los descritos en las Patentes U.S. 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; y 5.417.662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de una aguja en la piel, tales como los descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y sus equivalentes funcionales. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que suministran vacunas líquidas a la dermis vía un inyector de chorro de líquido y/o vía una aguja que atraviesa el estrato córneo y produce un chorro que alcanza la dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo, en las patentes U.S. 5.480.381; 5.599.302; 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569.189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335; 5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; y en las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos de suministro balísticos de polvo/particulas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas exteriores de la piel a la dermis. Como alternativa, o adicionalmente, se pueden usar jeringuillas convencionales en el método de mantoux clásico de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semiliquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o de agua en aceite tales como cremas, ungüentos y/o pastas, y/o disoluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables tópicamente pueden comprender, por ejemplo, de alrededor de 1% a alrededor de 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan elevada como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para la administración pulmonar vía la cavidad bucal. Tal formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de alrededor de 0,5 a alrededor de 7 nanometros, o de alrededor de 1 a alrededor de 6 nanometros. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para la administración usando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propelente para dispersar el polvo, y/o usando un recipiente dispensador de polvo con disolvente autopropelante tal como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propelente de bajo punto de ebullición en un recipiente cerrado herméticamente. Tales polvos comprenden partículas en las que al menos 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 nanometros, y al menos 95% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 7 nanometros. Como alternativa, al menos 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanometro, y al menos 90% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 6 nanometros. Las composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente de polvo fino sólido, tal como azúcar, y se proporcionan convenientemente en una forma de dosis unitaria.

Los propelentes de bajo punto de ebullición incluyen generalmente propelentes líquidos que tienen un punto de ebullición por debajo de 65°F a presión atmosférica. Generalmente, el propelente puede constituir 50 a 99,9% (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir 0,1 a 20% (p/p) de la composición. El propelente puede comprender además ingredientes adicionales tales como un tensioactivo no iónico líquido y/o aniónico sólido, y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partículas del mismo orden que las partículas comprendidas por el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para el suministro pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una disolución y/o suspensión. Tales formulaciones se pueden preparar, envasar y/o vender como disoluciones y/o suspensiones acuosas y/o alcohólicas diluidas, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y se pueden administrar convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales, incluyendo, pero sin limitarse a, un agente saborizante tal como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tamponante, un agente tensioactivo, y/o un conservante tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas

proporcionadas mediante esta vía de administración pueden tener un diámetro medio en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas aquí como útiles para el suministro pulmonar son útiles para el suministro intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para la administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula media de alrededor de 0,2 a 500 micrómetros. Tal formulación se administra de una manera en la que se inhala, *es decir*, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo, mantenido próximo a las fosas nasales.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal pueden comprender, por ejemplo, desde alrededor de tan poco como 0,1% (p/p) como tanto como 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden comprender uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos y/o tabletas obtenidas usando métodos convencionales, y puede ser, por ejemplo, 0,1 a 20% (p/p) de ingrediente activo, comprendiendo el resto una composición oralmente disoluble y/o degradable y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Como alternativa, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una disolución y/o suspensión aerosolizada y/o atomizada que comprende el ingrediente activo. Tales formulaciones en polvo, aerosolizadas, y/o atomizadas, cuando se dispersan, pueden tener una partícula media y/o tamaño de gotita en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o vender en una formulación adecuada para la administración oftálmica. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de colirios, incluyendo, por ejemplo, una disolución y/o suspensión al 0,1/1,0% (p/p) del ingrediente activo en el vehículo líquido acuoso u oleoso. Tales gotas pueden comprender además agentes tamponantes, sales, y/o uno o más de los ingredientes adicionales descritos aquí. Otras formulaciones oftálmicamente administrables que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposómica. Dentro del alcance de esta invención se contemplan gotas para los oídos y/o colirios.

Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes farmacéuticos se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Administración

En algunos casos, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la invención se suministra a un paciente y/u organismo antes, simultáneamente, y/o después del diagnóstico de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunos casos, una cantidad terapéutica de una composición de la invención se suministra a un paciente y/u organismo antes, simultáneamente, y/o después del comienzo de los síntomas de una enfermedad, trastorno y/o afección. En algunos casos, la cantidad de conjugado de la invención es suficiente para tratar, aliviar, mejorar, mitigar, retrasar el comienzo de, inhibir la progresión de, reducir la gravedad de, y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Las composiciones se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaces para el tratamiento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, de la gravedad de la infección, de la composición particular, de su modo de administración, de su modo de actividad, y similar. Las composiciones de la invención se formulan típicamente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención se decidirá por el médico dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía. En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran mediante una variedad de vías, incluyendo oral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, interdérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (mediante polvos, ungüentos, cremas, y/o gotas), mucosal, nasal, bucal, entérica, sublingual; mediante instilación intratraqueal, instilación bronquial, y/o inhalación; y/o como una pulverización oral, pulverización nasal, y/o aerosol. Las vías específicamente contempladas son inyección intravenosa sistémica, administración regional vía suministro sanguíneo y/o linfático, y/o la administración directa a un sitio afectado. En general, la vía más apropiada de administración dependerá de una variedad de factores, incluyendo la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tubo digestivo), el estado del sujeto (por ejemplo, si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral), etc. Actualmente,

la vía oral y/o de pulverización nasal y/o de aerosol es la más usada normalmente para suministrar directamente agentes terapéuticos a los pulmones y/o al sistema respiratorio. Sin embargo, la invención engloba el suministro de la composición farmacéutica de la invención mediante cualquier vía apropiada teniendo en cuenta avances semejantes en las ciencias del suministro de fármacos.

5 En ciertos casos, los conjugados de la invención se pueden administrar a niveles de dosificación suficientes para suministrar de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 100 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 40 mg/kg, de alrededor de 0,5 mg/kg a alrededor de 30 mg/kg, de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, de alrededor de 0,1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg, o de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 25 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. La dosis deseada se puede suministrar tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, días alternos, una vez cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertos casos, la dosis deseada se puede suministrar usando administraciones múltiples (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

10 15 En algunos casos, la presente invención engloba "cócteles terapéuticos" que comprenden polipéptidos de la invención. En algunos casos, el polipéptido de la invención comprende una única especie que se puede unir a múltiples dianas. En algunos casos, diferentes polipéptidos de la invención comprenden diferentes especies de restos seleccionadoras de dianas, y todas las especies de restos seleccionadoras de dianas diferentes se pueden unir a la misma diana. En algunos casos, diferentes polipéptidos de la invención comprenden diferentes especies de restos seleccionadoras de dianas, y todas las especies de restos seleccionadoras de dianas diferentes se pueden unir a diferentes dianas. En algunos casos, tales dianas diferentes se pueden asociar con el mismo tipo celular. En 20 algunos casos, tales dianas diferentes se pueden asociar con diferentes tipos celulares.

25 Se apreciará que se pueden emplear polipéptidos de la invención y composiciones farmacéuticas de la presente invención en terapias de combinación. La combinación particular de terapias (compuestos terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a lograr. Se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo fin (por ejemplo, un conjugado de la invención útil para detectar tumores se puede administrar concurrentemente con otro agente útil para detectar tumores), o pueden lograr diferentes efectos (*por ejemplo*, control de cualesquiera efectos adversos).

30 35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar solas o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Por "en combinación con", no se pretende implicar que los agentes se deben de administrar al mismo tiempo y/o se deben de formular juntos para el suministro, aunque estos métodos de suministro están dentro del alcance de la invención. Las composiciones se pueden administrar concurrentemente, antes, o subsiguientemente a uno o más compuestos terapéuticos o procedimientos médicos deseados. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o en un programa de tiempo determinado para ese agente. Adicionalmente, la invención engloba el suministro de las composiciones farmacéuticas de la invención en combinación con agentes que pueden mejorar su biodisponibilidad, reducir y/o modificar su metabolismo, inhibir su excreción, y/o modificar su distribución en el cuerpo.

40 45 La combinación particular de terapias (compuestos terapéuticos y/o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los compuestos terapéuticos y/o procedimientos deseados, y/o el efecto terapéutico deseado a lograr. Se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un polipéptido de la invención se puede administrar concurrentemente con otro agente biológicamente activo usado para tratar el mismo trastorno), y/o pueden lograr diferentes efectos (*por ejemplo*, control de cualesquiera efectos adversos). En algunos casos, los polipéptidos de la invención se administran con un segundo agente biológicamente activo que está aceptado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América.

Se apreciará además que los agentes biológicamente activos utilizados en esta combinación se pueden administrar juntos en una única composición, o se pueden administrar separadamente en composiciones diferentes.

50 En general, se espera que los agentes biológicamente activos utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunos casos, los niveles utilizados en combinación serán menores que los utilizados individualmente.

55 En algunos casos, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en combinación con cualquier agente biológicamente activo o régimen terapéutico que sea útil para tratar, aliviar, mejorar, mitigar, retrasar el comienzo de, inhibir la progresión de, reducir la gravedad de, y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de cáncer. Por ejemplo, las composiciones de la invención se pueden administrar en combinación con terapias tradicionales contra el cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, inmunoterapia, terapia complementaria o alternativa, y cualquier combinación de estas terapias.

En algunos casos, las composiciones de la invención se administran en combinación con cirugía para eliminar un tumor. Debido a que la eliminación total de un tumor con daño mínimo o sin daño al resto del cuerpo del paciente es típicamente la meta del tratamiento contra el cáncer, a menudo se lleva a cabo la cirugía para eliminar físicamente parte o todo el tumor. Si la cirugía es incapaz de eliminar completamente un tumor, se pueden emplear terapias adicionales (por ejemplo, quimioterapia, terapia de radiación, terapia hormonal, inmunoterapia, terapia complementaria o alternativa).

En algunos casos, las composiciones de la invención se administran en combinación con terapia de radiación. La terapia de radiación (también conocida como radioterapia, terapia de rayos X, o irradiación) es el uso de radiación ionizante para matar las células del cáncer y contraer los tumores. La terapia de radiación se puede usar para tratar casi cualquier tipo de tumor sólido, incluyendo cánceres del cerebro, mama, cuello uterino, laringe, pulmón, páncreas, próstata, piel, estómago, útero, o sarcomas de tejidos blandos. La radiación se puede usar para tratar leucemia y linfoma. La terapia de radiación se puede administrar externamente vía radioterapia de haces externa (EBRT) o internamente vía braquiterapia. Típicamente, los efectos de la terapia de radiación están localizados y confinados a la región que se trata. La terapia de radiación lesiona o destruye células tumorales en un área que se esté tratando (por ejemplo un órgano diana, tejido, y/o célula) dañando su material genético, evitando que las células tumorales crezcan y se dividan. En general, la terapia de radiación intenta dañar tantas células tumorales como sea posible, a la vez que limita el daño al tejido sano circundante. Por tanto, a menudo se administra en múltiples dosis, permitiendo que el tejido sano se recupere entre fracciones.

En algunos casos, las composiciones de la invención se administran en combinación con inmunoterapia. La inmunoterapia es el uso de mecanismos inmunitarios contra los tumores, que se pueden usar en diversas formas de cáncer, tales como cáncer de mama (por ejemplo trastuzumab/Herceptin®), leucemia (por ejemplo gemtuzumab ozogamicin/Mylotarg®), y linfoma no de Hodgkin (por ejemplo rituximab/Rituxan®). En algunos casos, los agentes de inmunoterapia son anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas que son características de las células del cáncer en cuestión. En algunos casos, los agentes inmunoterapéuticos son citocinas que modulan la respuesta del sistema inmunitario. En algunos casos, los agentes inmunoterapéuticos pueden ser vacunas.

En algunos casos, las vacunas se pueden administrar para prevenir y/o retrasar el comienzo de cáncer. En algunos casos, las vacunas contra el cáncer previenen y/o retrasan el comienzo del cáncer al evitar la infección por agentes infecciosos oncogénicos. En algunos casos, las vacunas contra el cáncer previenen y/o retrasan el comienzo del cáncer montando una respuesta inmunitaria contra epítopos específicos del cáncer. Para dar sólo un ejemplo de una vacuna contra el cáncer, se demostró que una vacuna experimental para los tipos 16 y 18 de HPV es 100% exitosa a la hora de prevenir la infección con estos tipos de HPV, y de este modo es capaz de prevenir la mayoría de casos de cáncer de cuello uterino (Harper et al., 2004, Lancet, 364:1757).

En algunos casos, las composiciones de la invención se administran en combinación con tratamientos médicos complementarios y alternativos. Algunas medidas complementarias ejemplares incluyen, pero no se limitan a, medicina botánica (por ejemplo uso de extracto de muérdago combinado con quimioterapia tradicional para el tratamiento de tumores sólidos); acupuntura para manejar náuseas y vómitos asociados con quimioterapia y en el control del dolor asociado con cirugía; oración; enfoques psicológicos (por ejemplo "formación de imágenes" o meditación) para ayudar al alivio del dolor o mejorar el estado de ánimo. Algunas medidas alternativas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cambios en la dieta y de otros estilos de vida (por ejemplo dieta a base de plantas, la dieta de la uva, y la dieta de la col).

En algunos casos, las composiciones de la invención se administran en combinación con cualquiera de los tratamientos tradicionales contra el cáncer descritos aquí, y a menudo están asociados con efectos secundarios desagradables, incómodos y/o peligrosos. Por ejemplo, el dolor crónico resulta a menudo de daño continuado al tejido debido al propio cáncer o debido al tratamiento (es decir, cirugía, radiación, quimioterapia). Como alternativa, o adicionalmente, tales terapias están asociadas a menudo con pérdida de cabello, náuseas, vómitos, diarreas, estreñimiento, anemia, malnutrición, depresión del sistema inmunitario, infección, septicemia, hemorragia, neoplasmas secundarios, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, ototoxicidad, etc. De este modo, las composiciones de la invención que se administran en combinación con cualquiera de los tratamientos tradicionales contra el cáncer descritos aquí también se pueden administrar en combinación con cualquier agente terapéutico o régimen terapéutico que sea útil para tratar, aliviar, mejorar, mitigar, retrasar el comienzo de, inhibir la progresión de, reducir la gravedad de, y/o reducir la incidencia de uno o más efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer. Por nombrar sólo unos pocos ejemplos, el dolor se puede tratar con opioides y/o analgésicos (por ejemplo morfina, oxicodeona, antieméticos, etc.); las náuseas y los vómitos se pueden tratar con inhibidores de 5-HT₃ (por ejemplo dolasetrón/Anzemet®, granisetrón/Quitril®, ondansetrón/Zofran®, palonsetrón/Aloxi®) y/o inhibidores de la sustancia P (por ejemplo aprepitant/Emend®); la inmunosupresión se puede tratar con una transfusión sanguínea; la infección y/o la septicemia se pueden tratar con antibióticos (por ejemplo penicilinas, tetraciclinas, cefalosporinas, sulfonamidas, aminoglucósidos, etc.); y así sucesivamente.

En algunos casos, las composiciones de la invención se pueden administrar y/o los métodos de diagnóstico de la invención se pueden llevar a cabo en combinación con cualquier agente terapéutico o régimen terapéutico que sea útil para diagnosticar uno o más síntomas o características del cáncer (por ejemplo detectar la presencia de y/o localizar un tumor). En algunos casos, los conjugados de la invención se pueden usar en combinación con uno o

más agentes de diagnóstico diferentes. Por dar sólo un ejemplo, los conjugados usados para detectar tumores se pueden administrar en combinación con otros agentes útiles en la detección de tumores. Por ejemplo, los conjugados de la invención se pueden administrar en combinación con biopsia tradicional de tejidos, seguido de tinción inmunohistoquímica y ensayos serológicos (por ejemplo ensayo de antígeno sérico de la próstata). Como alternativa, o adicionalmente, los conjugados de la invención se pueden administrar en combinación con un agente de contraste para uso en barridos de tomografía computerizada (CT) y/o MRI.

Kits

Se describe una variedad de kits que comprenden uno o más de los polipéptidos de la invención. Por ejemplo, la invención proporciona un kit que comprende un polipéptido de la invención e instrucciones para uso. Un kit puede comprender múltiples polipéptidos diferentes. Un kit puede comprender cualquiera de un número de componentes o reactivos adicionales, en cualquier combinación. Todas las diversas combinaciones no se exponen explícitamente, pero cada combinación se incluye en el alcance de la invención.

Un kit puede incluir, por ejemplo, (i) uno o más polipéptidos de la invención y uno o más agentes biológicamente activos particulares a suministrar; (ii) instrucciones para administrar el conjugado a un sujeto que lo necesite.

Los kits incluyen típicamente instrucciones que pueden comprender, por ejemplo, protocolos y/o describir condiciones para la producción de los polipéptidos de la invención, la administración de los polipéptidos de la invención a un sujeto que lo necesite, el diseño de nuevos polipéptidos de la invención, etc. Los kits incluirán generalmente una o más vasijas o recipientes, de manera que algunos o todos los componentes y reactivos individuales se pueden guardar separadamente. Los kits también pueden incluir un medio para encerrar los recipientes individuales en confinamiento relativamente cerrado para la escala comercial, por ejemplo una caja de plástico, en la cual se pueden colocar instrucciones, materiales de envasado tales como styrofoam, etc. Puede estar presente en o dentro del kit un identificador, por ejemplo un código de barras, una etiqueta de identificación de radiofrecuencia (ID), etc., o en una o más de las vasijas o recipientes incluidos en el kit. Se puede usar un identificador, por ejemplo, para identificar de forma inequívoca el kit para los fines de control de calidad, control de inventario, seguimiento, movimiento entre oficinas, etc.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará más específicamente mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debería entender que la presente invención no está limitada de ninguna manera por estos ejemplos.

Ejemplo 1. Cosido de péptidos alfa-helicoidales mediante metátesis de cierre de anillo en tandem.

Para el bis-aminoácido olefínico que proporciona la unión espiro del péptido cosido, se escogió bis-pentenilglicina (**B₅**) (Figura 1D). Los estudios con grapas individuales hidrocarbonadas han establecido que una longitud de cadena de cinco carbonos en **B₅** es óptima en el extremo C-terminal de la grapa *i,i+4*, cuando está configurado S y se combina con un resto **S₅** N-terminal; y en el extremo N-terminal de la grapa *i,i+7*, cuando está configurado R y se combina con un resto **S₈** C-terminal. (Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc. (2000) 122:5891-5892). Los péptidos que contienen un **S₅** N-terminal (*i*), **B₅** central (*i+4*) y **S₈** C-terminal (*i+4+7*) poseen cuatro olefinas terminales, que son equivalentes electrónicamente pero están diferenciadas regioquímicamente en virtud de su unión al armazón peptídico.

Considerando sólo rutas de interacción intramoleculares, RCM en tandem podría producir tres productos regioisómeros, **2**, **3** y **4** (Figura 1A). De particular interés fue la posibilidad de que las dos olefinas en **B₅** pueden reaccionar preferentemente entre sí durante RCM (reacción **a**), debido a que el anillo de 9 miembros resultante sería más pequeño que cualquiera de los producidos por RCM entre restos.

Para investigar todas las rutas posibles de reacción, se volvió a estudios de modelos examinando cada uno aisladamente o usando la secuencia del péptido C de ARNasa A (Bierzynski, A.; Kim, P. S.; Baldwin, R. L. Proc. Acad. Sci. U.S.A. 1982, 79, 2470-2474). Un péptido modelo diseñado para ensayar la reacción **a** al incorporar sólo **B₅** fue un mal sustrato para RCM (Tabla 5, entrada **II**), probablemente debido a la restricción anular en el estado de transición que conduce al producto ciclononenilo. Una búsqueda en la bibliografía no produjo ningún ejemplo dado a conocer de RCM que conduce a producto de ciclononenilo. El éster etílico de Fmoc aminoácido **B₅** también fracasó a la hora de formar el producto ciclononenílico en condiciones similares; en su lugar, se formó como producto exclusivo un producto de metátesis de 18 miembros dimérico (Esquema 2).

50 Tabla 5. Secuencias de sustratos peptídicos y porcentaje de conversiones para la reacción de metátesis

	Secuencia del sustrato ^a			% conversión ^b		
		SEC ID n°	Modelado Rxn	2h	+2h ^c	
I	Ac-EWAETAAKFLAAHA, 9	SEC ID 1		-	-	

	Secuencia del sustrato ^a			% conversión ^b	
		SEC ID n°	Modelado Rxn	2h	+2h ^c
II	Ac-EWAETAAB ₅ KFLAAHA	SEC ID 2	a	<2 ^d	<2 ^d
III	Ac-EWAS ₅ TAAAKFLAAHS ₈	SEC ID 3	b	<2 ^d	<2 ^d
IV	Ac-EWAS ₅ TAAR ₅ KFLAAHA	SEC ID 4	c	<2 ^d	<2 ^d
V	Ac-EWAETAAS ₅ KFLAAHS ₈	SEC ID 5	d	48	-
VI	Ac-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAHA	SEC ID 6	e	>98	-
VII	Ac-EWAETAAR ₅ KFLAAHS ₈	SEC ID 7	f	>98	-
VIII	Ac-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAH* ^e	SEC ID 8		(producto 6) 98	-
IX	Ac-EWA*TAAR ₅ KFLAAHS ₈ ^e	SEC ID 9		(producto 5) >98	-
X	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈	SEC ID 10		(producto 4) >98	-
XI	Ac-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLR ₅ AHA	SEC ID 11		(producto 8) >98	-

^a La metátesis se llevó a cabo sobre soporte sólido con el péptido completamente protegido usando 20% en moles de catalizador de Grubbs^{4b} en dicloroetano. ^b El porcentaje de conversión [producto/(producto + material de partida)] se determinó mediante HPLC de fase inversa tras la escisión de la resina. ^c Rendimiento de producto tras una segunda reacción de metátesis de 2 horas usando catalizador reciente. ^d No se detectó producto de RCM. ^e El asterisco representa ácido alfa-aminoisobutírico (Aib), que se incorporó para imitar el efecto estabilizador de la hélice de los aminoácidos alfa,alfa-disustituidos **S₅** y **S₈**. ^f Producto de RCM doble.

5

Un péptido configurado para ensayar la reacción b también fracasó a la hora de producir cantidades apreciables de producto (entrada **III**, Tabla 5). Estos resultados indican así que la ruta de RCM en tandem **a+b** está desfavorecida, y las dos alternativas que quedan fueron **c+d** y **e+f**. En péptidos modelos, la reacción **c** fracasó, y **d** dio sólo rendimientos modestos (entradas **IV** y **V**, respectivamente). Por otro lado, ambas reacciones **e** y **f** transcurrieron eficientemente (entradas **VI** y **VII**, respectivamente), como se esperaba a partir de estudios previos (véase Schafmeister, C. E.; Po, J.; Verdine, G. L. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 5891-5892). La selectividad exquisita de RCM en estos péptidos es claramente evidente a partir de la comparación de la entrada **VI** con **IV**, en la cual la inversión de un único centro estereogénico provoca que fracase una reacción casi cuantitativa.

10

15 De las seis reacciones mono-RCM, las dos más eficientes fueron de lejos **e** y **f**. En caso de que esta reactividad preferentemente sea retenida con un péptido que contiene las cuatro ataduras olefínicas requeridas para introducir una hélice cosida, entonces la ruta **e+f** puede estar favorecida suficientemente para producir limpiamente el producto **4**. Para ensayar esto, se sintetizó el péptido **1** y se sometió a RCM en las mismas condiciones que las usadas en las reacciones de componentes, después se desprotegió el péptido, y se analizaron los productos mediante LCMS. Un único pico de producto dio cuenta del 90% de la mezcla de productos, siendo el resto material de partida sin reaccionar. Este producto tuvo la masa molecular esperada del producto de metátesis en tandem (*es decir*, **1** menos 2 equivalentes en moles de etileno). La degradación de Edman reveló que sólo los aminoácidos que contienen olefinas se habían alterado en la reacción de RCM. Sometiendo **1** unido a resina a una segunda ronda de RCM, se pudo incrementar la conversión al producto en más del 98%. Los resultados de las reacciones mono-RCM habían sugerido que **4** es la estructura más probable para el producto de RCM en tandem, y esta asignación se confirmó mediante análisis computacional de los dos productos cosidos posibles, **3** y **4**; el modelo molecular indicó que el isómero de doble enlace de energía más baja del producto **4** es energéticamente menor que el isómero más estable de **3** en ~15 kcal/mol. Esto es debido en parte a tres interacciones syn-pentánicas que surgen en el producto **3**. El análisis computacional indicó además una preferencia de ~2,5 kcal/mol por la olefina *i,i+4* para estar configurada en *cis*; la olefina *i,i+7* no tuvo tal desplazamiento configuracional, y por lo tanto probablemente domina la preferencia intrínseca del catalizador para producir olefinas *trans*.

20

25 Se llevaron a cabo medidas de dicroísmo circular (CD) para determinar los efectos del cosido sobre preferencias conformacionales y estabilidad térmica de los péptidos. El péptido **4** cosido presentó la firma de CD característica de hélices α , pero se vio menos afectado por el incremento de la temperatura que los péptidos **5** y **6** cosidos una sola vez (Figura 2A, 2B, y 3B). De hecho, mientras que **5** sufrió una transición de fusión cooperativa a 57°C, **4** retuvo más del 50% de su hélice alfa incluso a 95°C (véase la Figura 4 para datos de fusión adicionales). La mayor estabilidad de la hélice del péptido **4** que el **5** estuvo acompañada de una resistencia mejorada a la digestión tríptica; incluso en presencia de un amplio exceso molar de tripsina, el péptido **4** cosido mostró una semivida de casi tres horas (172 min., Fig. 2C).

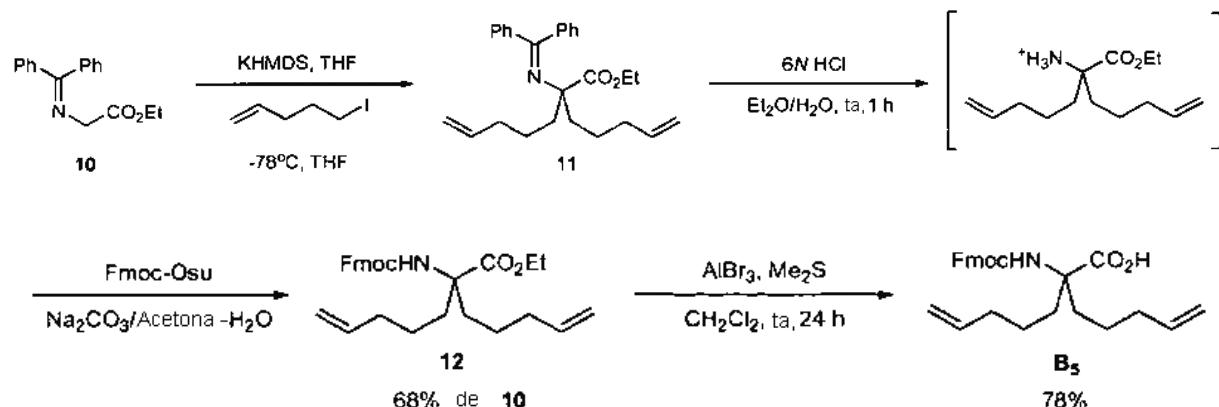
30

35

Para investigar la posibilidad de formar péptidos cosidos que tienen la constitución *i+4+4*, se aplicaron nuevamente las reglas de semisitio para diseñar el péptido 7 (Tabla 1, entrada XI). Este sustrato también sufrió RCM eficiente, conduciendo a un producto doblemente reticulado. El análisis computacional indicó que ambas olefinas en el producto 8 cosido (Figura 1C) tendría que estar configurado en *cis* a fin de formar una hélice alfa estable. Aunque 8 claramente mostró un carácter helicoidal mayor que el péptido 5 grapado y menor que el del péptido 4 cosido *i+4+7*, el comportamiento de fusión aparentemente complejo de 8 excluyó la determinación exacta de T_m .

Experimento general. Se usaron disolventes y reactivos comercialmente disponibles según se recibieron, excepto que se indique de otro modo. El tetrahidrofurano (THF) se destiló a partir de sodio metálico en presencia de benzofenona en nitrógeno seco. El diclorometano (CH_2Cl_2) se destiló a partir de hidruro de calcio en nitrógeno seco. Las reacciones que implican reactivos sensibles a la humedad se llevaron a cabo en una atmósfera inerte de argón seco. Todo el material de vidrio se secó antes del uso, y todas las transferencias de líquidos se llevaron a cabo usando jeringuillas y agujas secas. Todos los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro modelo Varian Mercury 400. Los desplazamientos químicos (δ) para los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se dan en ppm con respecto a los protones o carbonos del disolvente residual, respectivamente. Los espectros de masas ESI de alta resolución se obtuvieron usando un espectrómetro de masas LCT (Micromass Inc., Beverly, MA). Los péptidos se purificaron mediante HPLC de fase inversa con una columna de fase inversa Agilent C₁₈ de 9,4 x 250 mm usando una HPLC serie Agilent 1100. El análisis de los péptidos purificados se llevó a cabo en LC serie Agilent 1100/trampa de electropulverización MSD con una columna de fase inversa Agilent C₁₈ de 3,5 x 150 mm.

Esquema 1. Síntesis de bis-pentenil glicina B₅ protegida con Fmoc



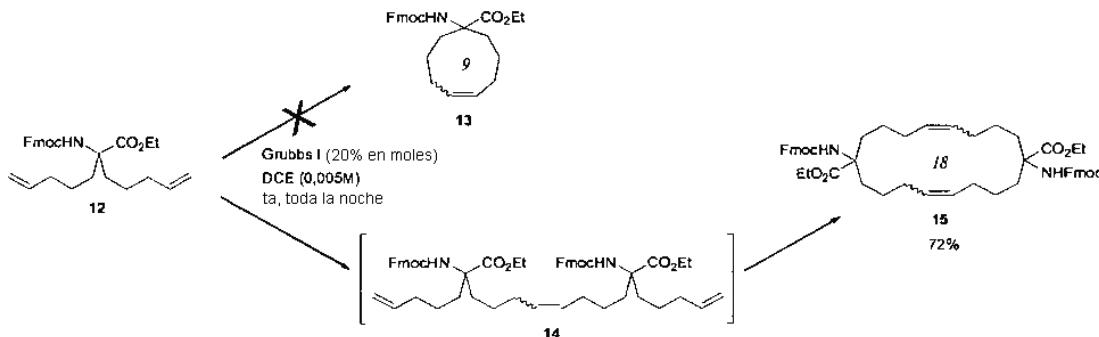
2-(Difenilmetilenamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etilo (11). Se usó un procedimiento descrito previamente para dialquilación de éster etílico de *N*-(difenilmetileno)glicina 10 después de modificaciones (véase Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. J. Org. Chem. 1997, 62, 3375-3389): A una disolución agitada de éster etílico de *N*-(difenilmetileno)glicina 10 (13,63 g, 51 mmoles) en THF (250 ml) se añadió una disolución de KHMDS (11,2 g, 56,1 mmoles, 1,1 equiv.) en THF (56 ml) vía una cánula a -78°C durante 15 min. Después de agitar a -78°C durante 1 h, la disolución de color naranja resultante se trató con 5-yodo-1-penteno (12 g, 61,2 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La suspensión resultante se enfrió a -40°C, y se añadió otra disolución de KHMDS (15,3 g, 76,5 mmoles, 1,5 equiv.) en THF (77 ml) vía una cánula durante 15 min. y se agitó durante 1 h. Después se añadió rápidamente a la mezcla de color borgoña 5-yodo-1-penteno (16 g, 81,6 mmoles, 1,6 equiv.), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente toda la noche (16 h). La reacción se paralizó mediante adición de disolución saturada de NH_4Cl en agua (100 ml). Los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 150 ml), se lavaron con disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se secó a vacío toda la noche, y se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83-7,12 (m, 10H), 5,80 (m, 2H), 5,02 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 2H), 4,96 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 2H), 3,74 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,8, 166,0, 141,3, 138,9, 128,5, 128,2, 127,9, 115,0, 69,2, 60,5, 37,5, 34,4, 23,3, 14,2; HRMS (ESI) m/z para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2$ [M+H]⁺ calculado 404,2589, encontrado 404,2577.

2-((9*H*-Fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etilo (12). A una disolución agitada de 2-(difenilmetilenamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etilo 11 bruto (18,2 g, 45,1 mmoles) en éter etílico (200 ml) se añadió una disolución 6N de ácido clorhídrico (45 ml) a 0°C durante 45 min., y la mezcla resultante se agitó durante otros 15 min. Los orgánicos se extrajeron en éter etílico (2 x 100 ml), y la capa etérea combinada se concentró. El residuo se disolvió en acetona (75 ml), a la que se añadieron consecutivamente una disolución de *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (16 g, 47,5 mmoles, 1,05 equiv.) en acetona (75 ml) y una disolución de carbonato de sodio (19,1 g, 180,4 mmoles, 4,0 equiv.) en agua (150 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 7% en n-hexanos) para dar **12** como un sólido blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (dt, J = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 5,90 (br s, 1H), 5,75 (m, 2H), 4,99 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 4,95 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,25 (m, 3H), 2,35 (dt, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,76 (dt, J = 12,8, 4,0 Hz, 2H) 1,39 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,06 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174,2, 154,0, 144,2, 141,6, 138,5, 127,9, 127,3, 125,3, 120,2, 115,1, 66,3, 64,2, 62,1, 47,6, 35,3, 33,6, 23,6, 14,5; HRMS (ESI) m/z para C₂₉H₃₆NO₄ [M+H]⁺ calculado 462,2644, encontrado 462,2637.

Ácido 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoico (B₅**).** Se usó un procedimiento descrito previamente para desalquilación de ésteres después de modificaciones (véase Node et al., J. Org. Chem. 1981, 46, 1991): A una disolución agitada de bromuro de aluminio (22,4 g, 84,0 mmoles, 3,0 equiv.) en sulfuro de metilo (90 ml) se añadió lentamente una disolución de 2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-2-(pent-4-enil)hept-6-enoato de etilo **12** (12,7 g, 27,5 mmoles) en diclorometano (90 ml) a 0°C durante 15 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó con HCl diluido. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El sólido amarillento residual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con metanol al 7% en diclorometano) para dar **B₅** como un sólido blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,94 (bs, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (dt, J = 7,6, 0,8 Hz, 2H), 5,75 (m, 2H), 5,00 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 4,96 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,23 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,34 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,82 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 2H) 1,40 (m, 2H), 1,17 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179,2, 154,2, 144,1, 141,6, 138,3, 128,0, 127,3, 125,2, 120,3, 115,2, 66,5, 64,1, 47,5, 35,2, 33,6, 23,5; HRMS (ESI) m/z para C₂₇H₃₁NO₄ [M+H]⁺ calculado 434,2331, encontrado 434,2334.

Esquema 2. Metátesis de éster etílico de bis-pentenil glicina protegida con Fmoc **12**



25

Metátesis de cierre del anillo de éster etílico de bis-pentenil glicina protegida con Fmoc **12.** Una disolución de éster etílico de bis-pentenil glicina protegida con Fmoc **12** (116 mg, 0,25 mmoles) en 1,2-dicloroetano (desgasificado, 50 ml para 0,005M) se agitó en presencia de catalizador Grubbs de 1^a generación (41 mg, 0,05 mmoles, 20% en moles) a temperatura ambiente. Después de 19 horas, los datos de LC/MS procedentes de la mezcla de reacción mostraron que sólo quedaba 5% de material de partida sin reaccionar, y que se formaron al menos cinco isómeros diferentes de producto ciclado dimérico **15**. La presencia de producto ciclado monomérico **13** no se detectó. El intermedio **14** no se detectó, indicando que la segunda metátesis (RCM intramolecular) pudo transcurrir rápidamente. Después de que se eliminó a presión reducida, los productos se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 12,5% de acetato de etilo en n-hexanos) como una espuma blanca: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,75 (m, 4H), 7,65-7,61 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 4H), 7,34-7,29 (m, 4H), 6,01 (br s, 0,6H), 5,95 (br s, 0,3H), 5,92 (br s, 1,1H), 5,19-5,11 (m, 4H), 4,39 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 4H), 2,06-1,66 (m, 10H), 1,54-1,31 (m, 10H), 1,04-0,76 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z para C₅₄H₆₆N₃O₈ [M+NH4]⁺ calculado 884,4850, encontrado 884,4857.

Síntesis peptídica. Los péptidos se prepararon usando química de Fmoc en resina Rink Amide MBHA (NovaBiochem) con una capacidad de carga de 0,66 mmoles/g. La resina seca se hinchó con 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) durante 15 min. antes del uso. El grupo protector Fmoc se eliminó mediante tratamiento con piperidina al 25% en NMP (3 x 5 min.). Los aminoácidos naturales se acoplaron durante 30 min. usando hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU) como el agente activante, 10 equivalentes de aminoácido protegido con Fmoc, y 20 equivalentes de diisopropil etilamina (DIPEA) en NMP. Para el acoplamiento de aminoácidos no naturales que poseen olefinas, se usó un tiempo de reacción de 2 horas con 4 equivalentes de aminoácido y 8 equivalentes de DIPEA. Después de cada reacción de acoplamiento o desprotección, la resina se lavó con NMP (3 x 3 min.), CH₂Cl₂ (5 x 3 min.), y NMP (3 x 3 min.). Despues de la desprotección final de Fmoc, el término N libre se acetiló mediante tratamiento con 30 equivalentes de anhídrido acético y 60 equivalentes de DIPEA en NMP durante 2 horas.

Metátesis y purificación. La metátesis de cierre del anillo de los péptidos protegidos terminalmente en N unidos a resina se llevó a cabo usando 20% en moles de catalizador de Grubbs en 1,2-dicloroetano (DCE) desgasificado, durante 2 horas a temperatura ambiente. Cuando la metátesis estuvo incompleta, la disolución de la reacción se drenó y la resina se trató con catalizador reciente durante otras 2 horas. La resina se lavó con DCE (5 x 3 min.), CH₂Cl₂ (5 x 3 min.), y metanol (3 x 3 min.), y entonces se secó a vacío toda la noche. Los péptidos se escindieron de la resina mediante tratamiento con una mezcla de ácido trifluoroacético/triisopropilsilanoagua (95/2,5/2,5) durante 2 horas, y se precipitó por adición de éter dietílico frío. El precipitado se recogió mediante centrifugación y se lavó dos veces con éter dietílico frío. Los péptidos brutos se disolvieron en metanol, se filtraron para eliminar la resina, y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para dar los productos peptídicos puros.

10 **Espectrometría de masas mediante ionización por pulverización (ESI-MS).**

Péptido 9. ESIMS para C₇₅H₁₁₁N₂₀O₂₁ [M + H]⁺ calculado 1627,8, encontrado 1627,6.

Péptido 4. ESIMS para C₉₁H₁₃₇N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1814,0, encontrado 1814,0.

Péptido 6. ESIMS para C₈₂H₁₂₃N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1691,9, encontrado 1691,6.

Péptido 5. ESIMS para C₈₅H₁₂₉N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1734,0, encontrado 1734,0.

15 Péptido 8. ESIMS para C₈₈H₁₃₁N₂₀O₁₉ [M + H]⁺ calculado 1772,0, encontrado 1772,0.

Dicroísmo circular. Los péptidos se disolvieron en agua hasta las concentraciones descritas, y las concentraciones se determinaron mediante espectroscopía de absorbancia (coeficiente de extinción para triptófano, ε₂₈₀ = 5690 cm⁻¹). Los espectros de dicroísmo circular se recogieron en un espectropolarímetro Jasco J-710 equipado con un controlador de temperatura que usa los siguientes parámetros de medida estándar: resolución por etapas de 0,5 nm, velocidad 20 nm/s, 10 acumulaciones, respuesta 1 s, anchura de banda 1 nm, longitud de recorrido 0,1 cm. Todos los espectros se convirtieron a una escala uniforma para elipticidad molar después de la resta del fondo. Los espectros de CD de cada péptido (94-100 μM) dependientes de la temperatura se registraron a temperaturas variables (4°C y cada 10°C desde 10°C hasta 90°C) de 260 a 185 nm. Las medidas de CD con concentraciones variables (18, 48, 70, y 118 μM) del péptido 4 se llevaron a cabo a 20°C. Para generar curvas de desenrollamiento térmico, la elipticidad a 222 nm para cada péptido (94-100 μM) se midió cada 1°C desde 4 hasta 95°C, con una pendiente de temperatura de 3°C/min. Para obtener T_m, se analizaron las curvas de desenrollamiento térmico usando un modelo de dos estados como se describe previamente con un intervalo de confianza de 95% (véase Favrin, G.; Irbäck, A.; Samuelsson, B.; Wallin, S. Biophysic. J. 2003, 85, 1457-1465). Los péptidos cosidos 4 y 8 no tuvieron un punto de transición de fusión cooperativo en este intervalo de temperatura, y por lo tanto su T_m no se pudo determinar mediante este método. Sin embargo, el péptido 4 retuvo más del 50% de su hélice alfa incluso a 95°C.

Ensayo de digestión peptídica. 0,4 ml de tripsina inmovilizada en agarosa (Pierce, nº de catálogo 20230) se lavaron con 0,8 ml de un tampón de digestión (tampón NH₄HCO₃ 0,1 M, pH 8,0). El gel se separó del tampón después de cada lavado mediante centrifugación. La enzima lavada se suspendió en 1,6 ml del tampón de digestión. Se mezclaron 350 μl de una disolución peptídica (24 μM en el tampón de digestión con 150 μl de la suspensión enzimática, y la mezcla resultante se incubó con agitación rápida a temperatura ambiente durante 10, 30, 90, 135, 180 minutos. La incubación se paralizó separando por filtración la enzima, y el sustrato residual en el filtrado se cuantificó mediante detección de picos a base de HPLC a 280 nm. El ensayo de digestión presentó cinética de primer orden. La semivida, t_{1/2}, se determinó mediante análisis de regresión lineal usando la gráfica de Kaleida (Synergy Software) a partir de una gráfica de ln[S] frente al tiempo (min.) (t_{1/2} = ln2/pendiente, pendiente: 4,04 ± 0,16 × 10⁻⁵ min⁻¹ (4); 7,11 ± 0,66 × 10⁻⁵ min⁻¹ (5)).

Estudio de formación de modelos moleculares. Se llevó a cabo una búsqueda conformacional de Monte Carlo para localizar todas las conformaciones de baja energía de cada enlazador en el estado helicoidal. Para generar las conformaciones de partida para la búsqueda conformacional de MC, se construyó un péptido de polialanina de 15 restos con una conformación helicoidal de mano derecha usando MacroModel's Maestro GUI (MacroModel, v.9.1, Schrodinger, LLC, Nueva York, NY, 2005). Se añadieron manualmente reticulaciones de hidrocarburos, y se minimizaron completamente mientras que todos los átomos no reticuladores se mantuvieron congelados. Para cada isómero, se realizaron dos búsquedas conformacionales de Monte Carlo de 10.000 etapas distintas. Para todos los cálculos, las energías se evaluaron usando el campo de fuerza OPLS2005, según se implementa en MacroModel (MacroModel, v.9.1, Schrodinger, LLC, Nueva York, NY, 2005). Para todas las minimizaciones, se empleó el método de gradiente de conjugado de Polak-Ribiere (PRCG), y el criterio de convergencia para la minimización de la norma del gradiente se ajustó a <0,05 kJ/mol-Å. Se empleó el tratamiento de solvatación GB/SA (Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T. A., A General Treatment of Solvation for Molecular Mechanics. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 6127-6129.), modelando el disolvente como cloroformo a medida que todas las reacciones de metátesis se llevaron a cabo en 1,2-dicloroetano. Para truncar los términos electrostático y GB, se emplearon cortes de dipolos enlazados. Los cortes no enlazados fueron los siguientes: 8 Å en Van der Waals, 99999,0 Å en carga-carga (efectivamente infinito), 20^{3/2} Å (89,4 Å) en carga-dipolo, y 20 Å en dipolo-dipolo. Se colocaron restricciones armónicas (100 kJ/mol) en cada ángulo diédrico de la cadena principal, para mantener la conformación helicoidal a

lo largo de la búsqueda. En cada etapa de la búsqueda de Monte Carlo, se seleccionaron 2-5 díedros reticuladores al azar, y sus valores se ajustaron en 0-180°. El enlace C-C C-terminal adyacente a cada olefina se rompió temporalmente durante cada etapa – permitiendo perturbaciones diédricas a lo largo del reticulador – y después se volvieron a unir después de la modificación diédrica. Después de cada etapa hasta 500, se llevaron a cabo etapas de minimización – si la convergencia no se logró en menos etapas – y se guardaron las conformaciones en 50 kJ del mínimo global. Después de la búsqueda, todas las estructuras restantes se minimizaron completamente, y se mantuvieron todas las conformaciones en 15 kJ del mínimo global, mientras que se eliminaron las estructuras redundantes (RMSD < 0,25 Å). El número de estructuras obtenidas después de reunir las conformaciones obtenidas a partir del segundo experimento con las obtenidas a partir del primer experimento fue insignificante, sugiriendo que se había explorado completamente el espacio conformacional.

Estudio de formación de modelos moleculares del sistema *i,i+4,i+4+7* (péptido 4 frente a 3). La formación de modelos moleculares sugiere que el isómero del producto **4** con doble enlace de energía más baja es menor en energía que el isómero más estable de **3** en ~15 kcal/mol (Tabla 6). Esto es debido en parte a tres interacciones syn-pentano que surgen en el producto **3**: dos están localizadas en la unión espiro, mientras que una está localizada en la unión N-terminal de la grapa (Figura 11, C y D). En el producto **4**, también se observa una preferencia de ~2,5 kcal/mol por un enlace doble cis en la grapa *i,i+4*. Aunque no hay preferencia entálpica aparente por la orientación de doble enlace en la grapa *i,i+7*, parece que el enlace doble cis está entrópicamente favorecido, puesto que hay más estados de baja energía presentes para este isómero (31 frente a 18, Tabla 6).

Tabla 6.

<i>i,i+4,i+4+7</i>	Energía (kcal/mol) ^a		Conformaciones ^b	
	Péptido 4	Péptido 3	Péptido 4	Péptido 3
<i>cis/cis</i>	0,1 (-466,4)	15,3 (-451,2)	31	25
<i>cis/trans</i>	0,0 (-466,5)	15,8 (-450,7)	18	61
<i>trans/cis</i>	2,5 (-464,0)	14,9 (-451,6)	16	32
<i>trans/trans</i>	2,4 (-464,1)	15,0 (-451,5)	9	45

^a La energía es aquella del mínimo global con respecto al mínimo global del isómero de energía más baja; las energías absolutas se dan entre paréntesis. ^b El número de conformaciones localizadas en 15 kJ/mol (3,59 kcal) del mínimo global de cada isómero.

20

Estudio de formación de modelos moleculares del sistema *i,i+4,i+4+4* (péptido 8 frente a 16). La formación de modelos moleculares sugiere que el isómero del producto **8** de enlace doble de energía más baja es menor en energía que el isómero más estable de **16** en ~14 kcal/mol (Tabla 7). Esto es debido en parte a cuatro interacciones syn-pentano que están presentes en el producto **16**: dos están localizadas en la unión espiro, mientras que una está localizada en cada una de las uniones terminales de la reticulación a la cadena principal peptídica (Figura 12, C y D). Se observa que el isómero *cis/cis* del producto **8** es el más energéticamente favorable. La adición de un enlace doble *trans* en el enlace *i,i+4* es desfavorable en ~2 kcal, mientras que la sustitución del enlace doble *cis* por un enlace doble *trans* en la grapa *i+4,i+4+4* cuesta ~6 kcal. De forma interesante, el isómero de energía más baja para el producto **16** es el isómero *trans/trans*. La adición del enlace *cis* N-terminal cuesta ~0,5 kcal, mientras que hacer esta sustitución en el enlace C-terminal está desfavorecida en ~1,5 kcal.

Tabla 7.

<i>i,i+4,i+4+4</i>	Energía (kcal/mol) ^a		Conformaciones ^b	
	Péptido 8	Péptido 16	Péptido 8	Péptido 16
<i>cis/cis</i>	0,0 (-462,0)	15,6 (-446,3)	4	16
<i>cis/trans</i>	6,1 (-455,9)	14,1 (-447,9)	12	8
<i>trans/cis</i>	2,3 (-459,7)	15,0 (-446,9)	8	17
<i>trans/trans</i>	8,0 (-453,9)	13,5 (-448,5)	19	8

^a La energía es aquella del mínimo global con respecto al mínimo global del isómero de energía más baja; las energías absolutas se

	Energía (kcal/mol) ^a	Conformaciones ^b		
<i>i,i+4,i+4+4</i>	Péptido 8	Péptido 16	Péptido 8	Péptido 16
dan entre paréntesis. ^b El número de conformaciones localizadas en 15 kJ/mol (3,59 kcal) del mínimo global de cada isómero.				

Ejemplo de múltiples cosidos. Para investigar la posibilidad de péptidos estabilizados mediante tres y más reticulaciones, se diseñó el péptido **17** (Figura 13) para contener **S₅** en *i*, dos **B₅** en *i+4* e *i+8*, y **S₅** en *i+12* sobre soporte sólido, y se sometió a metátesis de cierre del anillo usando catalizador de Grubbs al 30% en disolvente dicloroetánico. Se extrajeron de la vasija de reacción en el momento indicado pequeñas porciones de la resina que contiene el péptido (Figura 14), y los productos se analizaron mediante LCMS después de la escisión. Los resultados de LCMS muestran claramente la formación de intermedios grapados una sola vez y grapados dos veces, la mayoría de los cuales se consumieron eventualmente. Un único pico de producto dio cuenta del **90%** de la mezcla de productos, que tuvo la masa molecular esperada del producto de reticulación triple (péptido **24**). Un péptido modelo que posee **B₅** en *i* e *i+4* (péptido **25** en la Figura 15) no produjo el compuesto **27** grapado dos veces, proporcionando sólo el producto **26** grapado una vez. Además, un péptido modelo que contiene **R₅** en *i* y **S₅** en la posición *i+4* (péptido **28**) no sufrió RCM para producir el péptido **29** (Figura 15). Los resultados de este estudio modelo indicaron que el péptido **24**, como se representa en la Figura 13, es la estructura más probable para el producto triplemente reticulado. Este resultado sugiere que también se pueden introducir cuatro o más reticulaciones al sistema peptídico mediante diseño racional.

Ejemplo 2. Péptidos cosidos adicionales

Péptidos cosidos adicionales I: otros análogos de ARNasas A

Tabla 8.

Péptido 1a:	Ac- R₈WAETAAB₅KFLR₅AHA-NH₂ (SEC ID 12) [ESIMS para C ₉₁ H ₁₃₈ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calc. 907,5, encont. 907,6]
Péptido 1b:	Ac- R₈WAETAAB₅KFLAAHS₈-NH₂ (SEC ID 13) [ESIMS para C ₉₄ H ₁₄₄ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calc. 928,5, encont. 928,4]
Péptido 1c:	Ac-EWAR ₅ TAA B₅KFLS₅AHA-NH₂ (SEC ID 14) [ESIMS para C ₈₈ H ₁₃₂ N ₂₀ O ₁₉ [M/2 + H] ⁺ calc. 886,5, encont. 886,4]
Péptido 1d:	Ac-S ₅ EWAB ₅ TAA B₅KFLS₅AHA-NH₂ (SEC ID 15) [ESIMS para C ₉₈ H ₁₄₇ N ₂₁ O ₂₀ [M/2 + H] ⁺ calc. 969,1, encont. 968,8]
Péptido 1e:	Ac-enlazador1-EWAS ₅ TAA B₅KFLAAHS₈-NH₂ (SEC ID 16) [ESIMS para C ₁₀₁ H ₁₅₆ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calc. 1022,6, encont. 1022,4]
Péptido 1f:	Ac-enlazador1- R₈WAETAAB₅KFLAAHS₈-NH₂ (SEC ID 17) [ESIMS para C ₁₀₄ H ₁₆₂ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calc. 1043,6, encont. 1043,2]
Péptido 1g:	Ac-enlazador1-EWAS ₅ TAA B₅KFLR₅AHA-NH₂ (SEC ID 18) [ESIMS para C ₉₈ H ₁₅₀ N ₂₂ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calc. 1001,6, encont. 1001,2]
Péptido 1h:	FITC-enlazador1- R₈WAETAAB₅KFLAAHS₈-NH₂ (SEC ID 19) [ESIMS para C ₁₂₃ H ₁₇₂ N ₂₃ O ₂₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 811,7, encont. 811,6]
Péptido 1i:	FITC-enlazador1-EWAS ₅ TAA B₅KFLR₅AHA-NH₂ (SEC ID 20) [ESIMS para C ₁₁₇ H ₁₆₀ N ₂₃ O ₂₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 783,7, encont. 783,6]

Péptidos cosidos adicionales II: análogos de ARNasas A marcados con FITC

Tabla 9.

Péptido IIIa:	FITC-enlazador1-EWAETAAAKFLAAHA-NH ₂ (SEC ID 21) [ESIMS para C ₁₀₄ H ₁₃₉ N ₂₃ O ₂₉ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1102,5, encont. 1102,8]
Péptido IIb	FITC-enlazador1-EWAR ₅ TAAR ₅ KFLAAHA <i>Aib</i> -NH ₂ (SEC ID 22) [ESIMS para C ₁₁₁ H ₁₅₁ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1135,0, encont. 1134,8]
Péptido IIc:	FITC-enlazador1-EWAS ₅ TAAS ₅ KFLAAHA <i>Aib</i> -NH ₂ (SEC ID 23) [ESIMS para C ₁₁₁ H ₁₅₁ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1135,0, encont. 1134,8]
Péptido IId:	FITC-enlazador1-EWA <i>Aib</i> TAAR ₅ KFLAAHS ₈ -NH ₂ (SEC ID 24) [ESIMS para C ₁₁₄ H ₁₅₇ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1156,1, encont. 1155,6]
Péptido IIe:	FITC-enlazador1-EWAS ₅ TAAB ₅ KFLAAHS ₈ NH ₂ (SEC ID 25) [ESIMS para C ₁₂₀ H ₁₆₅ N ₂₃ O ₂₇ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1196,1, encont. 1195,6]

Péptidos cosidos adicionales III: análogos peptídicos cosidos hidrófilos**Tabla 10.**

Péptido IIIa:	Ac-EWS <i>Aib</i> TDNA <i>Aib</i> KQEADRA <i>Aib</i> -NH ₂ (SEC ID 26) [ESIMS para C ₇₄ H ₁₁₇ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calc. 887,4, encont. 888,0]
Péptido IIIb:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQEADRS ₈ -NH ₂ (SEC ID 27) [ESIMS para C ₈₉ H ₁₃₉ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calc. 989,0, encont. 989,2]
Péptido IIIc:	Ac-EWSS ₅ TDNB ₅ KQER ₅ DRA-NH ₂ (SEC ID 28) [ESIMS para C ₈₆ H ₁₃₃ N ₂₃ O ₂₈ [M/2 + H] ⁺ calc. 968,0, encont. 968,4]

Péptidos cosidos adicionales IV: péptidos a base de Rev que seleccionan como diana a HIV-RRE**Tabla 11.**

Péptido IVa:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEC ID 29) [ESIMS para C ₁₁₁ H ₁₉₃ N ₄₆ O ₂₄ [M/3 + H] ⁺ calc. 851,5, encont. 852,0]
Péptido IVb:	Ac-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR ₅ RERQR-NH ₂ (SEC ID 30) [ESIMS para C ₁₀₈ H ₁₈₇ N ₄₆ O ₂₄ [M/3 + H] ⁺ calc. 837,5, encont. 837,9]
Péptido IVc:	FITC-enlazador2-TRQS ₅ RRNB ₅ RRRWRES ₈ QR-NH ₂ (SEC ID 31) [ESIMS para C ₁₃₃ H ₂₀₇ N ₄₈ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calc. 990,9, encont. 991,2]
Péptido IVd:	FITC-enlazador2-TRQS ₅ RRNB ₅ WRRR ₅ RERQR-NH ₂ (SEC ID 32) [ESIMS para C ₁₃₀ H ₂₀₁ N ₄₈ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calc. 976,8, encont. 977,2]

Péptidos cosidos adicionales V: péptidos a base de ARNT que seleccionan como diana a HIF-1 α **Tabla 12.**

Péptido V_a:	Ac-IL S ₅ MAV B ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEC ID 33) [ESIMS para C ₉₀ H ₁₅₈ N ₂₂ O ₁₈ S ₂ [M/2 + H] ⁺ calc. 949,6, encont. 950,0]
Péptido V_b:	Ac-ILRMAV S ₅ HMK B ₅ LRG R ₅ -NH ₂ (SEC ID 34) [ESIMS para C ₈₈ H ₁₅₅ N ₂₅ O ₁₆ S ₂ [M/2 + H] ⁺ calc. 941,1, encont. 941,6]
Péptido V_c:	FITC-enlazador2-IL S ₅ MAV B ₅ HMKSLRS ₈ T-NH ₂ (SEC ID 35)
Péptido V_d:	FITC-enlazador2-ILRMAV S ₅ HMK B ₅ LRG R -NH ₂ (SEC ID 36)

Péptidos cosidos adicionales VI: péptidos a base de p53 que seleccionan como diana a hDM-2 y hDMx**Tabla 13.**

Péptido VI_a:	Ac-L S ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 37) [ESIMS para C ₁₀₄ H ₁₆₂ N ₂₀ O ₂₆ [M/2 + H] ⁺ calc. 1053,6, encont. 1054,0]
Péptido VI_b:	Ac-L S ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 38) [ESIMS para C ₉₈ H ₁₅₈ N ₂₀ O ₂₆ [M/2 + H] ⁺ calc. 1015,6, encont. 1016,0]
Péptido VI_c:	FITC-enlazador2-L S ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 39) [ESIMS para C ₁₂₆ H ₁₇₆ N ₂₂ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1262,6, encont. 1262,8]
Péptido VI_d:	FITC-enlazador2-L S ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 40) [ESIMS para C ₁₂₂ H ₁₇₂ N ₂₂ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1224,6, encont. 1224,8]
Péptido VI_e:	Biotina-enlazador1-L S ₅ ETFB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 41) [ESIMS para C ₁₂₂ H ₁₉₂ N ₂₄ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1260,7, encont. 1261,2]
Péptido VI_f:	Biotina-enlazador1-L S ₅ ETAB ₅ DLWKLLS ₈ EN-NH ₂ (SEC ID 42) [ESIMS para C ₁₁₆ H ₁₈₈ N ₂₄ O ₃₁ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1222,7, encont. 1222,8]
Péptido VI_g:	FITC-enlazador2-S ₅ DFSB ₅ YWKR ₅ L-NH ₂ (SEC ID 43) [ESIMS para C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S [M/2 + H] ⁺ calc. 916,9, encont. 917,2]
Péptido VI_h:	FITC-enlazador2-R ₅ DFSB ₅ YWKS ₅ L-NH ₂ (SEC ID 44) [ESIMS para C ₉₆ H ₁₁₉ N ₁₅ O ₂₀ S [M/2 + H] ⁺ calc. 916,9, encont. 917,6]

Péptidos cosidos adicionales VII: péptidos a base de BID-BH3 que seleccionan como diana a BCL-X_L**Tabla 14.**

Péptido VII_a:	Ac-EDIIRNIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN ₁ DS ₈ SI-NH ₂ (SEC ID 45) [ESIMS para C ₁₁₇ H ₁₈₅ N ₂₉ O ₃₂ [M/2 + H] ⁺ calc. 1324,7, encont. 1325,2]
Péptido VII_b:	Ac-NIAS ₅ HLAB ₅ VGDWN ₁ DS ₈ SI-NH ₂ (SEC ID 46) [ESIMS para C ₉₀ H ₁₃₉ N ₂₁ O ₂₃ [M/2 + H] ⁺ calc. 1011,58, encont. 1012,0]

Tabla 14.

Péptido VIIc:	Ac-NIA S₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEC ID 47) [ESIMS para C ₈₁ H ₁₂₁ N ₁₉ O ₂₀ [M/2 + H] ⁺ calc. 911,5, encont. 912,0]
Péptido VIId:	FITC-enlazador2-EDIIRNIAS S₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEC ID 48) [ESIMS para C ₁₃₉ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₃₇ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1533,8, encont. 1534,4]
Péptido VIIe:	FITC-enlazador2-NIA S₅ HLAB ₅ VGDVN _L DS ₈ SI-NH ₂ (SEC ID 49) [ESIMS para C ₁₁₂ H ₁₅₃ N ₂₃ O ₂₈ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1220,6, encont. 1221,2]
Péptido VIIf:	FITC-enlazador2-NIA S₅ HLAB ₅ VGDWN _L DS ₈ -NH ₂ (SEC ID 50) [ESIMS para C ₁₀₃ H ₁₃₇ N ₂₁ O ₂₅ S [M/2 + H] ⁺ calc. 1120,6, encont. 1120,8]

N_L = norleucina

Péptidos cosidos adicionales VIII: péptidos a base de hE47 que seleccionan como diana a proteínas Id

Tabla 15.

Péptido VIIIa:	Ac-L S₅ ILQB ₅ AVQR R₅ ILGLEQQV RER-NH ₂ (SEC ID 51) [ESIMS para C ₁₁₆ H ₁₉₉ N ₃₁ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calc. 854,9, encont. 855,2]
Péptido VIIIb:	Ac-L S₅ ILQB ₅ AVQVIL S₈ LEQQV RER-NH ₂ (SEC ID 52) [ESIMS para C ₁₂₂ H ₂₁₁ N ₃₁ O ₂₉ [M/3 + H] ⁺ calc. 882,9, encont. 883,2]
Péptido VIIIc:	Ac-LLILQQAV S₅ VIL B₅ LEQR R₅ VRER-NH ₂ (SEC ID 53) [ESIMS para C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ [M/3 + H] ⁺ calc. 863,9, encont. 864,0]
Péptido VIIIId:	Ac-LLILQQAV S₅ VIL B₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEC ID 54) [ESIMS para C ₁₂₃ H ₂₁₈ N ₃₁ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calc. 877,6, encont. 877,6]
Péptido VIIIe:	Ac-LLIL S₅ QAV B₅ VILR ₅ LEQQV RER-NH ₂ (SEC ID 55) [ESIMS para C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₃₀ O ₂₈ [M/3 + H] ⁺ calc. 863,9, encont. 864,4]
Péptido VIIIIf:	Ac-LLIL S₅ QAV B₅ VILGLES ₈ QVRER-NH ₂ (SEC ID 56) [ESIMS para C ₁₂₀ H ₂₁₁ N ₂₉ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calc. 854,2, encont. 854,4]
Péptido VIIIg:	Ac-LLIL S₅ QAV B₅ VILB ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEC ID 57) [ESIMS para C ₁₂₅ H ₂₁₅ N ₂₉ O ₂₇ [M/3 + H] ⁺ calc. 876,2, encont. 876,4]
Péptido VIIIh:	FITC-enlazador2-L S₅ ILQB ₅ AVQR R₅ ILGLEQQV RER-NH ₂ (SEC ID 58) [ESIMS para C ₁₃₈ H ₂₁₆ N ₃₃ O ₃₄ S [M/3 + H] ⁺ calc. 994,2, encont. 994,5]
Péptido VIIIi:	FITC-enlazador2-L S₅ ILQB ₅ AVQVIL S₈ LEQQV RER-NH ₂ (SEC ID 59) [ESIMS para C ₁₄₄ H ₂₂₈ N ₃₃ O ₃₄ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1022,2, encont. 1022,4]
Péptido VIIIj:	FITC-enlazador2-LLILQQAV S₅ VIL B₅ LEQR R₅ VRER-NH ₂ (SEC ID 60) [ESIMS para C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1003,2, encont. 1003,6]
Péptido VIIIk:	FITC-enlazador2-LLILQQAV S₅ VIL B₅ LEQQVRS ₈ R-NH ₂ (SEC ID 61) [ESIMS para C ₁₄₅ H ₂₃₂ N ₃₃ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1016,9, encont. 1017,2]

Tabla 15.

Péptido VIII:	FITC-enlazador2-LLILS ₅ QAV B ₅ VILR ₅ LEQQVRER-NH ₂ (SEC ID 62) [ESIMS para C ₁₄₂ H ₂₂₅ N ₃₂ O ₃₃ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1003,2, encont. 1003,6]
Péptido VIIIIm:	FITC-enlazador2-LLILS ₅ QAV B ₅ VILGLE S ₈ QVRER-NH ₂ (SEC ID 63) [ESIMS para C ₁₄₂ H ₂₂₆ N ₃₁ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calc. 993,6 encont. 994,0]
Péptido VIIIIn:	FITC-enlazador2-LLILS ₅ QAV B ₅ VIL B ₅ LEQS ₅ VRER-NH ₂ (SEC ID 64) [ESIMS para C ₁₄₇ H ₂₃₂ N ₃₁ O ₃₂ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1024,9, encont. 1015,6]

Péptidos cosidos adicionales IX: péptidos a base de GLP-1 que seleccionan como diana al receptor de GLP-1

Tabla 16.

Péptido IXa:	HAEGTFTSDVSSY S ₅ EGQ B ₅ AKE B ₅ IAWS S ₅ VKGR-NH ₂ (SEC ID 65) [ESIMS para C ₁₅₉ H ₂₄₅ N ₄₀ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1144,94, encont. 1145,1]
Péptido IXb:	HAEGTFTSDVSSY S ₅ EGQ B ₅ AKEFIAS ₈ LVKGR-NH ₂ (SEC ID 66) [ESIMS para C ₁₅₆ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1128,6, encont. 1128,8]
Péptido IXc:	HAEGTFTSDVSSYLEGQ S ₅ AKE B ₅ IAWLVKS ₅ R-NH ₂ (SEC ID 67) [ESIMS para C ₁₆₂ H ₂₅₅ N ₄₀ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1160,3, encont. 1160,8]
Péptido IXd:	HAEGTFTSDVSSYLEG S ₅ AAK B ₅ FIAB ₅ LVKS ₅ R-NH ₂ (SEC ID 68) [ESIMS para C ₁₆₀ H ₂₅₃ N ₃₈ O ₄₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1126,3, encont. 1126,4]
Péptido IXe:	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK S ₅ FIAB ₅ LVKR ₅ R-NH ₂ (SEC ID 69) [ESIMS para C ₁₅₅ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 1113,9, encont. 1114,4]
Péptido IXf:	HAEGTFTSDR ₈ SSYLEGB ₅ AAKEFIS ₈ WLVKGR-NH ₂ (SEC ID 70) [ESIMS para C ₁₆₆ H ₂₅₆ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1166,6, encont. 1166,4]
Péptido IXg:	HAEGTFTSDVSSYLE S ₅ QAAB ₅ EFAIWL S ₈ KGR-NH ₂ (SEC ID 71) [ESIMS para C ₁₆₃ H ₂₄₈ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1157,2, encont. 1156,8]
Péptido IXh:	HAEGTFTSDVSSR ₈ LEGQAAB ₅ EFAIWL S ₈ KGR-NH ₂ (SEC ID 72) [ESIMS para C ₁₅₉ H ₂₄₈ N ₃₉ O ₄₅ [M/3 + H] ⁺ calc. 1135,9, encont. 1135,6]
Péptido IXi:	HAEGTFTSDVSS ₅ YLEB ₅ QAAKEFIS ₈ AWLVKGR-NH ₂ (SEC ID 73) [ESIMS para C ₁₆₅ H ₂₅₃ N ₄₀ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calc. 1166,3, encont. 1166,0]
Péptido IXj:	HAEGTFTSD S ₅ SSYB ₅ EGQAAKS ₈ EFAIWLVKGR-NH ₂ (SEC ID 74) [ESIMS para C ₁₆₀ H ₂₄₅ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 1138,3, encont. 1138,0]
Péptido IXk:	HAEGTFTS ₅ DVSB ₅ YLEGQAS ₈ KEFIawlVKGR-NH ₂ (SEC ID 75) [ESIMS para C ₁₆₇ H ₂₅₇ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 1170,3, encont. 1170,0]
Péptido XI:	HAEGTFTS ₅ DVSB ₅ YLER ₅ QAAKEFIAWLVKGR-NH ₂ (SEC ID 76) [ESIMS para C ₁₆₅ H ₂₅₃ N ₄₀ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 1161,0, encont. 1160,8]
Péptido IXm:	HAEGTFTS ₅ DVSB ₅ YLEB ₅ QAA S ₅ EFAIWLVKGR-NH ₂ (SEC ID 77) [ESIMS para C ₁₆₉ H ₂₅₆ N ₃₉ O ₄₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 1173,3, encont. 1173,2]

Tabla 16.

Péptido IXn:	HAEGTFTSDVSS ₅ YLEB ₅ QAAR ₅ EFLAWLVKGR-NH ₂ (SEC ID 78)
	[ESIMS para C ₁₆₂ H ₂₄₆ N ₃₉ O ₄₄ [M/3 + H] ⁺ calc. 1147,3, encont. 1146,8]

Péptidos cosidos adicionales X: péptidos a base de NS5A que seleccionan como diana al virus de la hepatitis C

Tabla 17.

Péptido Xa:	SGSWLRD S ₅ WDWB ₅ CTVLTD S ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 79) [ESIMS para C ₁₆₁ H ₂₄₅ N ₃₈ O ₄₀ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1127,6, encont. 1127,6]
Péptido Xb:	SGSWLRDVWDW I ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEC ID 80) [ESIMS para C ₁₇₄ H ₂₅₉ N ₃₈ O ₃₇ [M/3 + H] ⁺ calc. 1157,7, encont. 1157,6]
Péptido Xc:	SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 81) [ESIMS para C ₁₆₇ H ₂₅₀ N ₃₅ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1123,3, encont. 1123,6]
Péptido Xd:	SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLDFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 82) [ESIMS para C ₁₆₄ H ₂₄₄ N ₃₅ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1109,3, encont. 1109,2]
Péptido Xe:	SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 83) [ESIMS para C ₁₇₀ H ₂₅₄ N ₃₅ O ₃₅ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1126,0, encont. 1126,0]
Péptido Xf:	SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 84) [ESIMS para C ₁₆₉ H ₂₅₅ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1141,7, encont. 1141,6]
Péptido Xg:	SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 85) [ESIMS para C ₁₆₆ H ₂₄₈ N ₃₈ O ₃₅ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1123,0, encont. 1122,8]
Péptido Xh:	SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 86) [ESIMS para C ₁₇₂ H ₂₆₁ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1155,7, encont. 1155,6]
Péptido Xi:	Ac-SGSWLRD S ₅ WDWB ₅ CTVLTD S ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 87) [ESIMS para C ₁₆₃ H ₂₄₇ N ₃₈ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1141,6, encont. 1141,6]
Péptido Xj:	Ac-SGSWLRDVWDW I ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEC ID 88) [ESIMS para C ₁₇₆ H ₂₆₁ N ₃₈ O ₃₈ [M/3 + H] ⁺ calc. 1171,7, encont. 1171,6]
Péptido Xk:	Ac-SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 89) [ESIMS para C ₁₆₉ H ₂₅₂ N ₃₅ O ₃₈ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1137,3, encont. 1137,2]
Péptido XI:	Ac-SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLDFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 90) [ESIMS para C ₁₆₆ H ₂₄₆ N ₃₅ O ₃₈ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1123,3, encont. 1123,2]
Péptido Xm:	Ac-SGSWL S ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 91) [ESIMS para C ₁₇₂ H ₂₅₆ N ₃₅ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1140,0, encont. 1140,0]
Péptido Xn:	Ac-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 92) [ESIMS para C ₁₇₁ H ₂₅₇ N ₃₈ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1155,7, encont. 1155,6]
Péptido Xo:	Ac-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 93) [ESIMS para C ₁₆₈ H ₂₅₃ N ₃₈ O ₃₆ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1137,0, encont. 1136,8]

Tabla 17.

Péptido Xp:	Ac-SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 94) [ESIMS para C ₁₇₄ H ₂₆₃ N ₃₈ O ₃₇ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1169,7, encont. 1169,6]
Péptido Xq:	Ac-enlazador1-SGSWLRS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 95) [ESIMS para C ₁₇₃ H ₂₆₅ N ₄₀ O ₄₅ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1218,7, encont. 1218,6]
Péptido Xr:	Ac-enlazador1-SGSWL RDVWDWIS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEC ID 96) [ESIMS para C ₁₈₆ H ₂₇₉ N ₄₀ O ₄₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1248,7, encont. 1248,9]
Péptido Xs:	Ac-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 97) [ESIMS para C ₁₇₉ H ₂₇₀ N ₃₇ O ₄₂ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1214,4, encont. 1214,4]
Péptido Xt:	Ac-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLDFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 98) [ESIMS para C ₁₇₆ H ₂₆₄ N ₃₇ O ₄₂ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1200,3, encont. 1200,3]
Péptido Xu:	Ac-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTSS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 99)
Péptido Xv:	Ac-enlazador1-SGSWL RDVWS ₅ WICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 100) [ESIMS para C ₁₈₁ H ₂₇₅ N ₄₀ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1232,7, encont. 1232,7]
Péptido Xw:	Ac-enlazador1-SGSWL RDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 101) [ESIMS para C ₁₇₈ H ₂₇₁ N ₄₀ O ₄₀ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1214,0, encont. 1214,1]
Péptido Xx:	Ac-enlazador1-SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 102) [ESIMS para C ₁₈₄ H ₂₈₁ N ₄₀ O ₄₁ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1246,7, encont. 1246,5]
Péptido Xy:	FITC-enlazador1-SGSWLRS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 103) [ESIMS para C ₁₉₂ H ₂₇₄ N ₄₁ O ₄₉ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1334,4, encont. 1334,1]
Péptido Xz:	FITC-enlazador1-SGSWL RDVWDWIS ₅ TVLB ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEC ID 104) [ESIMS para C ₂₀₅ H ₂₈₈ N ₄₁ O ₄₆ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1364,4, encont. 1364,4]
Péptido Xaa:	FITC-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 105) [ESIMS para C ₁₉₈ H ₂₇₉ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1330,0, encont. 1330,2]
Péptido Xab:	FITC-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLDFKTLQSKL-NH ₂ (SEC ID 106) [ESIMS para C ₁₉₅ H ₂₇₃ N ₃₈ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1316,0, encont. 1316,1]
Péptido Xac:	FITC-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLT ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 107)
Péptido Xad:	FITC-enlazador1-SGSWL RDVWS ₅ WICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 108) [ESIMS para C ₂₀₀ H ₂₈₁ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1348,4, encont. 1348,2]
Péptido Xae:	FITC-enlazador1-SGSWL RDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 109) [ESIMS para C ₁₉₇ H ₂₈₀ N ₄₁ O ₄₄ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1329,7, encont. 1330,0]
Péptido Xaf:	FITC-enlazador1-SGSWLRR ₈ VWDWICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 110) [ESIMS para C ₂₀₃ H ₂₉₀ N ₄₁ O ₄₅ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1362,4, encont. 1362,4]
Péptido Xag:	Biotina-enlazador1-SGSWLRS ₅ WDWB ₅ CTVLTD ₈ KTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 111) [ESIMS para C ₁₈₁ H ₂₇₇ N ₄₂ O ₄₆ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1279,7, encont. 1280,1]

Tabla 17.

Péptido Xah:	Biotina-enlazador1-SGSWLRDWWDWIS ₅ TVL B ₅ DFKB ₅ WLQS ₅ KL-NH ₂ (SEC ID 112) [ESIMS para C ₁₉₄ H ₂₇₆ N ₄₂ O ₄₃ S [M/3 + H] ⁺ calc. 1309,7, encont. 1310,1]
Péptido Xai:	Biotina-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICTVLS ₈ DFKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 113) [ESIMS para C ₁₈₇ H ₂₈₂ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ , [M/3 + H] ⁺ calc. 1275,4, encont. 1275,6]
Péptido Xaj:	Biotina-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICR ₅ VLDFKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 114) [ESIMS para C ₁₈₄ H ₂₇₆ N ₃₉ O ₄₃ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1261,4, encont. 1261,8]
Péptido Xak:	Biotina-enlazador1-SGSWLS ₅ DVWB ₅ WICB ₅ VLTS ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 115)
Péptido Xal:	Biotina-enlazador1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 116) [ESIMS para C ₁₈₉ H ₂₈₇ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1293,7, encont. 1294,2]
Péptido Xam:	Biotina-enlazador1-SGSWLRDVWS ₅ WICB ₅ VLTR ₅ FKTWLQSKL-NH ₂ (SEC ID 117) [ESIMS para C ₁₈₆ H ₂₈₃ N ₄₂ O ₄₁ S ₂ , [M/3 + H] ⁺ calc. 1275,1, encont. 1275,3]
Péptido Xan:	Biotina-enlazador1-SGSWLR R ₈ VWDWICB ₅ VLDFKS ₈ WLQSKL-NH ₂ (SEC ID 118) [ESIMS para C ₁₉₂ H ₂₉₃ N ₄₂ O ₄₂ S ₂ [M/3 + H] ⁺ calc. 1307,7, encont. 1308,3]

Péptidos cosidos adicionales XI: péptidos a base de Max que seleccionan como diana a Myc**Tabla 18.**

Péptido Xla:	Ac-KATEYIQYN _L S ₅ RKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEC ID 119) [ESIMS para C ₁₃₃ H ₂₁₂ N ₃₅ O ₃₈ [M/3 + H] ⁺ calc. 992,6, encont. 992,6]
Péptido Xlb:	Ac-KATEYIR ₈ YN _L RRKNB ₅ THQQDIS ₈ DL-NH ₂ (SEC ID 120) [ESIMS para C ₁₃₇ H ₂₂₂ N ₃₇ O ₃₇ [M/3 + H] ⁺ calc. 1015,9, encont. 1016,3]

Péptidos cosidos adicionales XII: péptidos a base de MITF que seleccionan como diana a MITF**Tabla 19.**

Péptido XIIa:	Ac-TILKASVDYS ₅ RKL B ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEC ID 121) [ESIMS para C ₁₂₈ H ₂₂₀ N ₃₅ O ₃₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 972,6, encont. 972,8]
Péptido XIIb:	Ac-TILKASR ₈ DYIRKL B ₅ REQQRAS ₈ EL-NH ₂ (SEC ID 122) [ESIMS para C ₁₃₂ H ₂₂₈ N ₃₅ O ₃₃ [M/3 + H] ⁺ calc. 991,3, encont. 991,4]

Listado de abreviaturas

Tabla 20.*

FITC	
Biotina	
enlazador1	
enlazador2	
Ac	
R8	
Rs	

Tabla 20.*

S ₅	
S ₈	
B ₅	
Aib	

*en las que

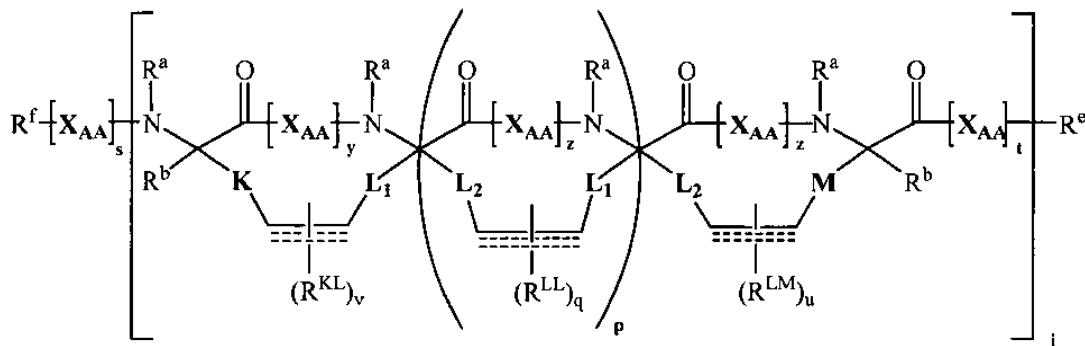
se refiere a 1/2 de un doble enlace C-C que está unida a otra 1/2 de otro doble enlace C-C (una "grapa" del péptido cosido).

Otros casos

Lo anterior ha sido una descripción de ciertos casos preferidos no limitantes de la invención. Los expertos normales en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin separarse del alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido alfa-helicoidal de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

5

en la que:

cada caso de L_1 y L_2 es, independientemente un alquíleno de cadena lineal de 3 a 7 átomos de carbono;

cada caso de K y M es, independientemente, un alquíleno de cadena lineal de 1 a 7 átomos de carbono;

cada caso de R^a es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o acilo, tal como COCH_3 ;

10

cada caso de R^b es hidrógeno o alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido;

15

cada caso de R^e es, independientemente, $-R^E$, $-\text{OR}^E$, $-\text{N}(R^E)_2$, o $-\text{SR}^E$, en el que cada caso de R^E es, independientemente, hidrógeno, alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de hidroxilo, amino o tiol adecuado; o dos grupos R^E forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

20

cada caso de R^f es, independientemente, hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; una resina; un grupo protector de amino adecuado; una etiqueta unida opcionalmente por un enlazador, en el que el enlazador se selecciona de alquíleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquiníleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; alquiníleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalquiníleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalqueníleno cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; aríleno sustituido o no sustituido; heteroaríleno sustituido o no sustituido; o acíleno sustituido o no sustituido; o R^f y R^a forman juntos un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

25

cada caso de X_{AA} es, independientemente, un aminoácido natural o no natural;

30

cada caso de y y z es, independientemente, un número entero entre 2 y 6, inclusive;

j es un número entero entre 1 y 10;

cada caso de p es, independientemente, un número entero entre 0 y 10, inclusive;

35

R^{KL} , R^{LL} , y R^{LM} son, independientemente hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; azido; ciano; isociano; halo; o nitró;

cada caso de s y t es, independientemente, un número entero entre 0 y 100 ;

u , v , y q son independientemente un número entero de 0 a 4; y

corresponde a un enlace sencillo, doble enlace o triple enlace.

2. Un polipéptido como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R^a es hidrógeno.
 3. Un polipéptido como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R^b es hidrógeno o metilo.
 4. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que y es 2 y z es 2, 3, 5 ó 6.
 5. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que y es 3 y z es 2, 3, 5 ó 6.
 6. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que y es 5 y z es 2, 3 ó 6.
 7. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que y es 6 y z es 2, 3 ó 5.
8. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que corresponde a
doble enlace corresponde a un doble enlace.
9. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que L₁ y L₂ son ambos CH₂CH₂CH₂.
10. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que L₁ y L₂ son ambos CH₂CH₂CH₂CH₂.
11. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que L₁ y L₂ son ambos CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂.
12. Un polipéptido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que L₁ y L₂ son ambos CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂.
13. Un polipéptido según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en SEC ID No: 10 a SEC ID No: 20, SEC ID No: 25, SEC ID No: 27 a 35; SEC ID No: 37 a SEC ID No: 122, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
15. Un polipéptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto.

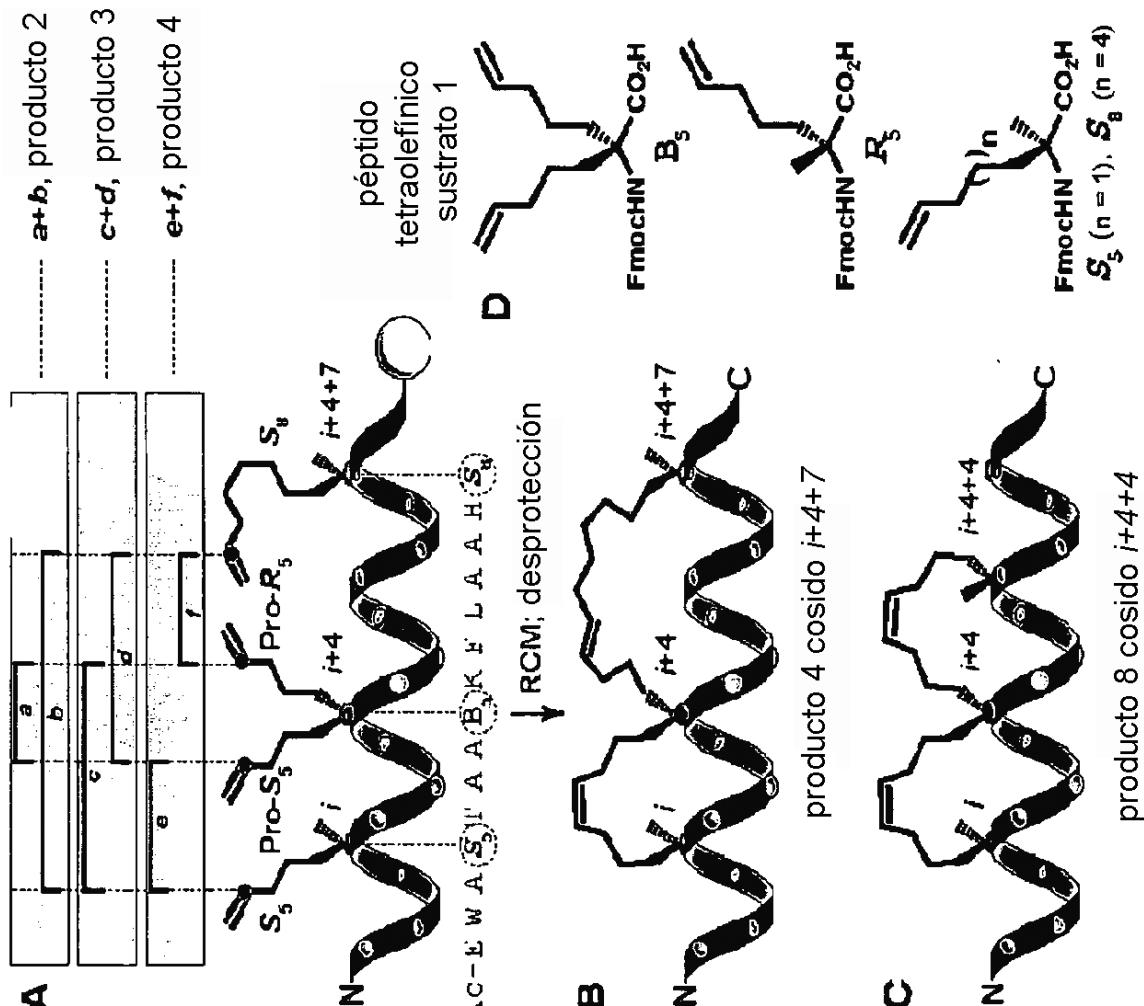
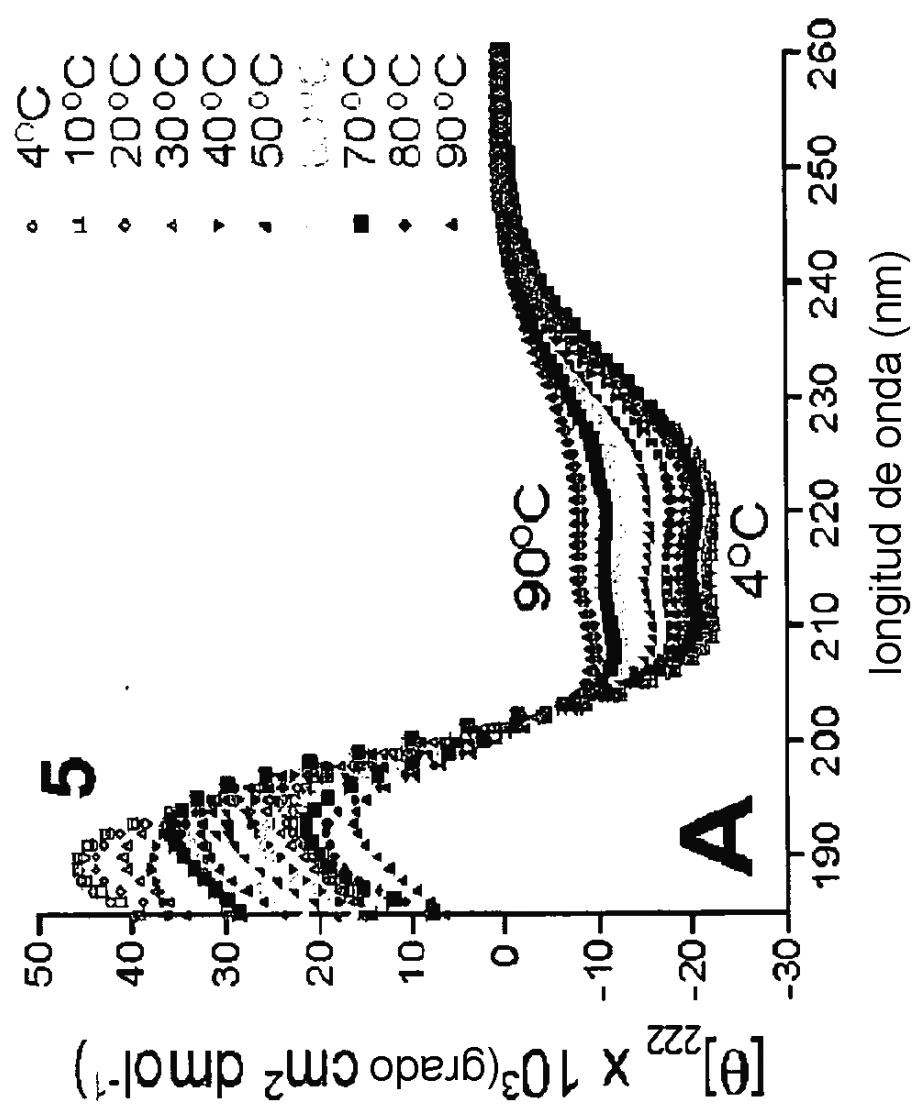


Figura 1

Figura 2A



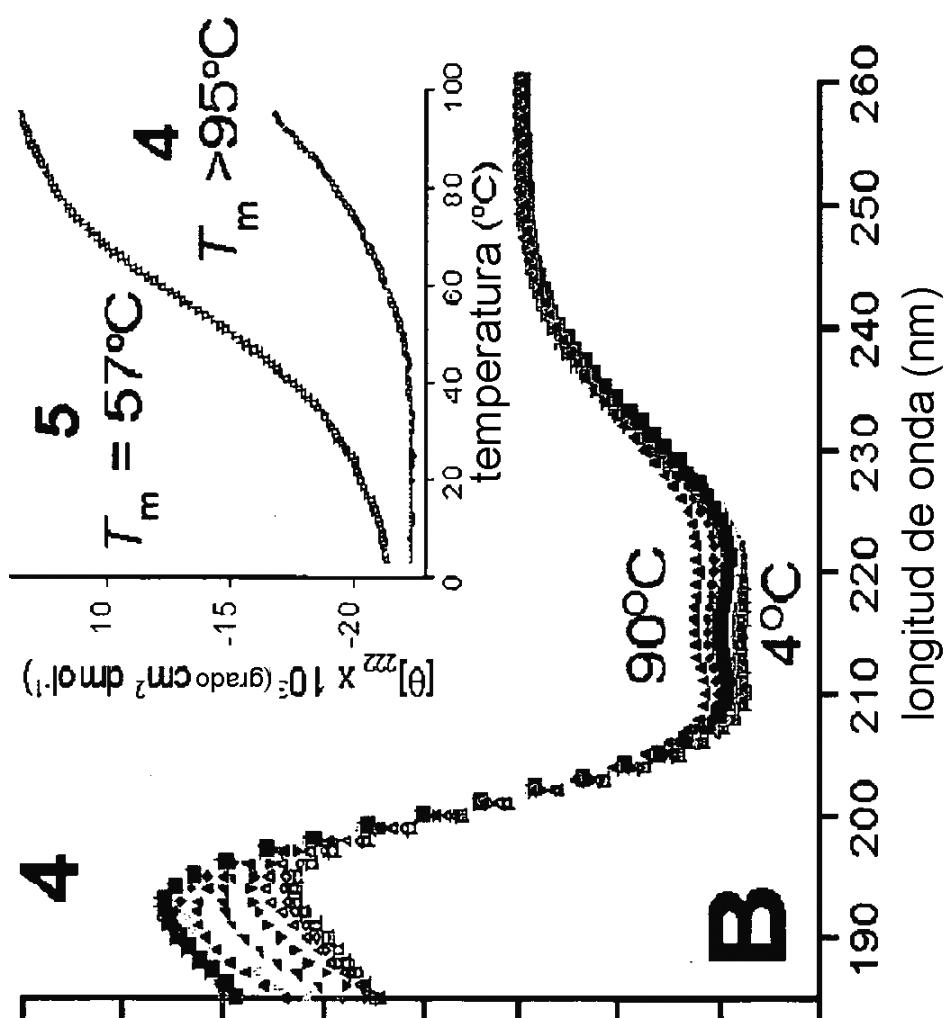


Figura 2B

Figura 2C

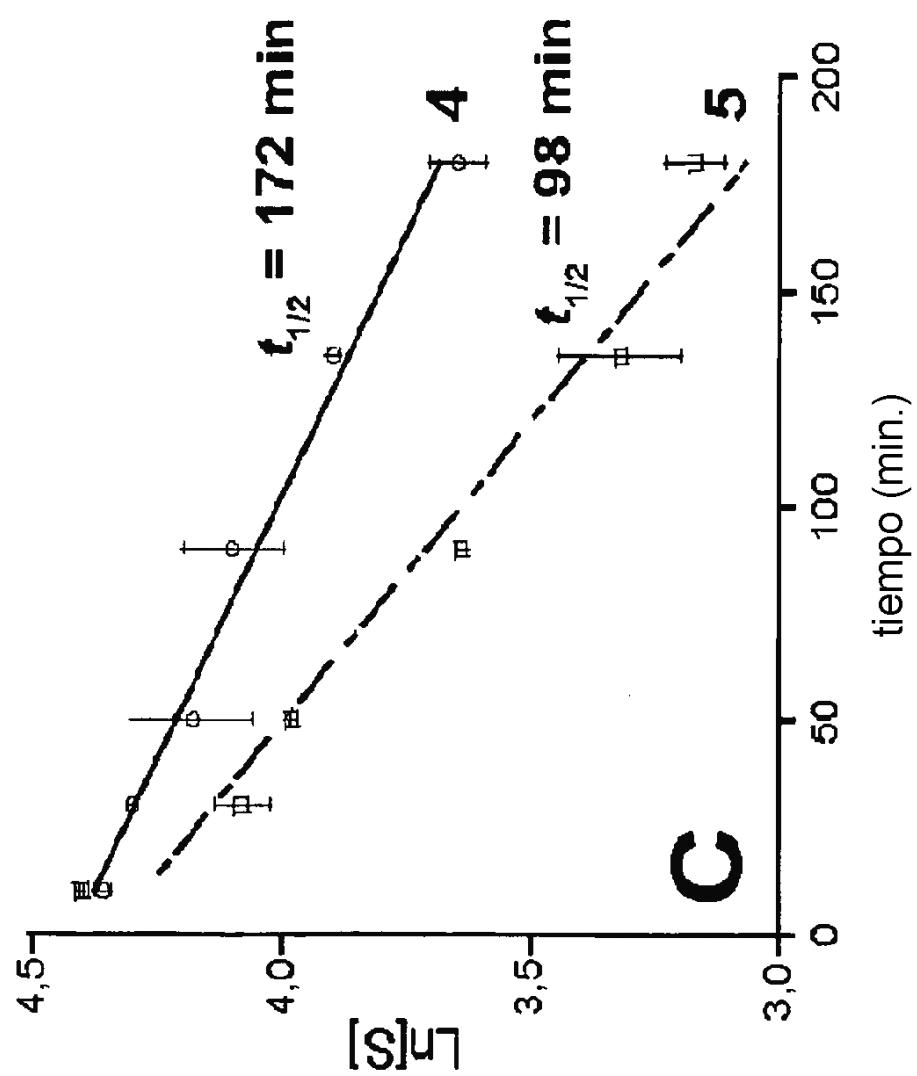
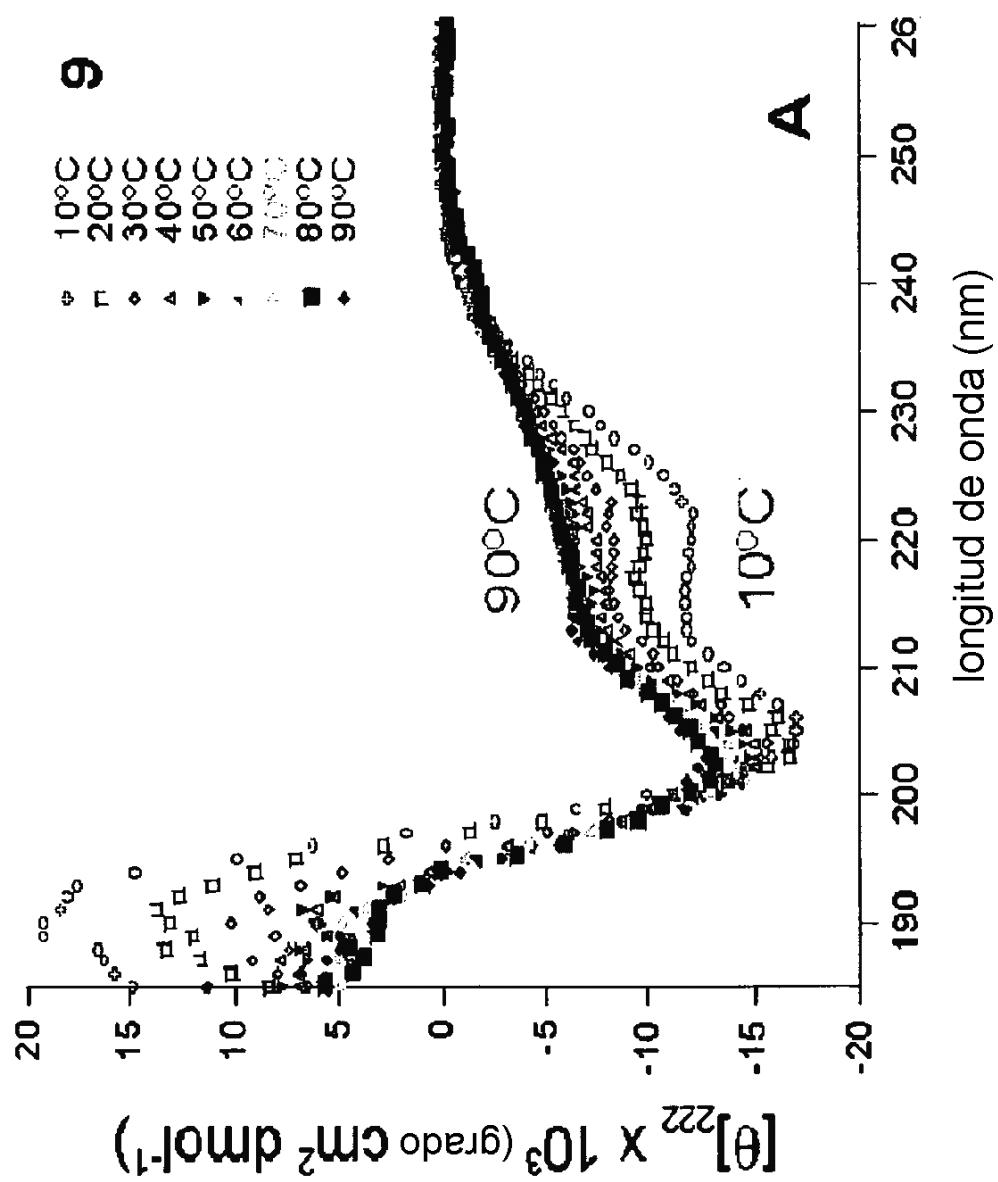


Figura 3A



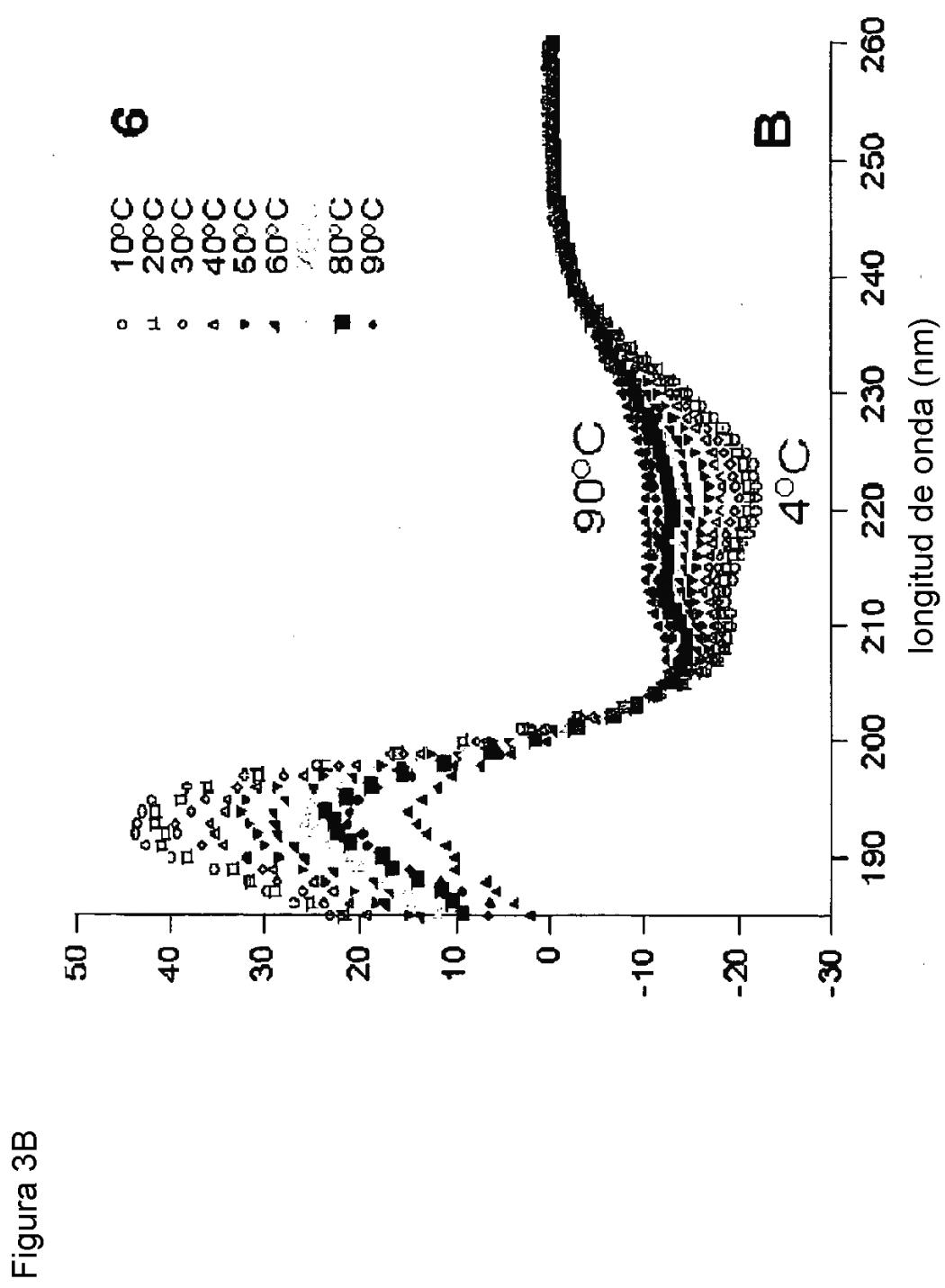


Figura 3C

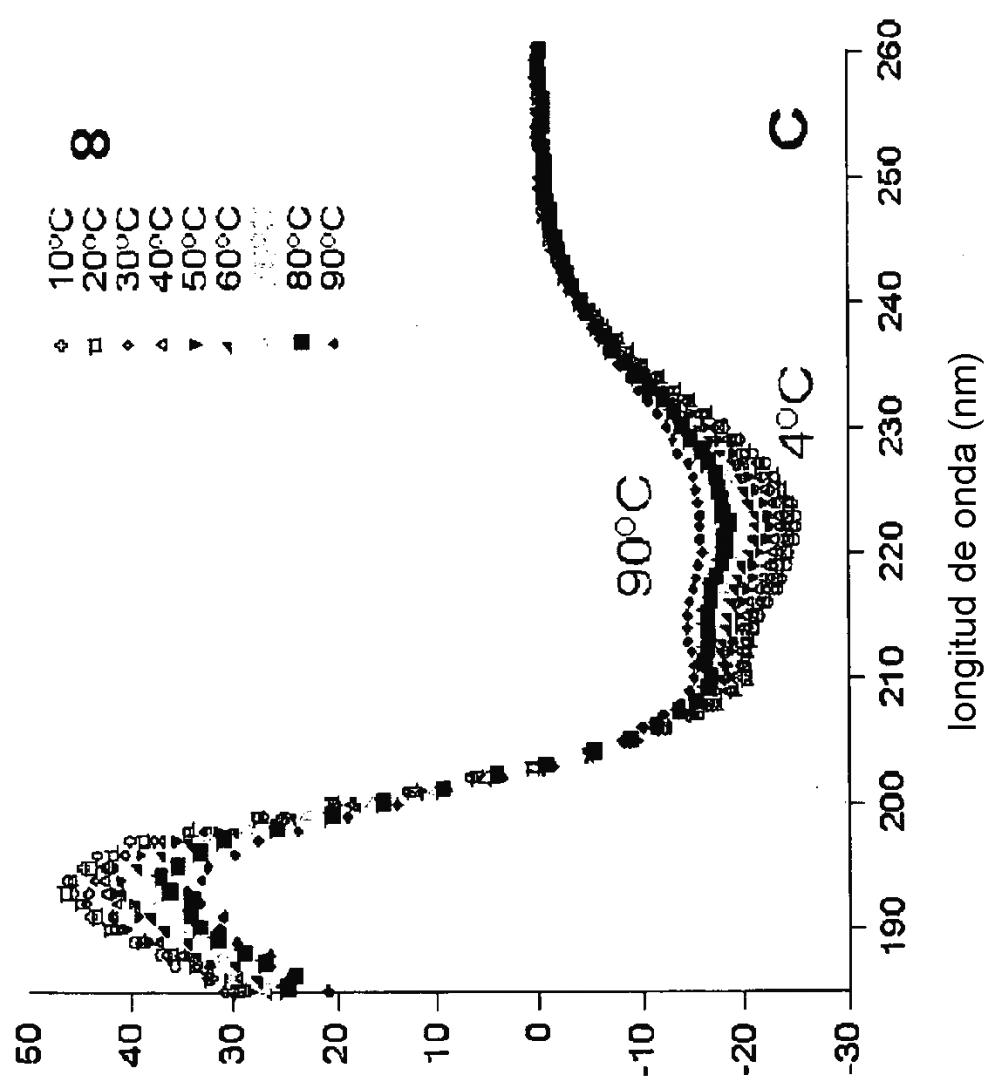
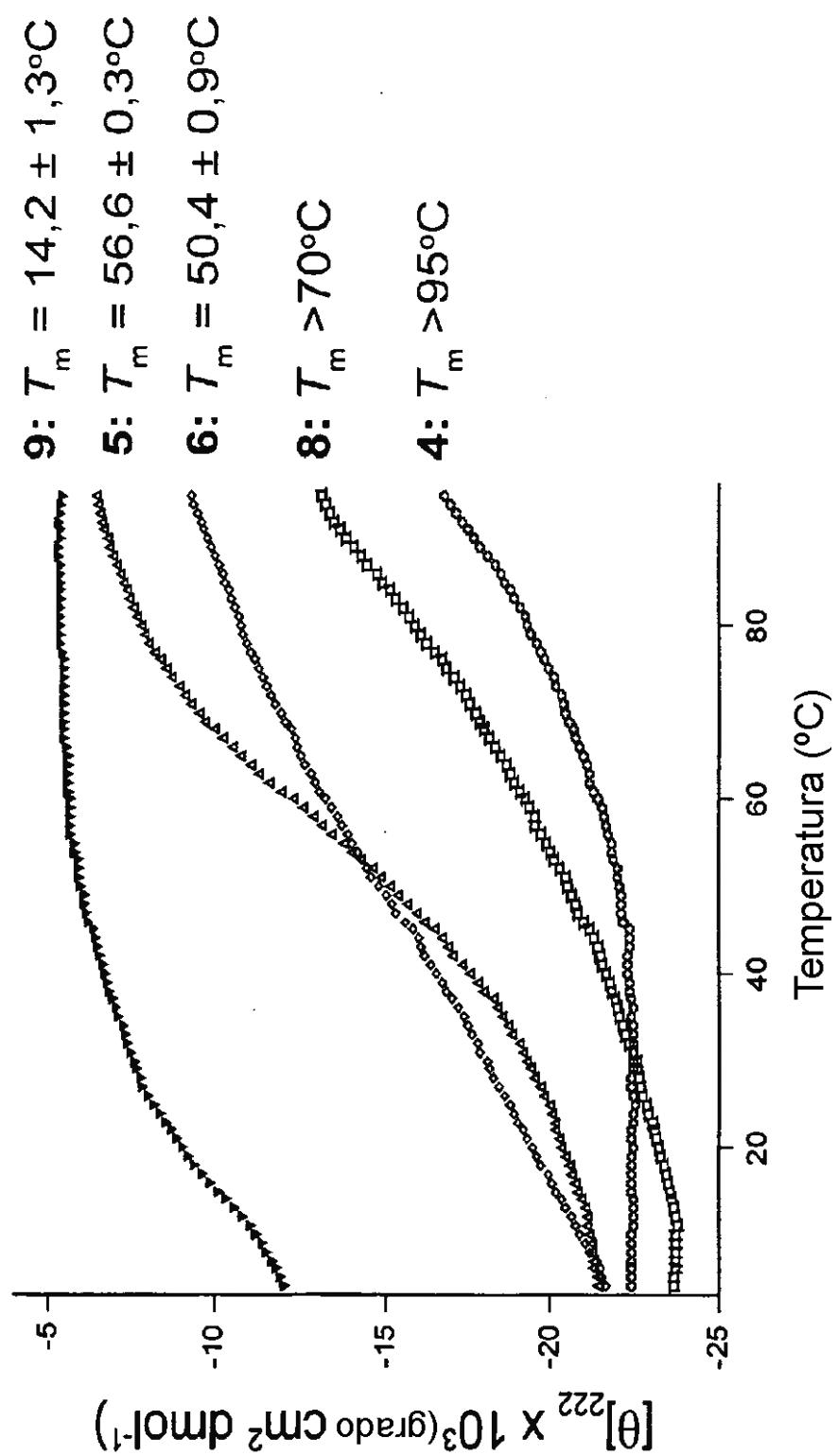


Figura 4



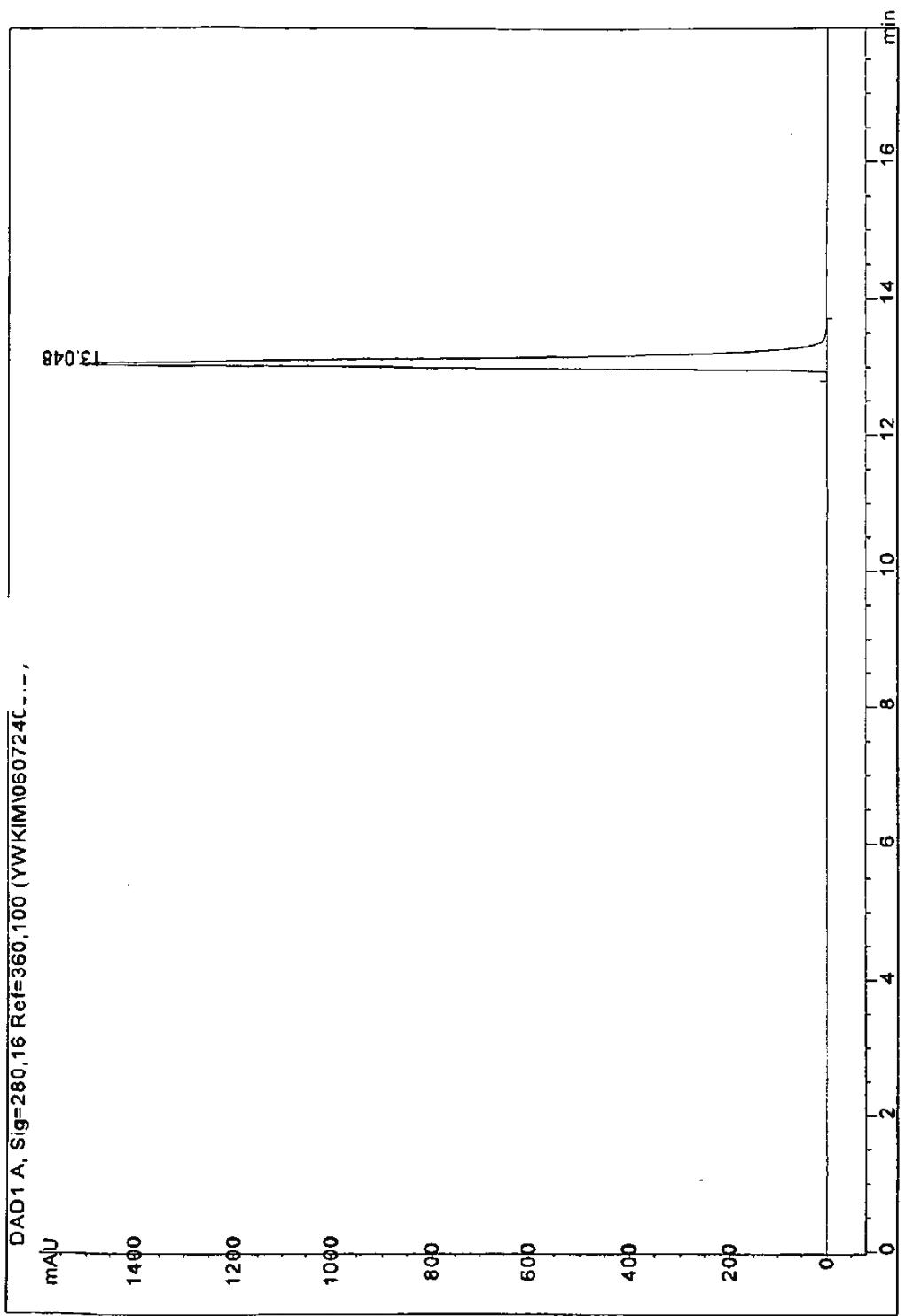


Figura 5

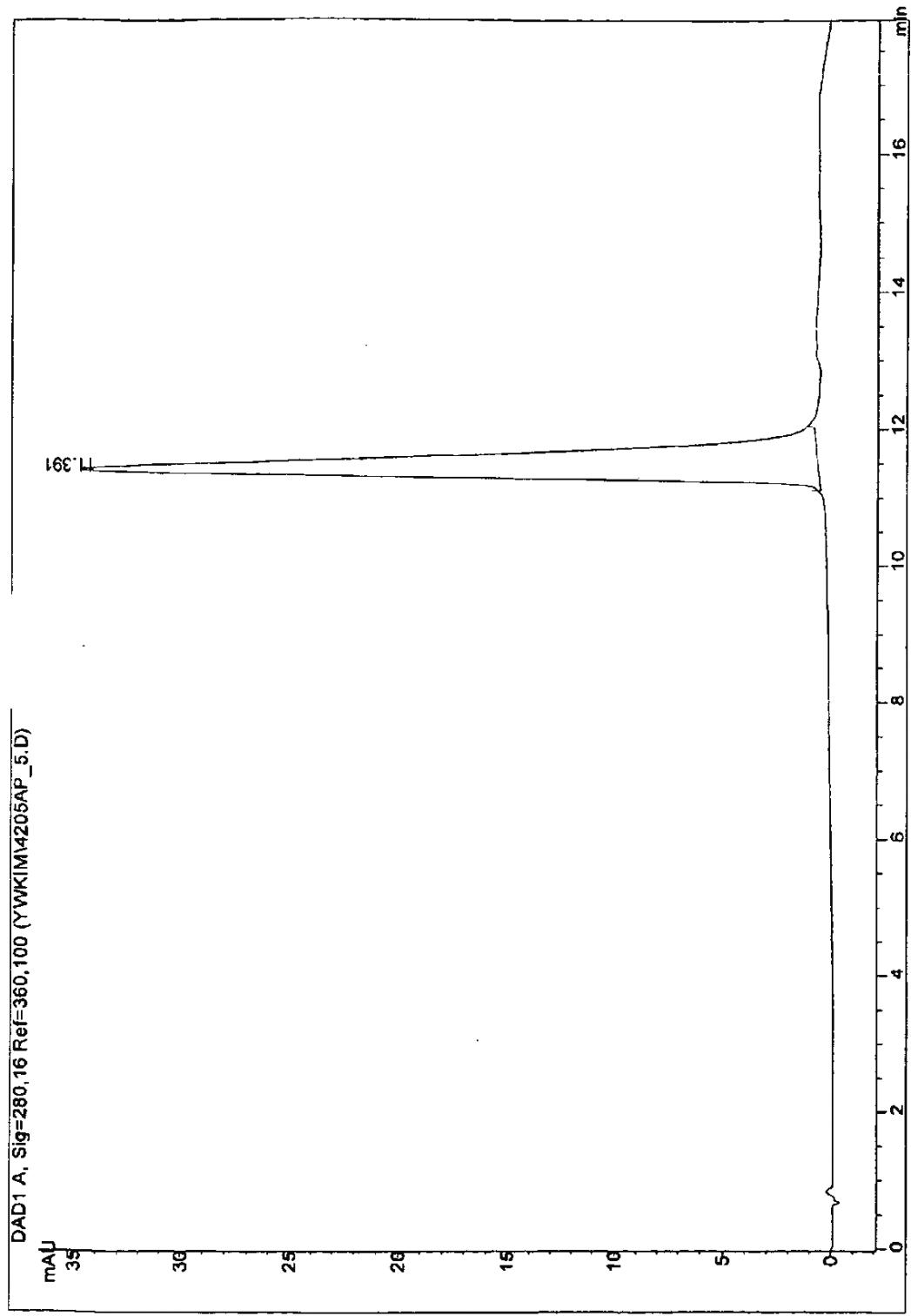


Figura 6

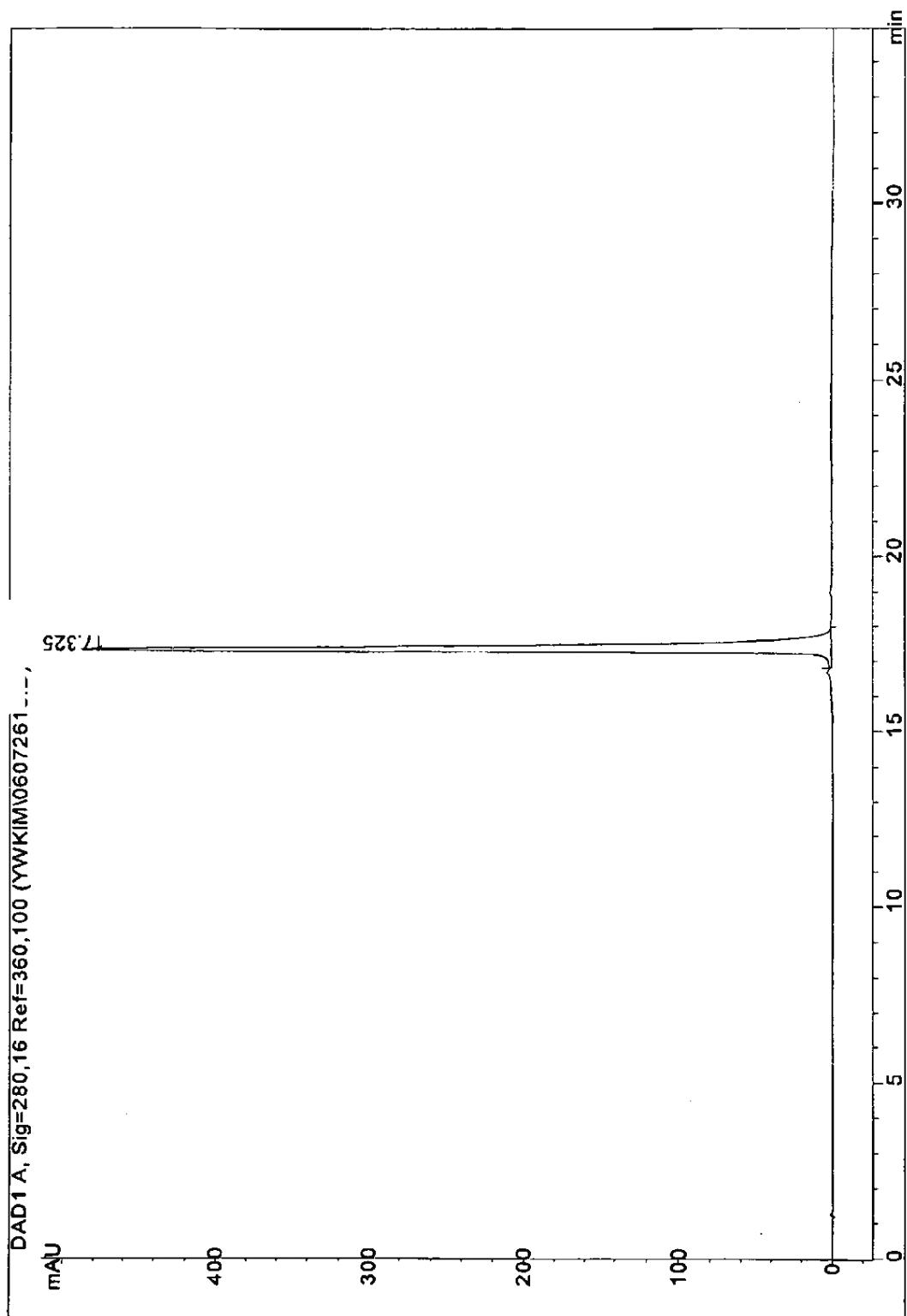


Figura 7

ES 2 430 067 T3

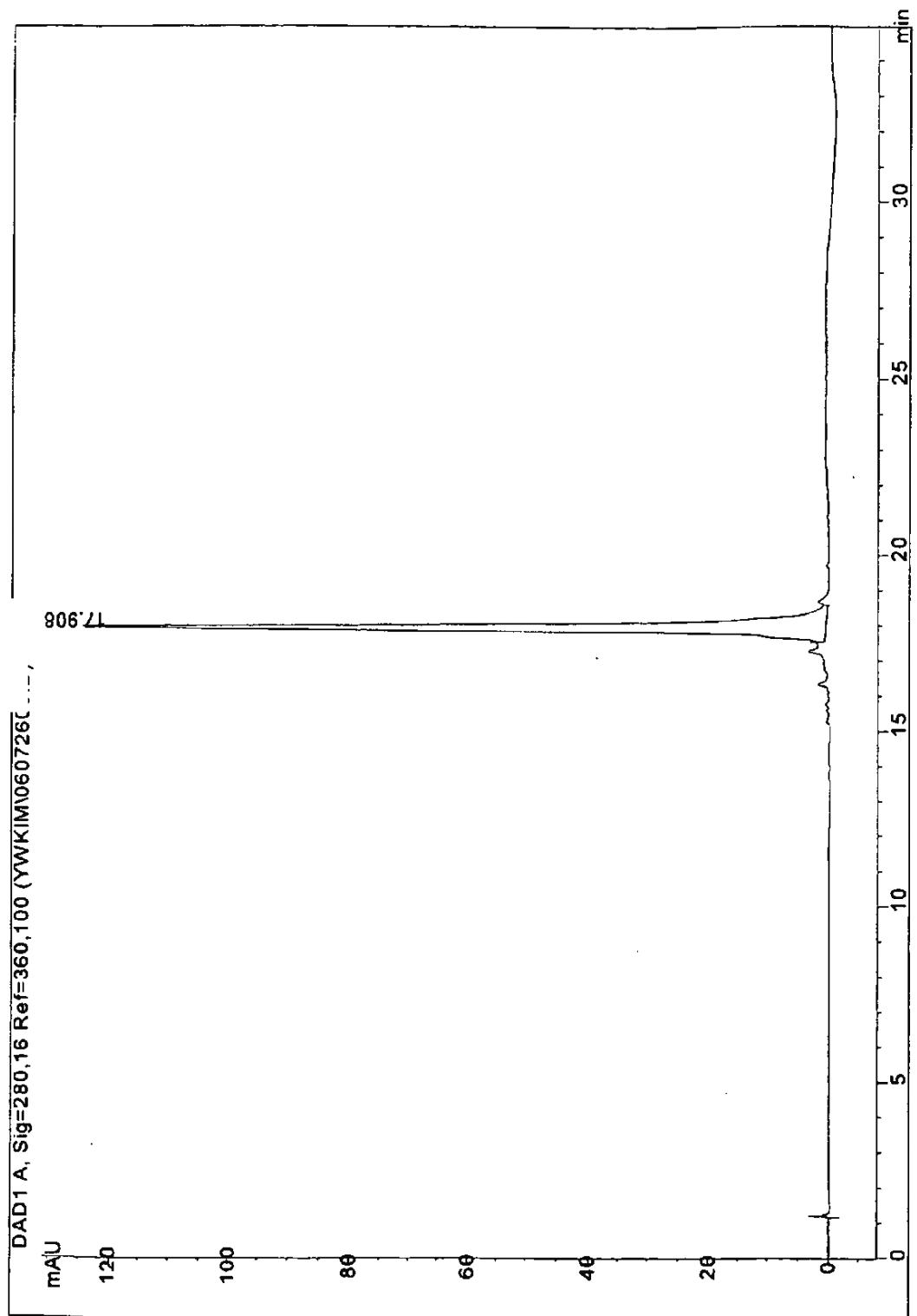


Figura 8

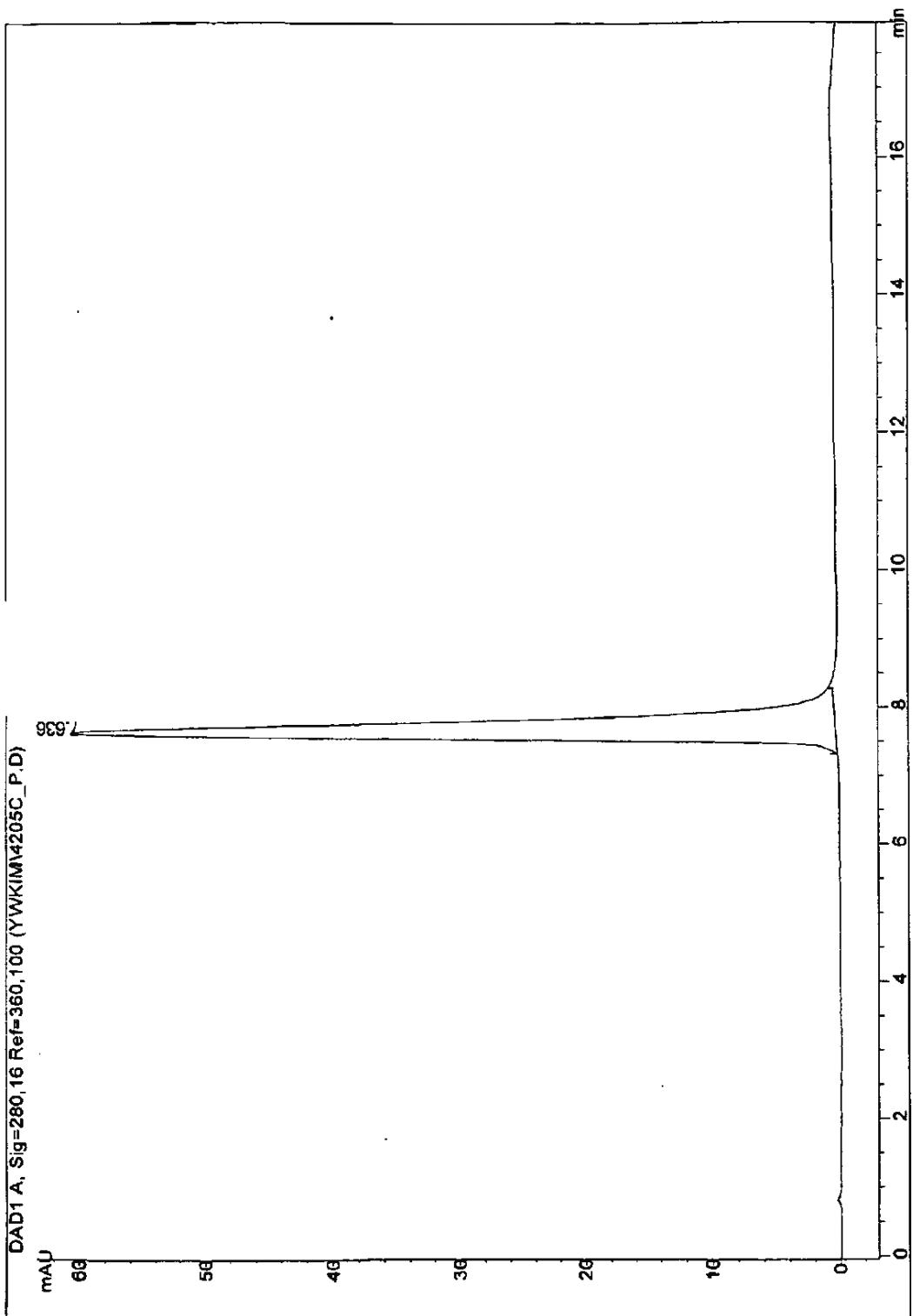


Figura 9

Figura 10

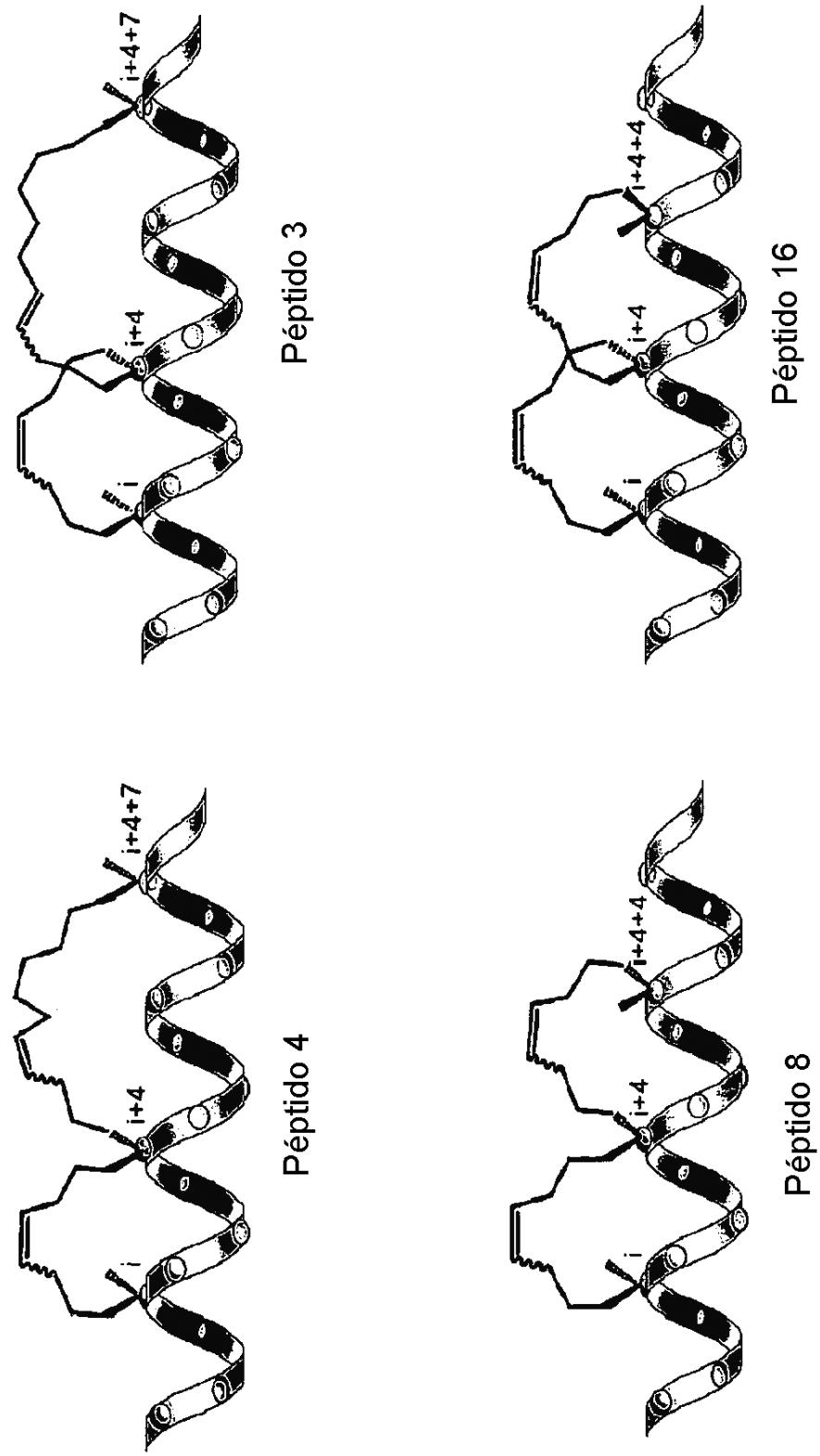


Figura 11

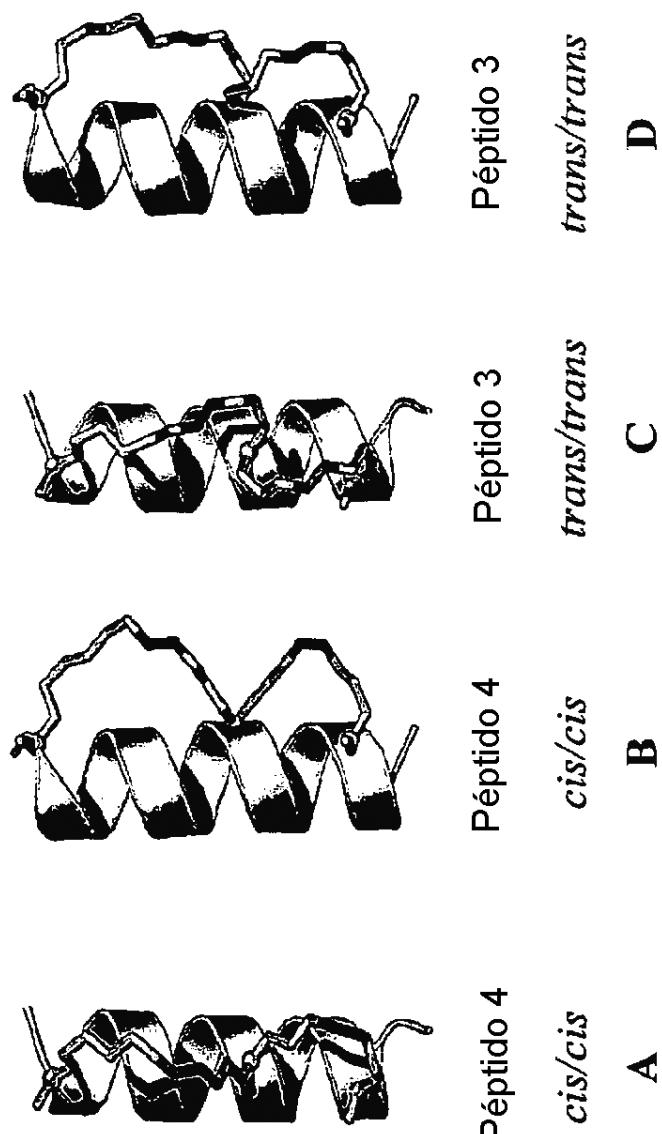


Figura 12

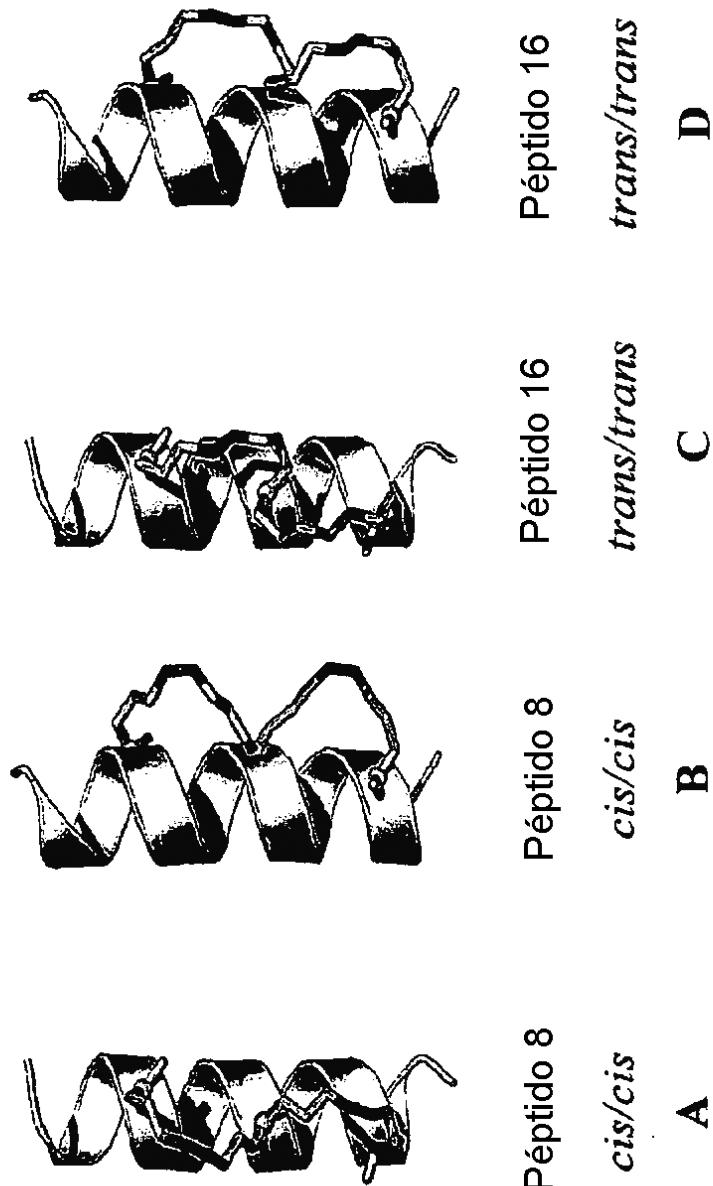
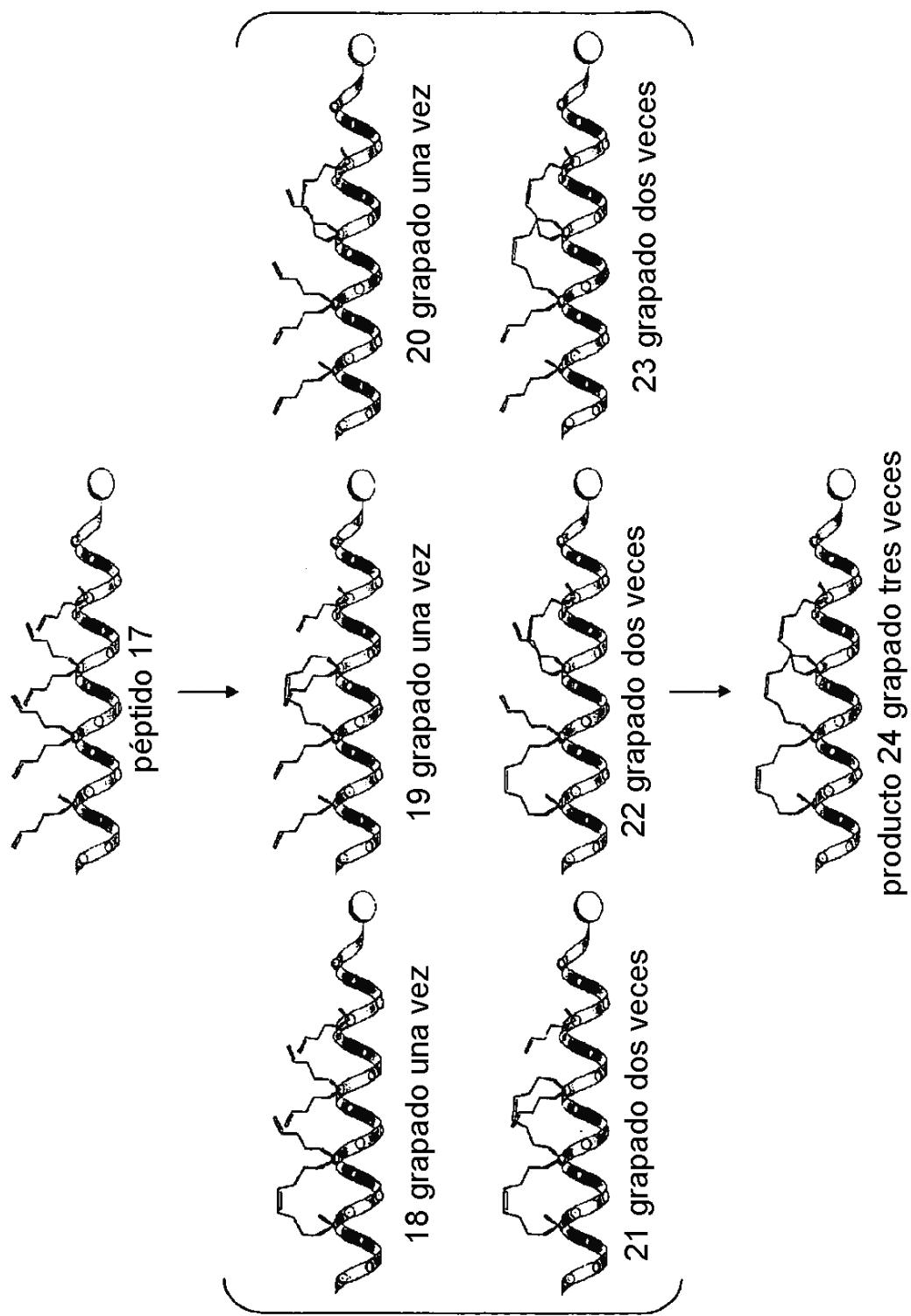


Figura 13



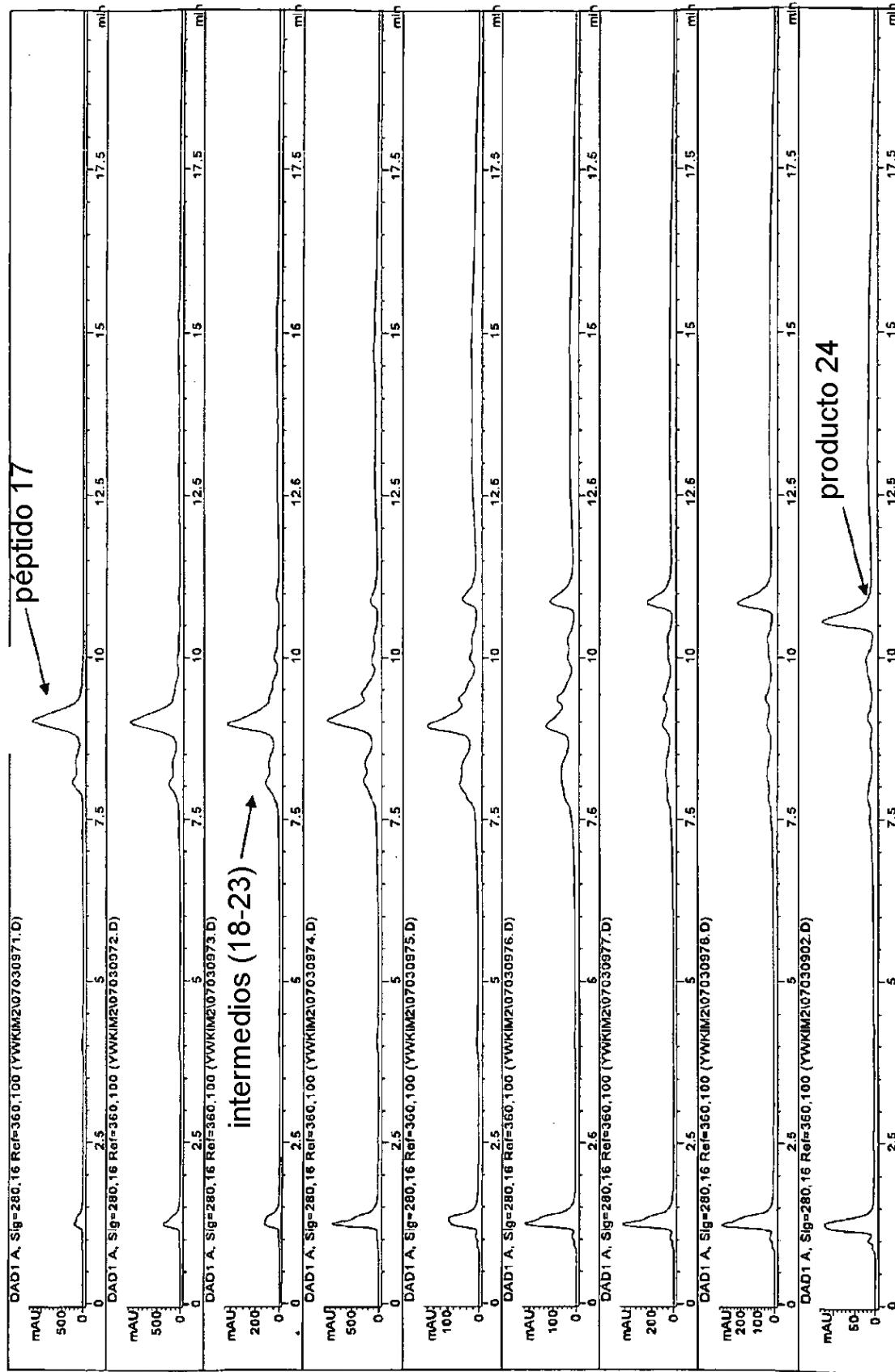


Figura 14

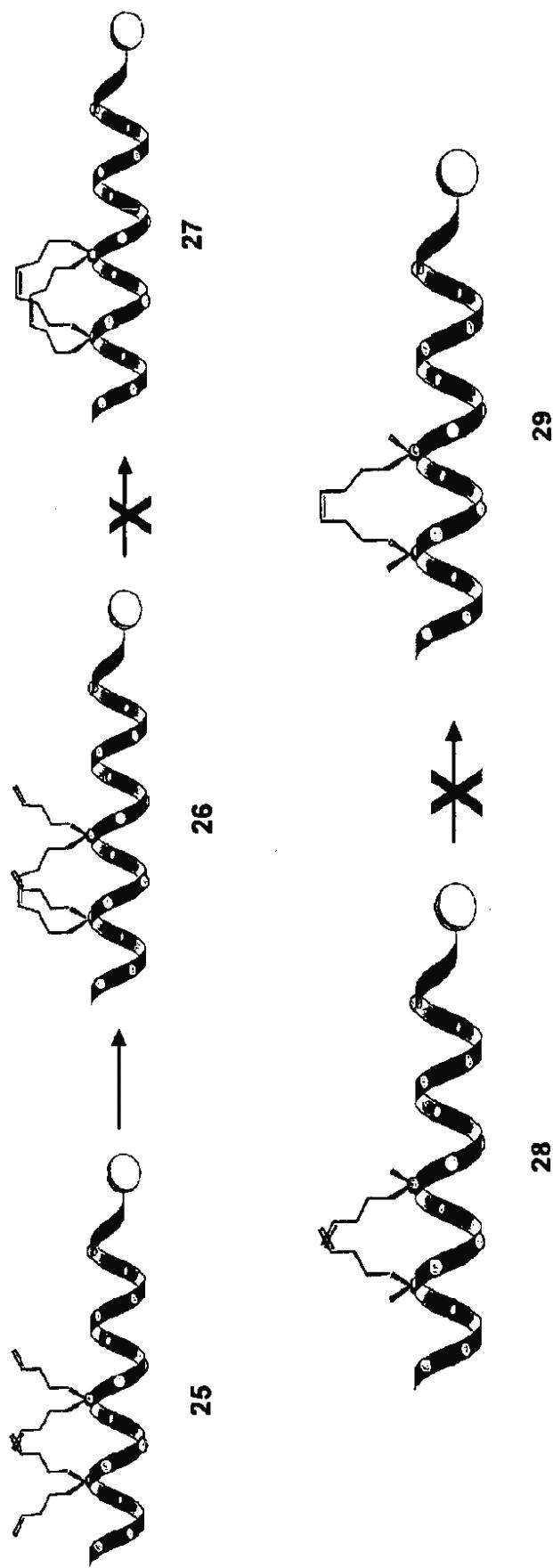
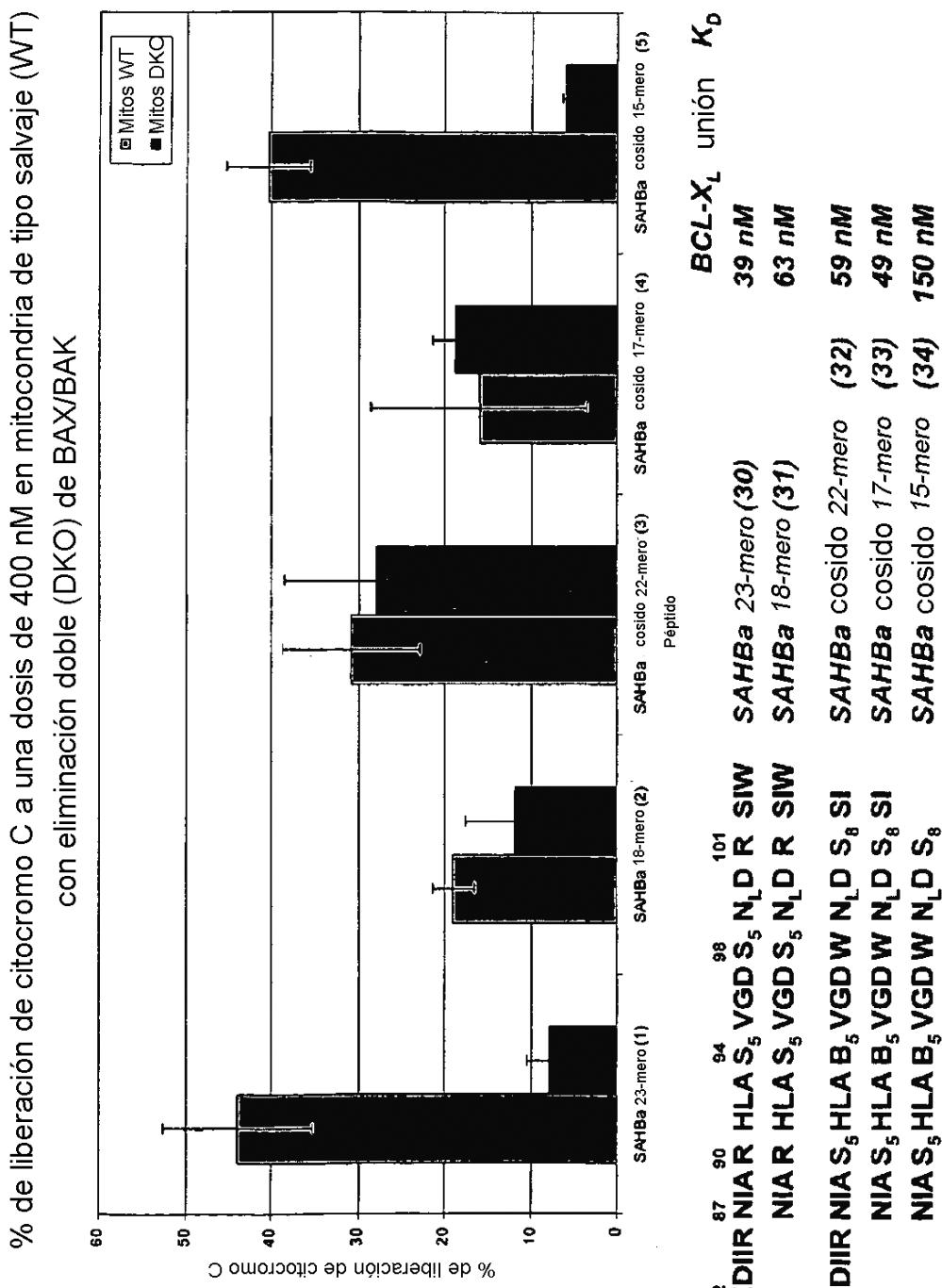


Figura 15

Figura 16

Hélice alfa estabilizada del dominio BID BH3



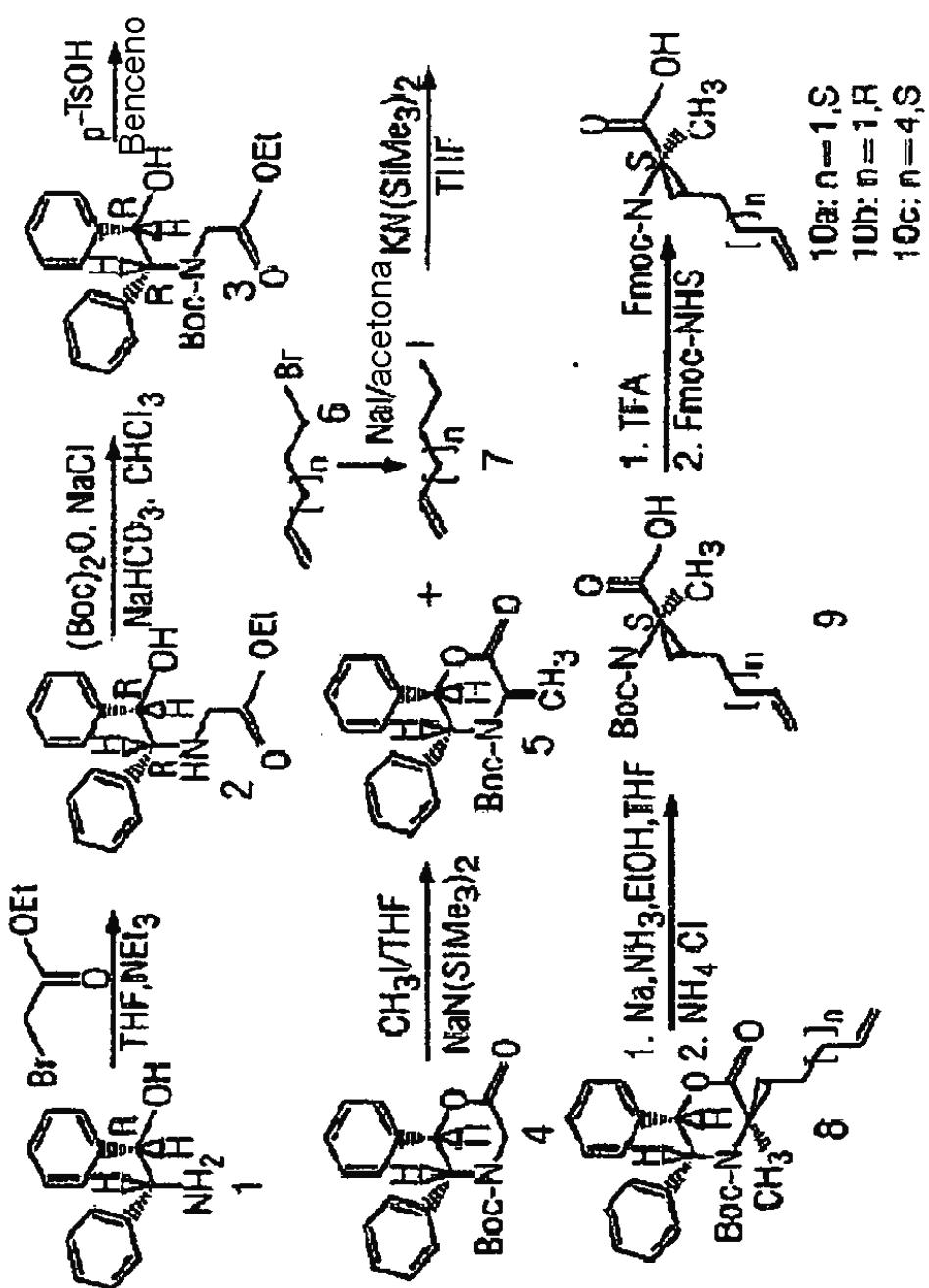


Figura 17

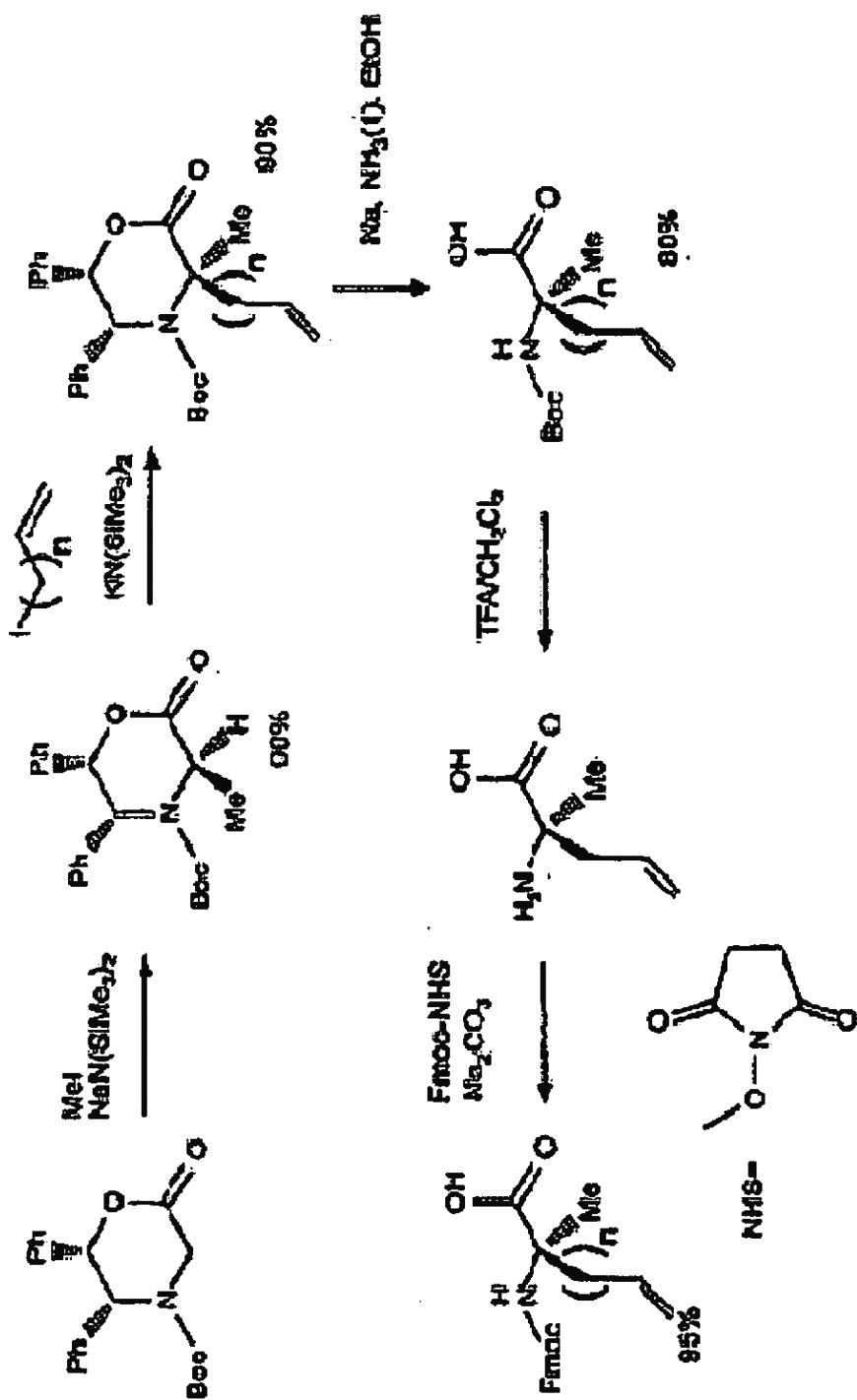


Figura 18

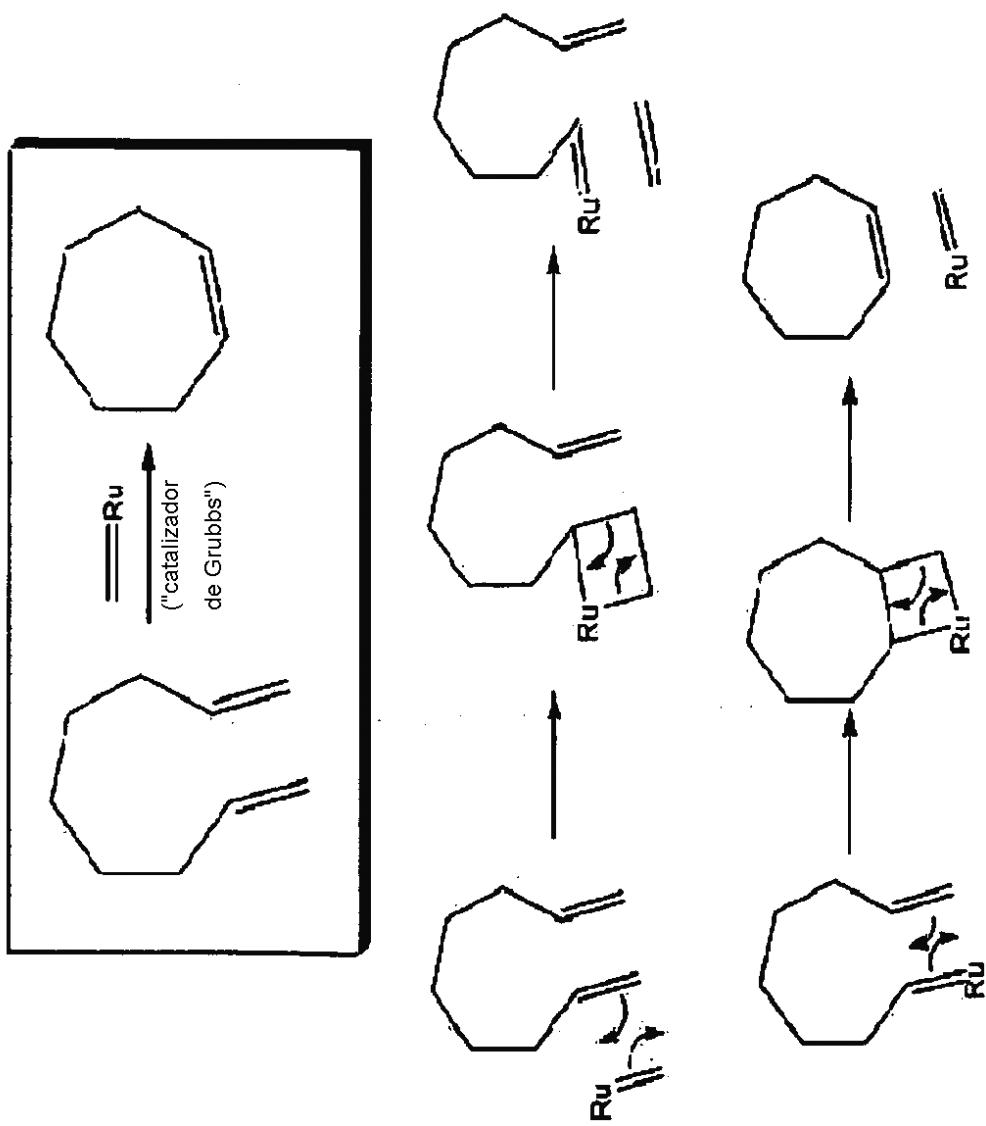
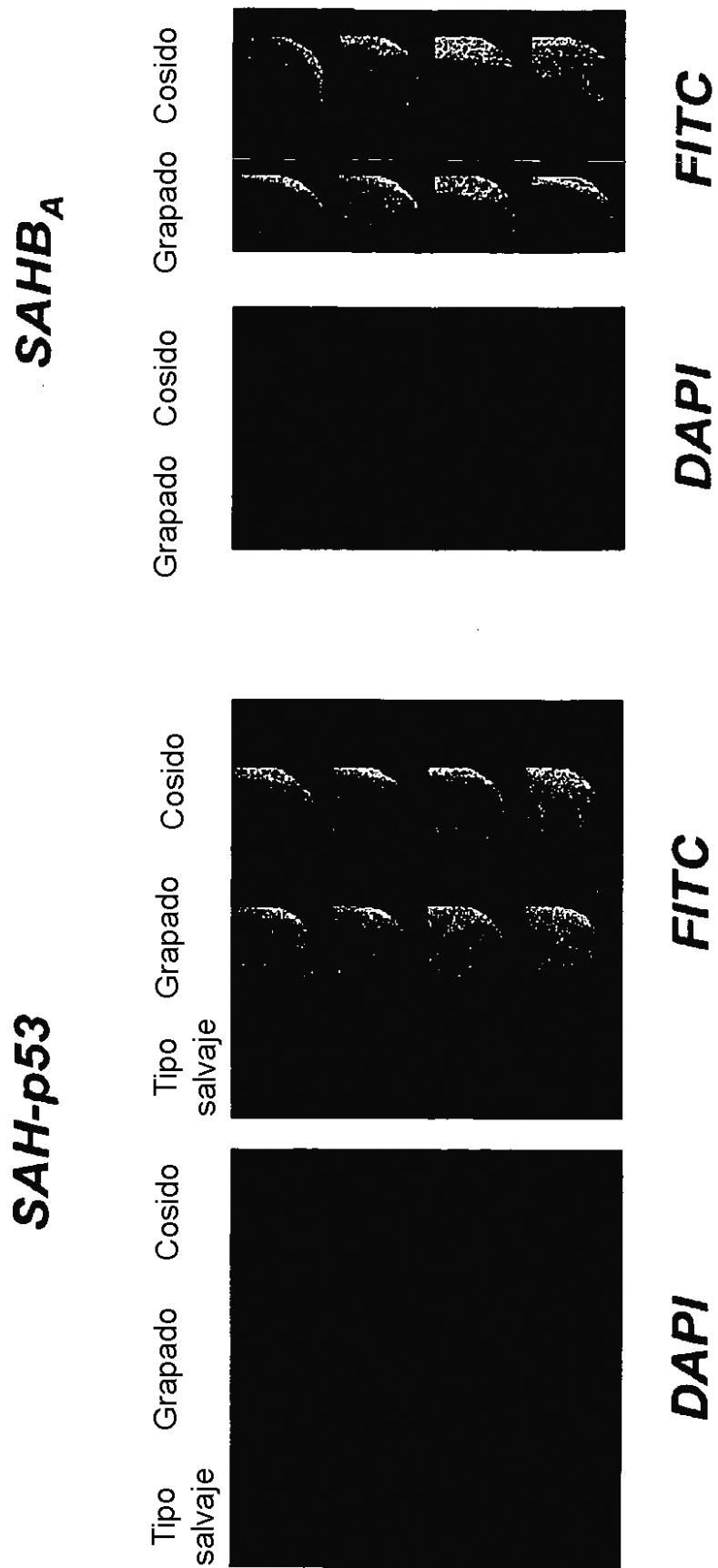


Figura 19

Captación de péptidos SAH-p53 y SAHB_A



5 μ M, incubación durante 18 horas

Figura 20

Figura 21A

(A) Tipo salvaje (Péptido 9)

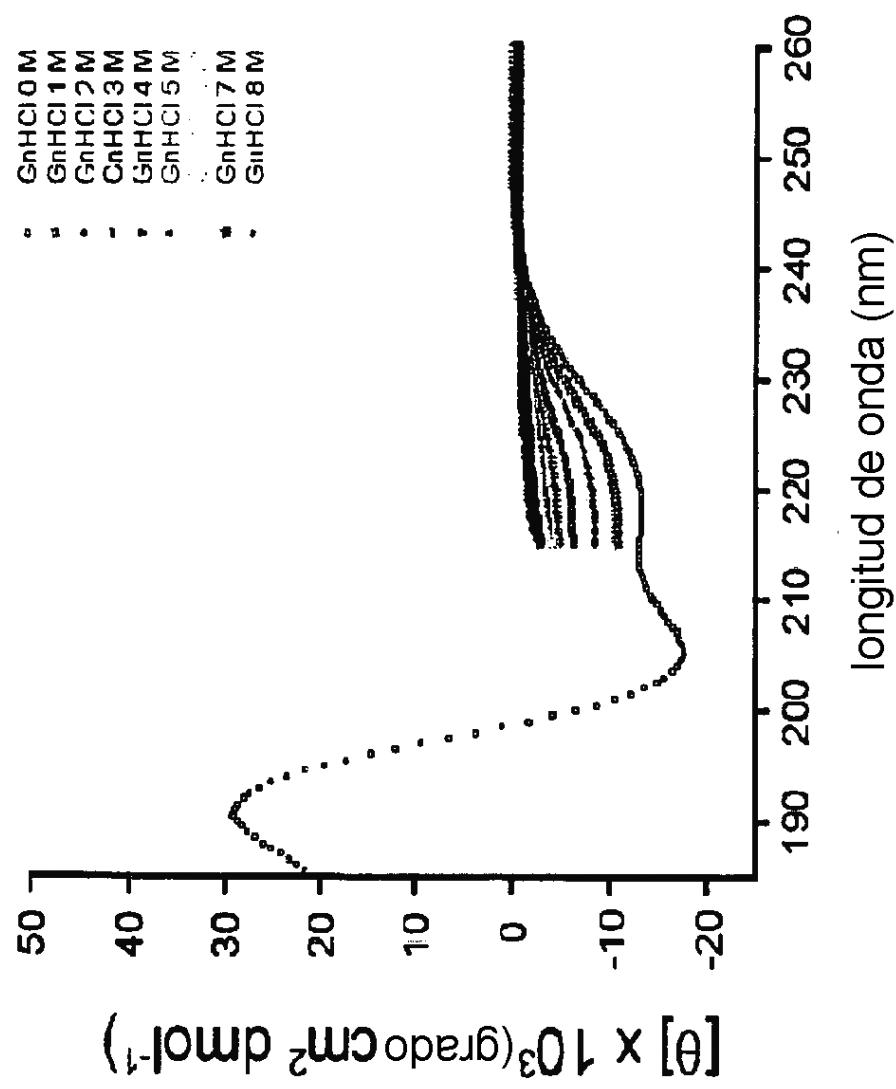


Figura 21B

(B) Grapado i+7 (Péptido 5)

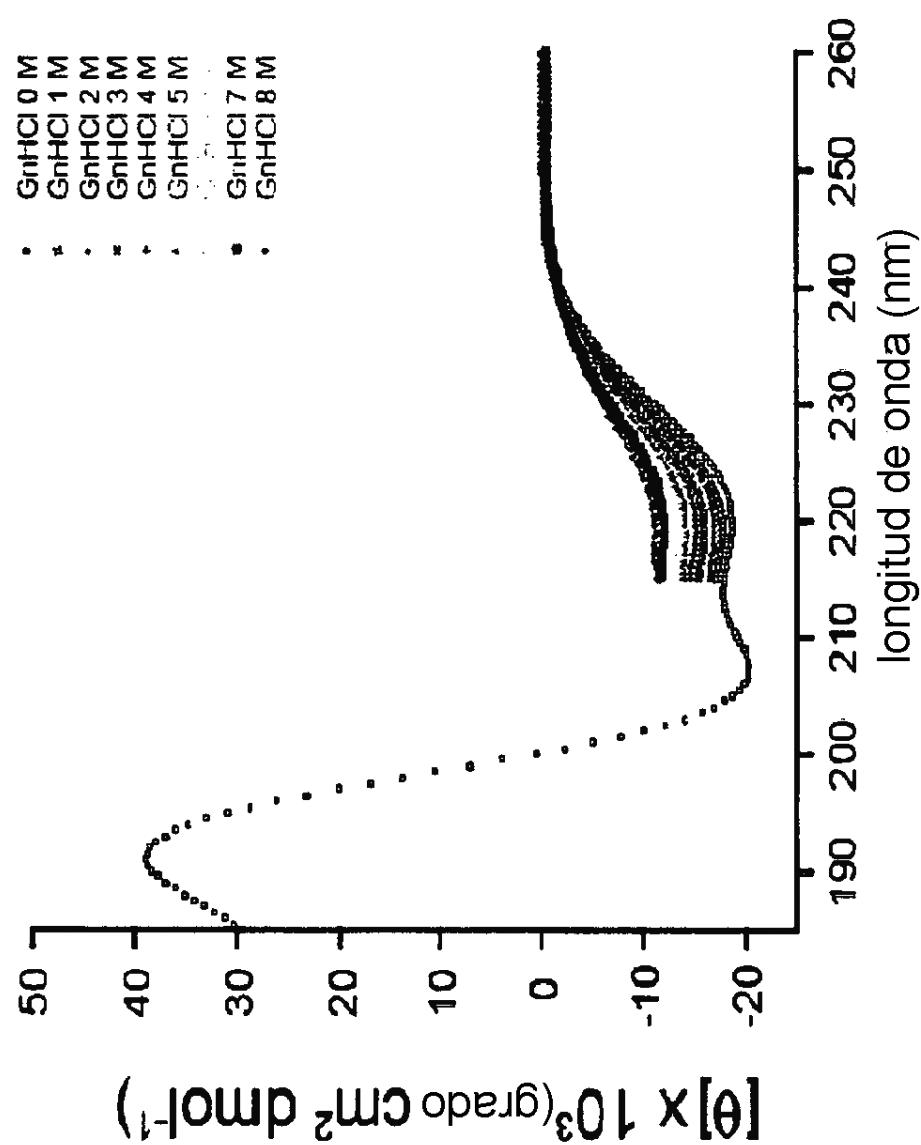


Figura 21C

(C) Cosido i+4+7 (Péptido 4)

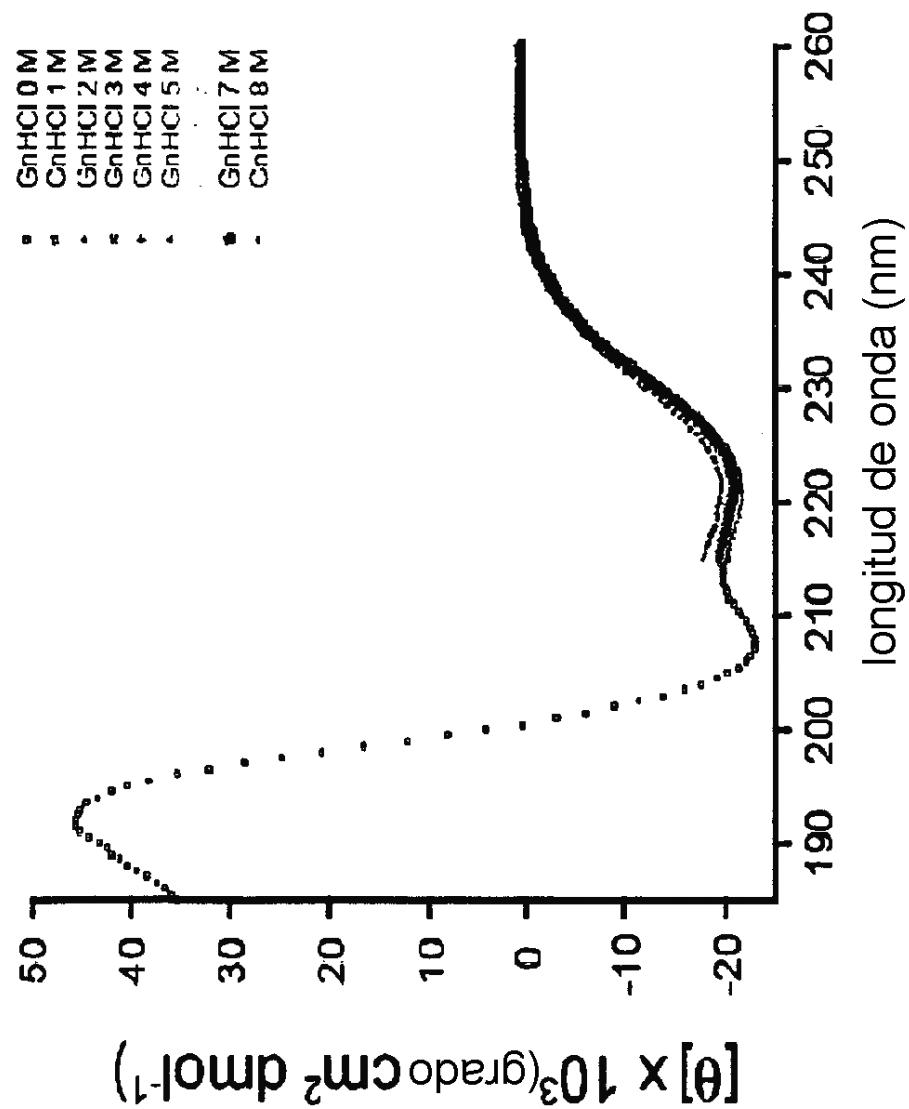


Figura 21D

(D) Comparación de estabilidades

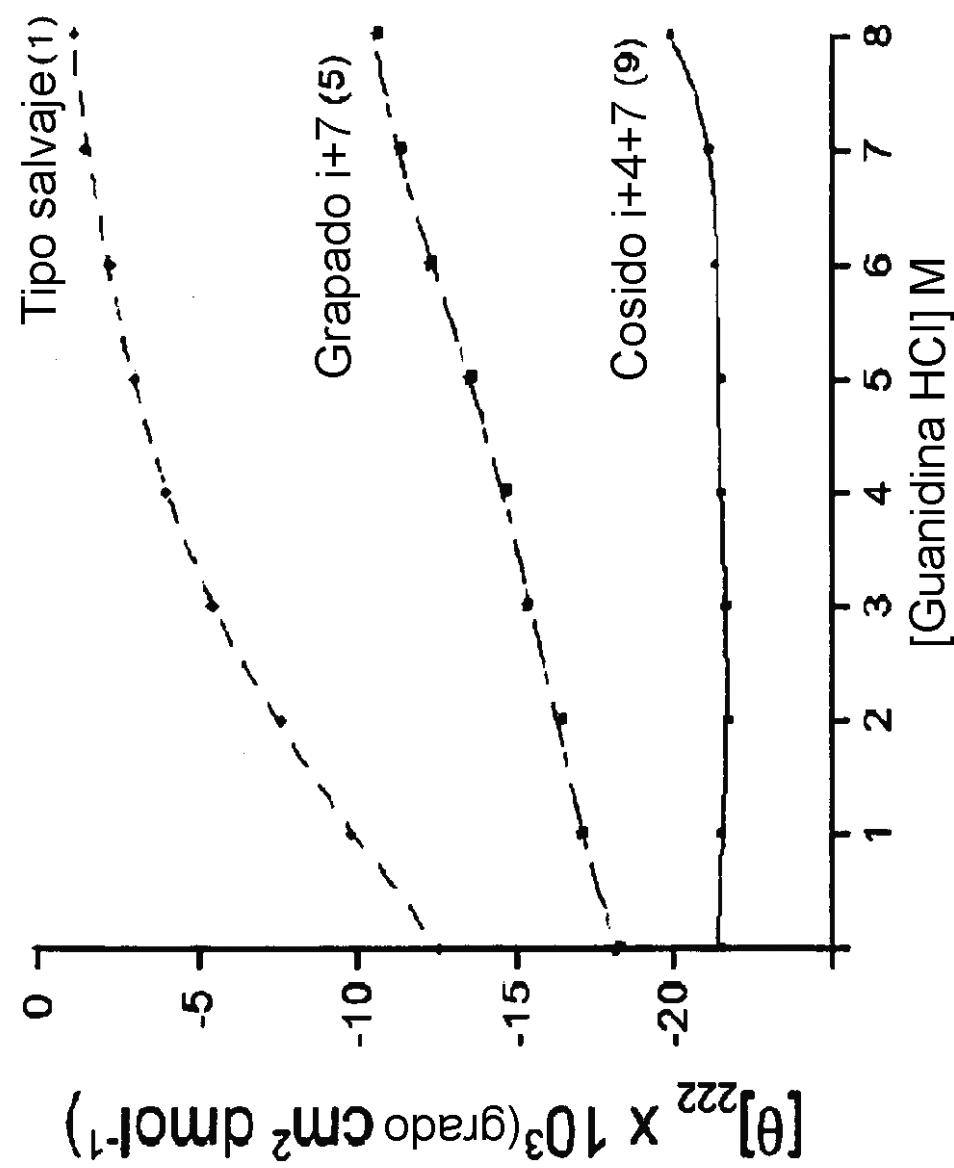


Figura 22A

(A) Digestión con tripsina

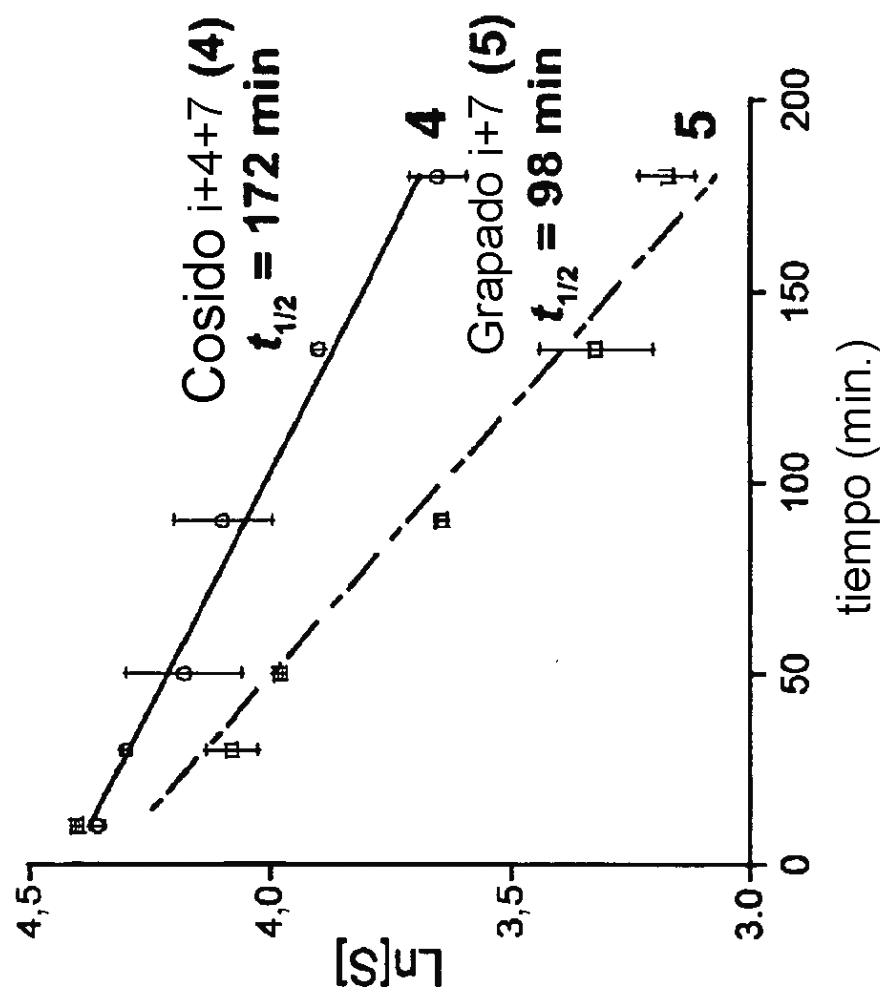


Figura 22B

(B) Digestión con quimiotripsina

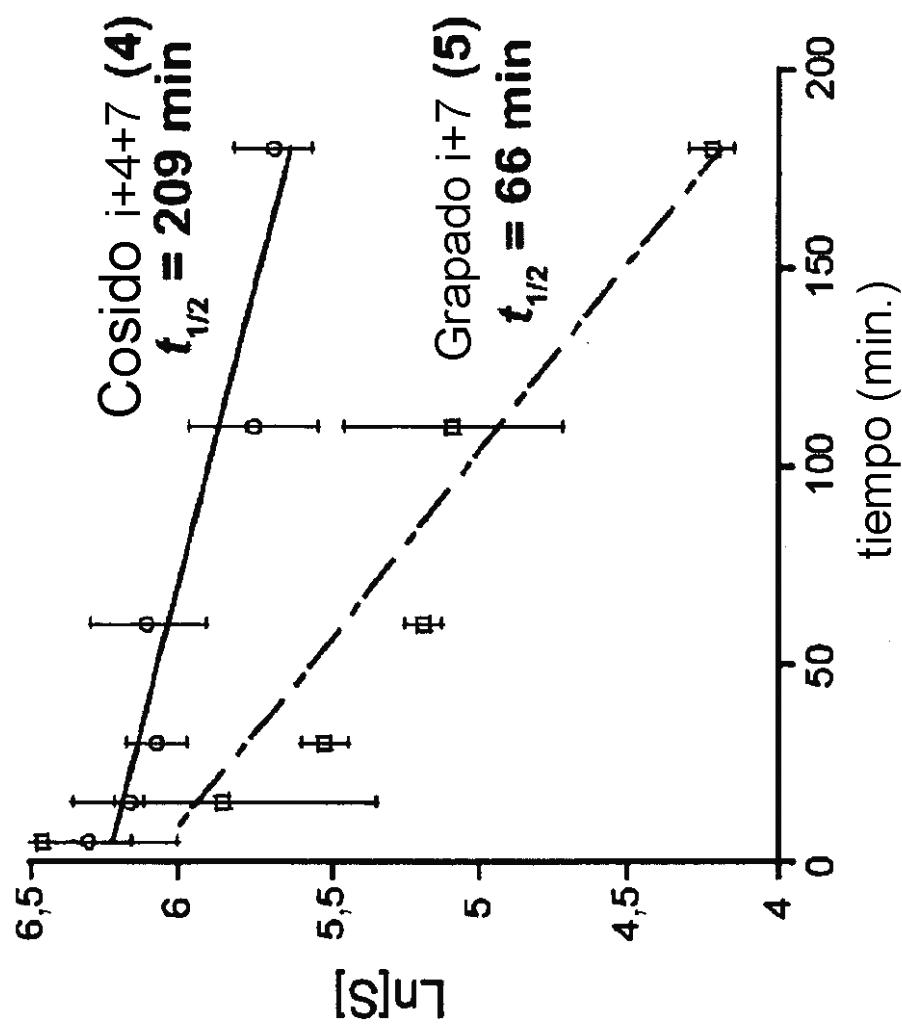


Figura 23A

(A) Péptido la (i+7+4)

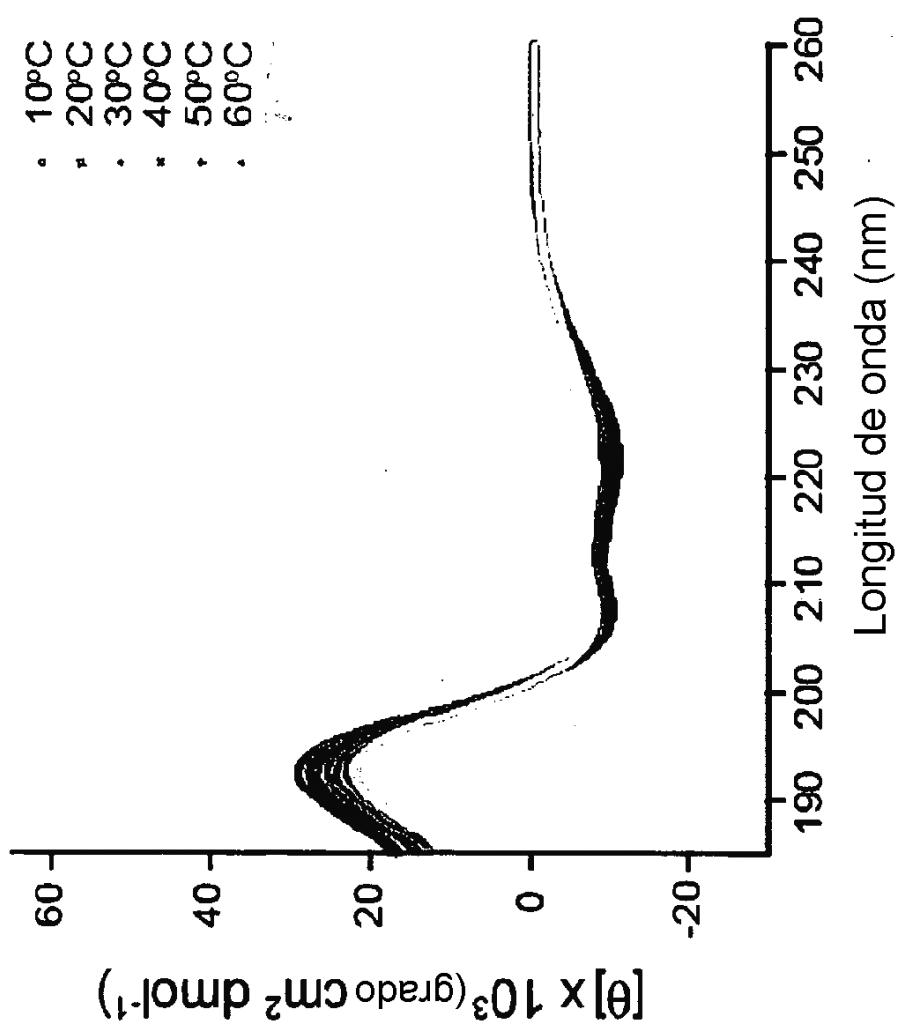


Figura 23B

(B) Péptido IIb (i+7+7)

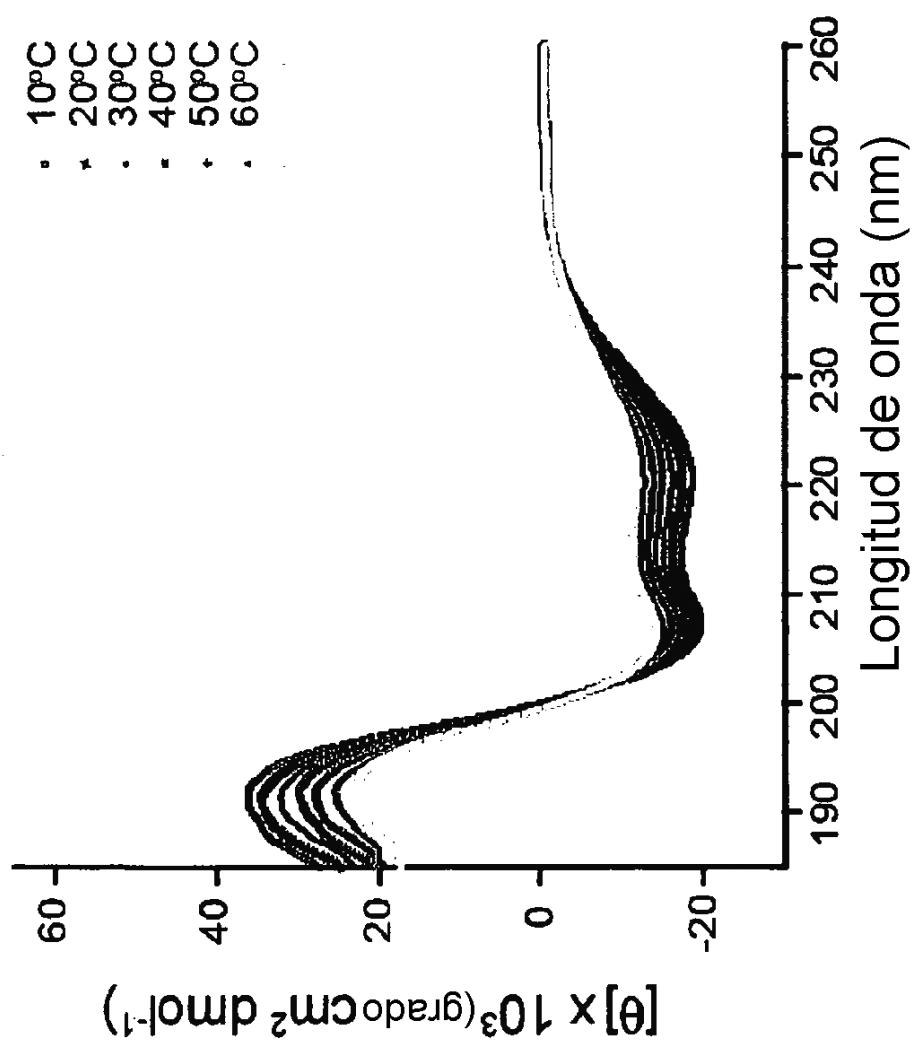


Figura 23C

(C) Péptido Ic (i+4+4)

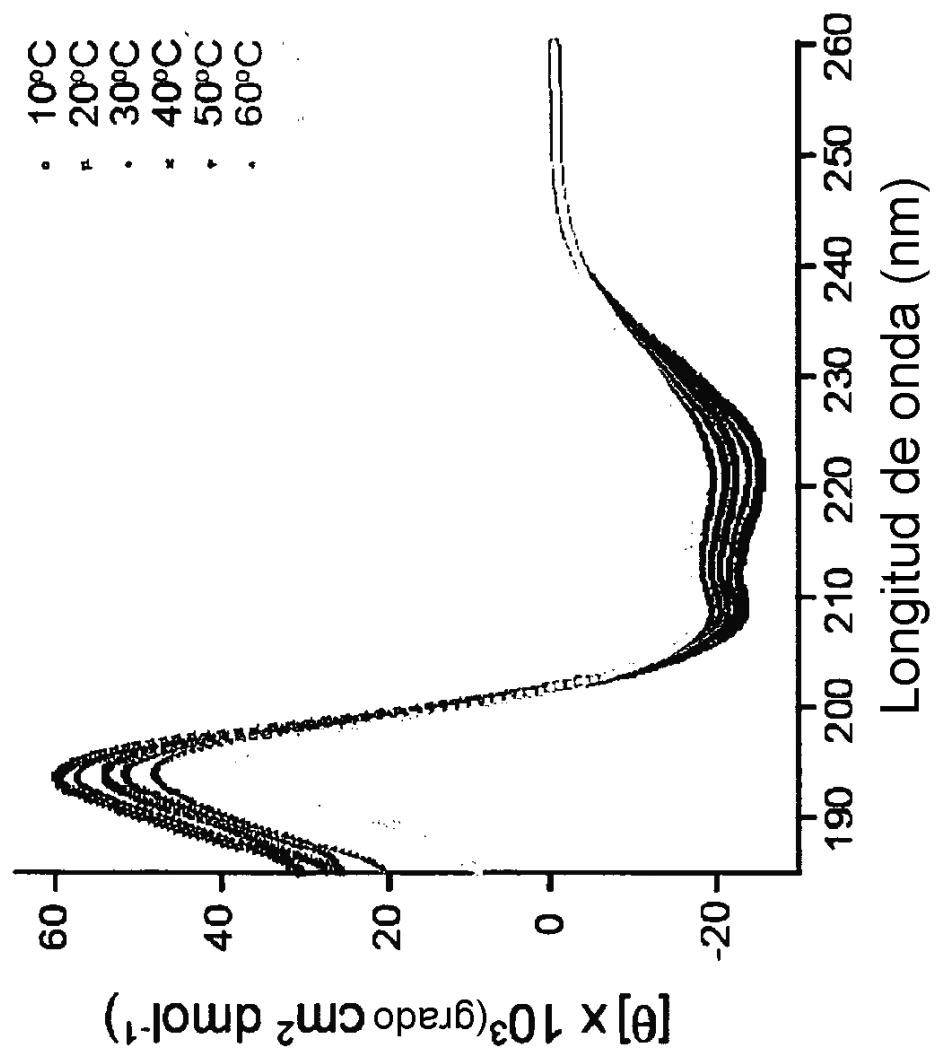


Figura 23D

(D) Péptido Id (i+4+4+4)

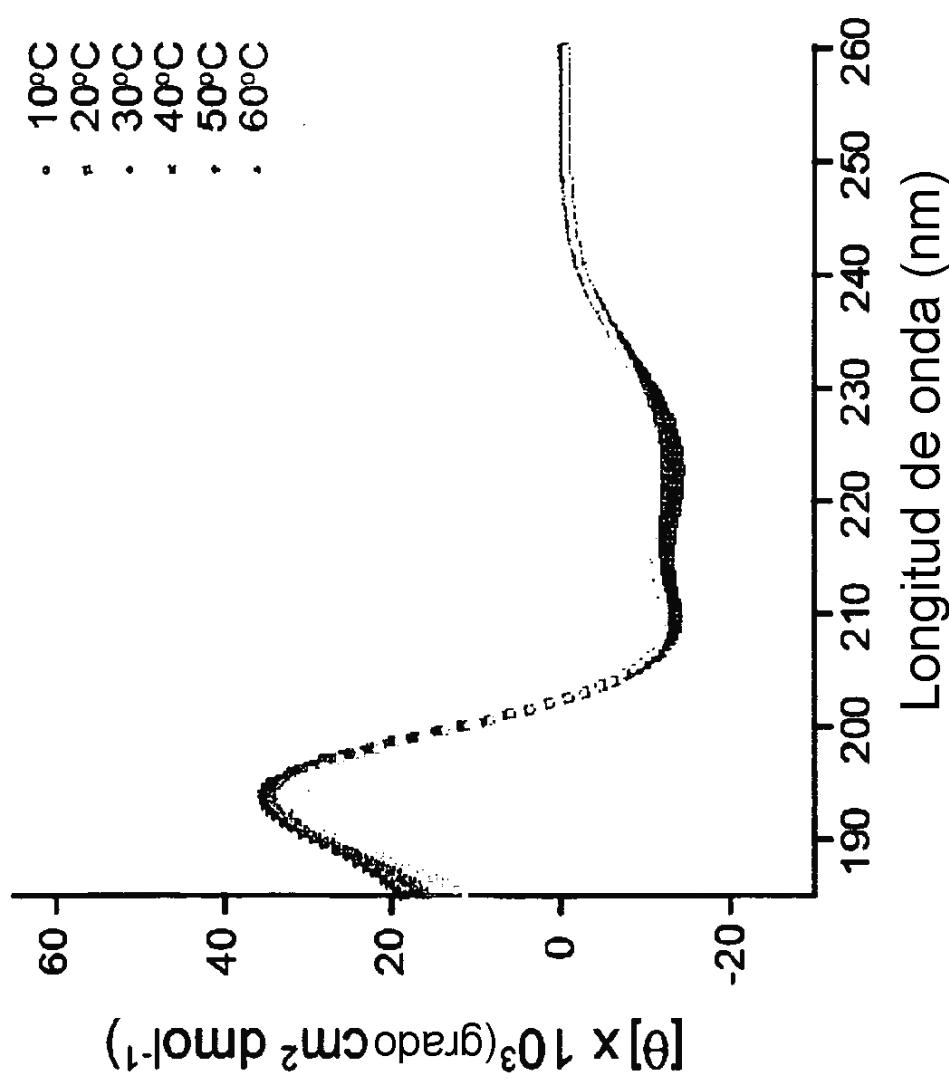


Figura 23E

(E) Curvas de fusión

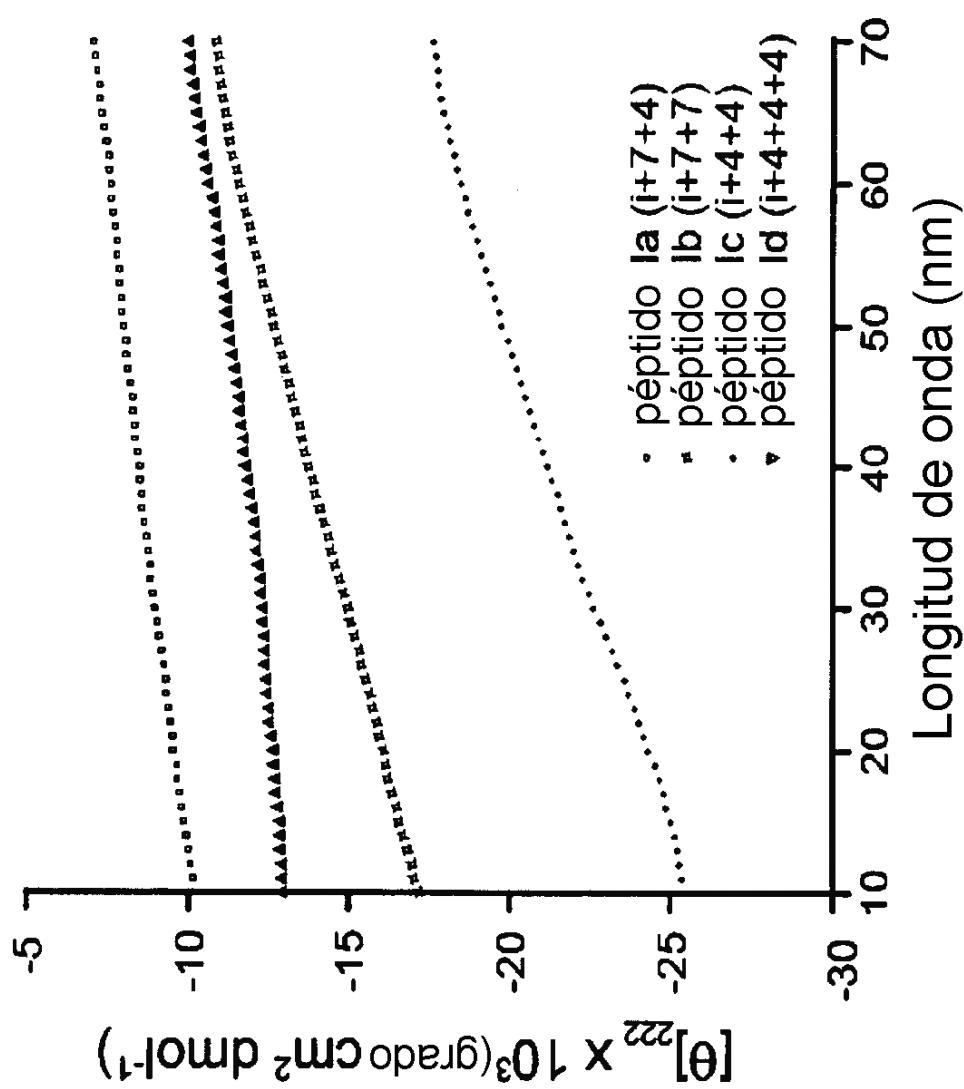


Figura 23F

(F) Espectro de CD a 20°C

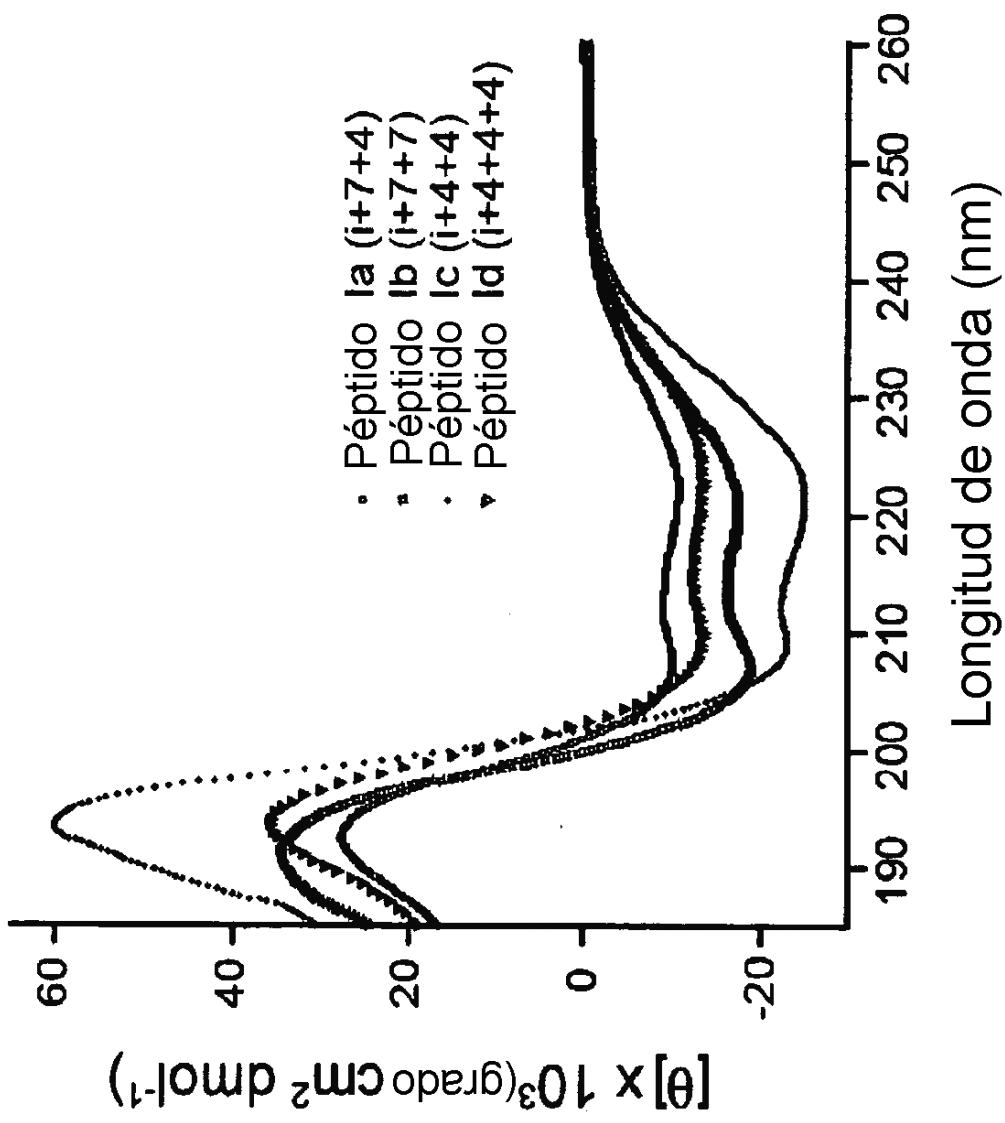


Figura 24A

(A) 37°C, 1 h

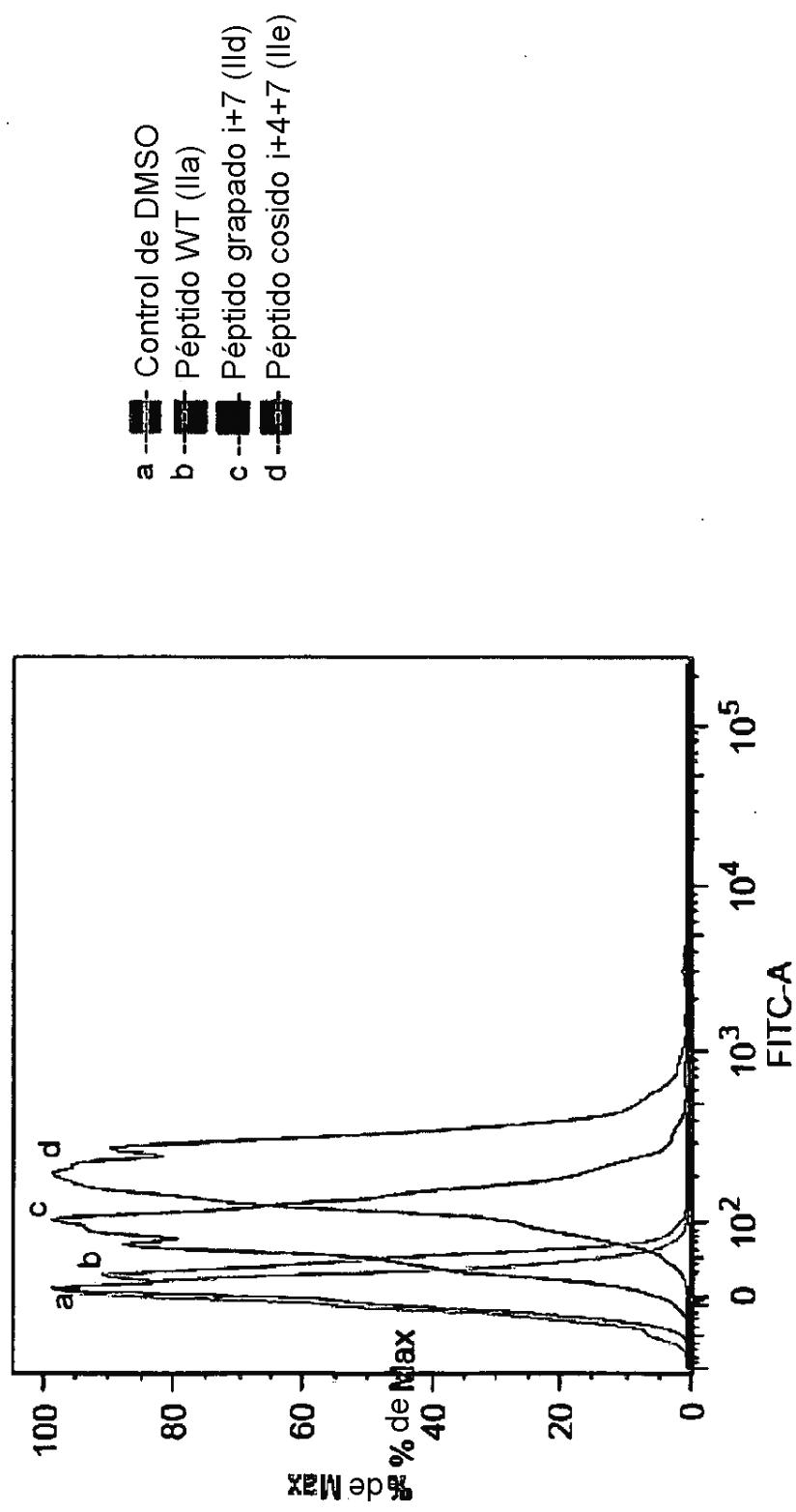


Figura 24B

(B) 37°C, 2 h

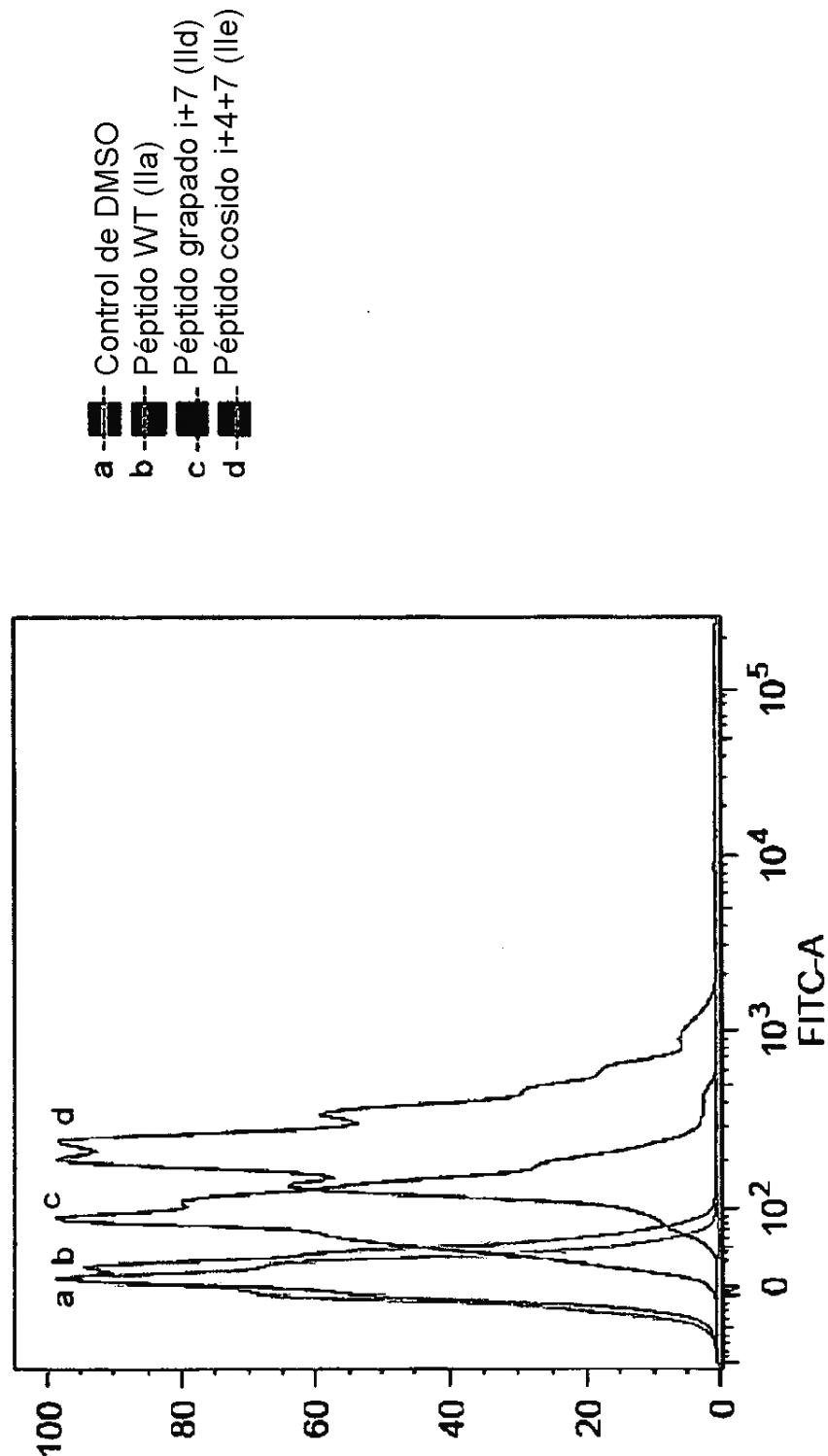


Figura 24C

(C) 37°C, 4 h

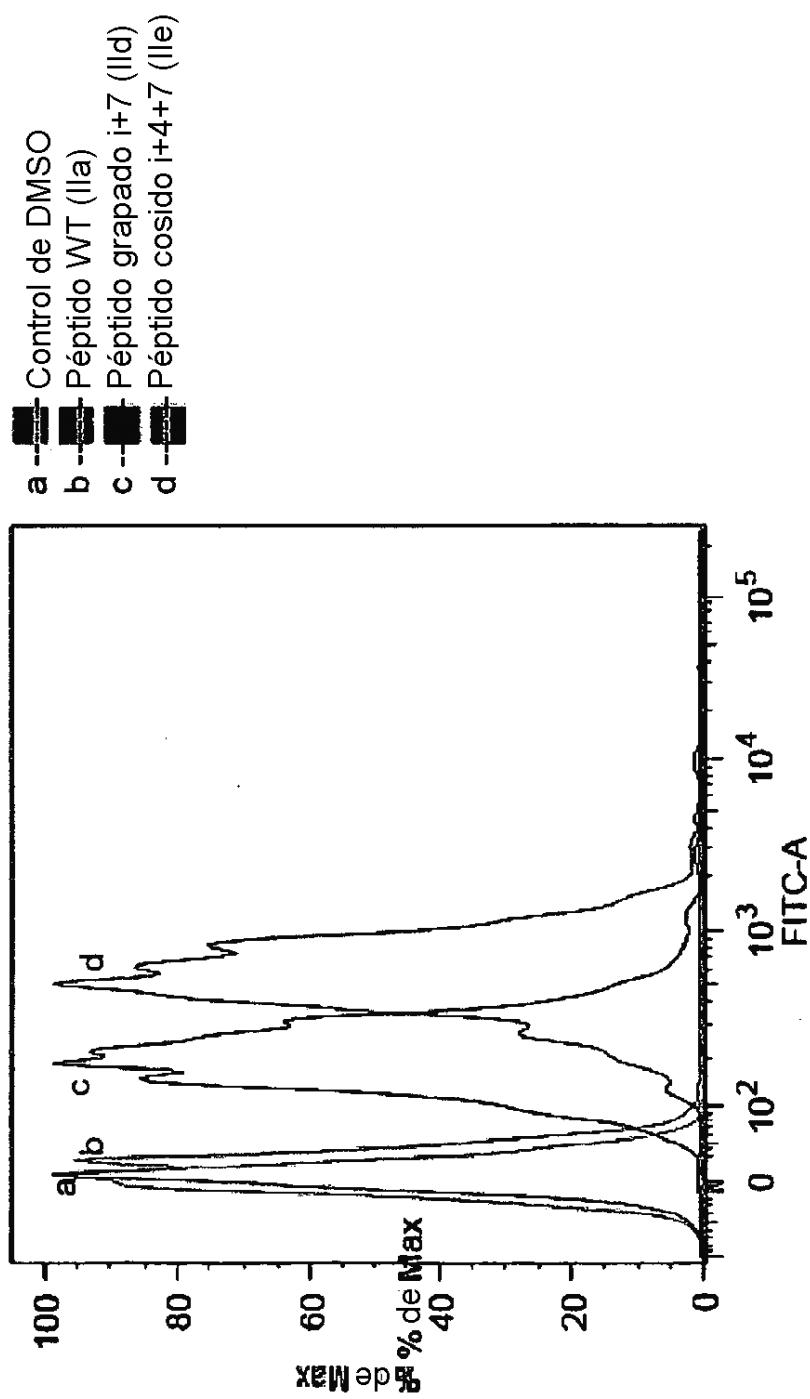


Figura 25A

(A) 4°C, 4 h

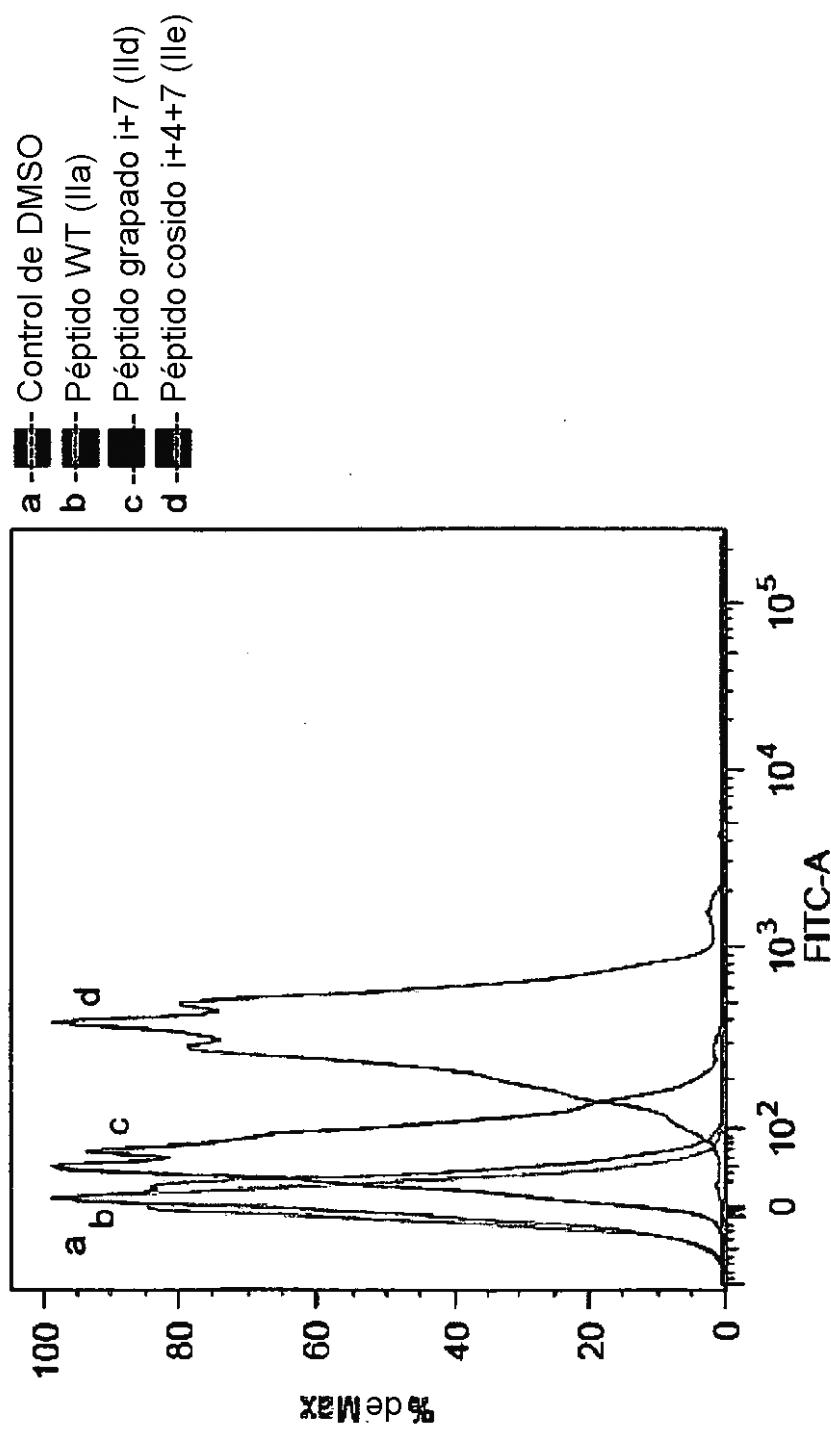


Figura 25B

(B) Péptido grapado i+7 (IId)

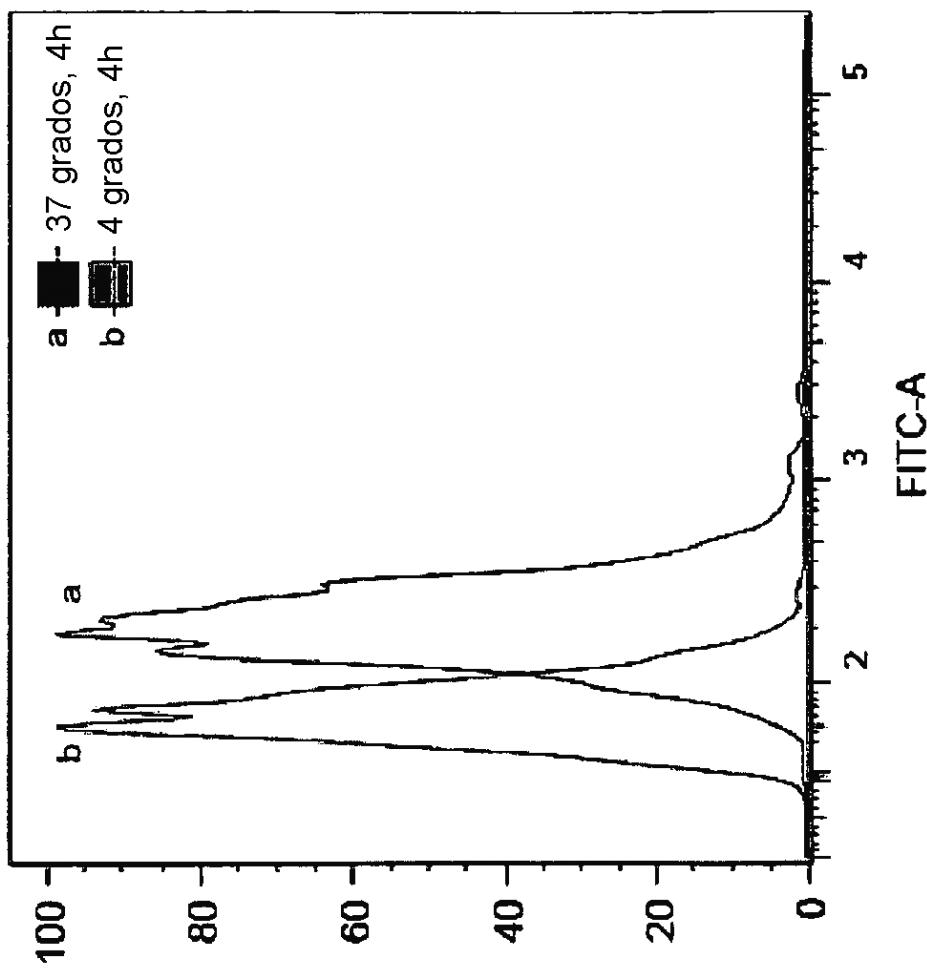


Figura 25C

(C) Péptido cosido i+4+7 (Ile)

