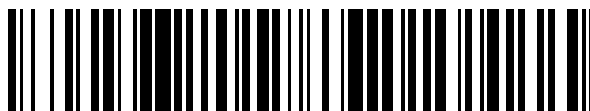


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 339**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

C07K 1/04 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2002 E 02716787 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1363934**

54 Título: **Peptidomiméticos fijados a patrón con actividad antimicrobiana**

30 Prioridad:

23.02.2001 WO PCT/EP01/02072

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

23.01.2015

73 Titular/es:

**POLYPHOR LTD. (50.0%)
Hegenheimermattweg 125
4123 Allschwil , CH y
UNIVERSITÄT ZÜRICH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**OBRECHT, DANIEL;
ROBINSON, JOHN, ANTHONY y
VRIJBLOED, JAN, WIM**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 527 339 T3

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

DESCRIPCIÓN

Peptidomiméticos fijados a patrón con actividad antimicrobiana

- 5 La presente invención da a conocer peptidomiméticos de horquilla β fijados a patrón que incorporan cadenas fijadas a patrón de 8 a 16 residuos de α -aminoácido que, dependiendo de sus posiciones en las cadenas, son Gly o Pro, o de determinados tipos, tal como se define a continuación. Estos miméticos de horquilla β fijados a patrón tienen actividad antimicrobiana de amplio espectro y actividad anticancerígena. Además, la presente invención da a conocer un procedimiento de síntesis eficiente mediante el cual los presentes compuestos se pueden, si se desea,
- 10 preparar en formato de biblioteca paralela. Estos peptidomiméticos de horquilla β fijados a patrón muestran, por una parte, una eficacia, biodisponibilidad y vida media mejoradas y, lo más importante, una proporción significativamente mejorada entre por una parte la actividad antibacteriana y anticancerígena, y por otra parte hemólisis de los glóbulos rojos.
- 15 El creciente problema de la resistencia microbiana a los antibióticos establecidos ha estimulado un gran interés en el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos con nuevos modos de acción (H. Breithaupt, Nat. Biotechnol. 1999, 17, 1165-1169). Una clase emergente de antibióticos se basa en péptidos catiónicos de origen natural (T. Ganz, R. I. Lehrer, Mol. Medicine Today 1999, 5, 292-297; R. M. Epand, H. J. Vogel, Biochim. Biophys. Acta 1999, 1462, 11-28). Estos incluyen péptidos de horquilla β y láminas β con puentes disulfuro (tales como las *protegrinas* [V. N. M.; O. V. Shamova, H. A. Korneva, R. I. Lehrer, FEBS Lett. 1993, 327, 231-236], *taquiplesinas* [T. Nakamura, H. Furunaka, T. Miyata, F. Tokunaga, T. Muta, S. Iwanaga, M. Niwa, T. Takao, Y. Shimonishi, Y. J. Biol. Chem. 1988, 263, 16709-16713], y las *defensinas* [R. I. Lehrer, A. K. Lichtenstein, T. Ganz, Annu. Rev. Immunol. 1993, 11, 105-128],
- 20 péptidos anfipáticos α -helicoidales (por ejemplo, *cecropinas*, *dermaseptinas*, *magaininas*, y *mellitinas* [A. Tossi, L. Sandri, A. Giangaspero, Biopolymers 2000, 55, 4-30]), así como otros péptidos lineales y de estructuras en bucle.
- 25 Aunque los mecanismos de acción de los péptidos antimicrobianos catiónicos todavía no se entiende completamente, su sitio primario de interacción es la membrana celular microbiana (H. W. Huang, Biochemistry 2000, 39, 8347-8352). Tras la exposición a estos agentes, la membrana celular sufre la permeabilización, que es seguida por una rápida muerte celular. Sin embargo, no pueden actualmente ser descartados mecanismos más complejos de la acción, por ejemplo, con la participación de señalización mediada por el receptor (M. Wu, E. Maier, R. Benz, R. E. Hancock, Biochemistry 1999, 38, 7235-7242).
- 30

- Las actividades antimicrobianas de muchos de estos péptidos catiónicos generalmente se correlacionan con sus estructuras secundarias preferentes, observadas bien en solución acuosa o en entornos de tipo membrana (N. Sitaram, R. Nagaraj, Biochim. Biophys. Acta 1999, 1462, 29-54). Los estudios estructurales por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado que los péptidos catiónicos tales como la *protegrina 1* (A. Aumelas, M. Mangoni, C. Roumestand, L. Chiche, E. Despau, G. Grassy, B. Calas, A. Chavanieu, A. Eur. J. Biochem. 1996, 237, 575-583; R. L. Fahrner, T. Dieckmann, S. S. L. Harwig, R. I. Lehrer, D. Eisenberg, J. Feigon, J. Chem. Biol. 1996, 3, 543-550) y la *taquiplesina 1* (K. Kawano, T. Yoneya, T. Miyata, K. Yoshikawa, F. Tokunaga, Y. Terada, S. J. Iwanaga, S. J. Biol. Chem. 1990, 265, 15365-15367) adoptan conformaciones de horquilla β bien
- 35 definidas, debido al efecto restrictivo de dos puentes disulfuro. En análogos de *protegrina* que carecen de uno o de ambos de estos enlaces disulfuro, la estabilidad de la conformación de horquilla β disminuye, y la actividad antimicrobiana se reduce (J. Chen, T. J. Falla, H. J. Liu, M. A. Hurst, C. A. Fujii, D. A. Mosca, J. R. Embree, D. J. Loury, P. A. Radcliff, C. C. Chang, L. Gu, J. C. Fiddes, Biopolymers 2000, 55, 88-98; S. L. Harwig, A. Waring, H. J. Yang, Y. Cho, L. Tan, R. I. Lehrer, R. J. Eur. J. Biochem. 1996, 240, 352-357; M. E. Mangoni, A. Aumelas, P. Chamet, C. Roumestand, L. Chiche, E. Despau, G. Grassy, B. Calas, A. Chavanieu, FEBS Lett. 1996, 383, 93-98; H. Tamamura, T. Murakami, S. Noriuchi, K. Sugihara, A. Otaka, W. Takada, T. Ibuka, M. Waki, N. Tamamoto, N. Fujii, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 853-858). Observaciones similares se han realizado en análogos de *taquiplesina I* (H. Tamamura, R. Ikoma, M. Niwa, S. Funakoshi, T. Murakami, N. Fujii, Chem. Pharm. Bull., 1993, 41, 978-980) y en miméticos de bucle de horquilla de *defensina* de conejo NP-2 (S. Thennarasu, R. Nagaraj, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 254, 281-283). Estos resultados muestran que la estructura de horquilla β juega un papel
- 40 importante en la actividad antimicrobiana y la estabilidad de estos péptidos de tipo *protegrina*. En el caso de los péptidos catiónicos que prefieren estructuras α -helicoidales, la estructura anfifílica de la hélice parece jugar un papel clave en la determinación de la actividad antimicrobiana (A. Tossi, L. Sandri, A. Giangaspero, A. Biopolymers 2000, 55, 4-30). La *gramicidina S* es un péptido de cadena principal cíclica con una estructura de horquilla β bien definida (S. E. Hull, R. Karlsson, P. Main, M. M. Woolfson, E. J. Dodson, Nature 1978, 275, 206-275) que muestra una potente actividad antimicrobiana contra bacterias gram-positivas y gram-negativas (L. H. Kondejewski, S. W. Farmer, D. S. Wishart, R. E. Hancock, R. S. Hodges, Int. J. Peptide Prot. Res. 1996, 47, 460-466). Sin embargo, la elevada actividad hemolítica de la *gramicidina S* ha impedido su utilización generalizada como un antibiótico. Estudios estructurales por RMN recientes han indicado que la elevada actividad hemolítica aparentemente se correlaciona
- 45 con la naturaleza altamente anfipática de esta molécula cíclica de tipo horquilla β , y que es posible disociar las actividades antimicrobiana y hemolítica mediante la modulación de la conformación y anfifilicidad (L. H. Kondejewski, M. Jelokhani-Niaraki, S. W. Farmer, B. Lix, M. Kay, B. D. Sykes, R. E. Hancock, R. S. Hodges, J. Biol. Chem. 1999, 274, 13181-13192; C. McInnes, L. H. Kondejewski, R. S. Hodges, B. D. Sykes, J. Biol. Chem. 2000, 275, 14287-14294).
- 50
- 55
- 60

Se ha informado recientemente sobre un nuevo péptido RTD-1 cíclico antimicrobiano a partir de leucocitos de primates (Y.-Q. Tang, J. Yuan, G. Ösapay, K. Ösapay, D. Tran, C. J. Miller, A. J. Oellette, M. E. Selsted, Science 1999, 286, 498-502. Este péptido contiene tres puentes disulfuro, que actúan para constreñir el esqueleto del péptido cíclico en una geometría de horquilla. La escisión de los tres enlaces disulfuro conduce a una pérdida significativa de la actividad antimicrobiana. También se han descrito análogos de protegrinas (J. P. Tam, C. Wu, J.-L. Yang, Eur. J. Biochem. 2000, 267, 3289-3300) y taquiplesinas (J.-P. Tam, Y.-A. Lu, J.-L. Yang, Biochemistry 2000, 39, 7159-7169; N. Sitaram, R. Nagaraj, Biochem. Biophys. Res. Comm. 2000, 267, 783-790) que contienen un esqueleto del péptido cíclico, así como múltiples puentes disulfuro para forzar una estructura de horquilla anfífila. En estos casos, la eliminación de todas las restricciones de cisteína no siempre conducen a una gran pérdida de actividad antimicrobiana, pero sí modulan la selectividad membranolítica (J. P. Tam, C. Wu, J.-L. Yang, Eur. J. Biochem. 2000, 267, 3289-3300).

Una cuestión clave en el diseño de nuevos péptidos antimicrobianos catiónicos es la selectividad. Las protegrinas y taquiplesinas de origen natural ejercen una actividad hemolítica significativa contra los glóbulos rojos humanos. Este es también el caso de análogos de protegrina tales como IB367 (J. Chen, T. J. Falla, H. J. Liu, M. A. Hurst, C. A. Fujii, D. A. Mosca, J. R. Embree, D. J. Loury, P. A. Radcliff, C. C. Chang, L. Gu, J. C. Fiddes, Biopolymers 2000, 55, 88-98; C. Chang, L. Gu, J. Chen, Patente de EE.UU No. 5.916.872, 1999). Esta actividad hemolítica elevada evita esencialmente su utilización in vivo, y representa una seria desventaja en las aplicaciones clínicas. Además, la actividad antibiótica de los análogos a menudo disminuye significativamente con el aumento de la concentración de sal, de manera que en condiciones in vivo (aproximadamente 100-150 mM de NaCl) la actividad antimicrobiana se puede reducir severamente. Antes de que la utilización intravenosa pueda ser considerada, la toxicidad general, la actividad de unión a proteínas en el suero sanguíneo, así como la estabilidad frente a proteasas se convierten en serios problemas que se deben abordar de manera adecuada.

La Protegrina 1 muestra una actividad potente y similar contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas, así como hongos en ensayos tanto de bajo y alto contenido de sal. Esta actividad antimicrobiana amplia combinada con un modo de acción rápido, y su capacidad para matar a las bacterias resistentes a otras clases de antibióticos, los hacen objetivos atractivos para el desarrollo de los antibióticos clínicamente útiles. La actividad contra las bacterias gram-positivas es normalmente mayor que contra las bacterias gram-negativas. Sin embargo, la protegrina 1 muestra también una elevada actividad hemolítica contra glóbulos rojos humanos, y por lo tanto una baja selectividad hacia las células microbianas. Experimentos CD orientados (W. T. Heller, A. J. Waring, R. I. Lehrer, H. W. Huang, Biochemistry 1998, 37, 17331-17338) indican que la protegrina 1 puede existir en dos estados diferentes a medida que interactúa con las membranas, y estos estados están fuertemente influenciados por la composición de los lípidos. Estudios de análogos de protegrina cíclicos (J.-P. Tam, C. Wu, J.-L. Yang, Eur. J. Biochem. 2000, 267, 3289-3300) han puesto de manifiesto que un aumento en la rigidez conformacional, resultante de ciclación de la cadena principal y múltiples puentes disulfuro, puede conferir selectividad membranolítica que disocia la actividad antimicrobiana de la actividad hemolítica, como mínimo en la serie de compuestos estudiados. *La Protegrina 1* es un péptido lineal de 18 residuos, con un extremo carboxilo terminal amidado y dos puentes disulfuro. *La Taquiplesina I* contiene 17 residuos, también cuenta con un extremo carboxilo terminal amidado y contiene dos puentes disulfuro. Se han descrito recientemente análogos de protegrina y taquiplesina de cadena principal cíclica que contienen típicamente 18 residuos y hasta tres puentes disulfuro (J. P. Tam, C. Wu, J.-L. Yang, Eur. J. Biochem. 2000, 267, 3289-3300; J. P. Tam, Y.-A. Lu, J.-L. Yang, Biochemistry 2000, 39, 7159-7169; N. Sitaram, R. Nagaraj, Biochem. Biophys. Res. Comm. 2000, 267, 783-790).

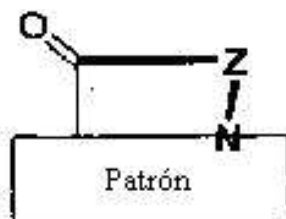
La Catellicidina, un péptido lineal de 37 residuos de tipo helicoidal catiónico, y análogos se están actualmente investigando como agentes terapéuticos inhalados para la enfermedad pulmonar de fibrosis quística (FQ) (L. Saiman, S. Tabibi, T. D. Starner, P. San Gabriel, P. L. Winokur, H. P. Jia, P. B. McGray, Jr., B. F. Tack, Antimicrob. Agents y Chemother. 2001, 45, 2838-2844; R. E. W. Hancock, R. Lehrer, Trends Biotechnol. 1998, 16, 82-88). Más del 80% de los pacientes con FQ sufren de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (C. A. Demko, P. J. Biard, P. B. Davies, J. Clin. Epidemiol. 1995, 48, 1041-1049; E. M. Kerem, R. Gold, H. Levinson, J. Pediatr. 1990, 116, 714-719).

Además, hay pruebas a partir de la literatura que algunos péptidos catiónicos muestran una interesante actividad anticancerígena. *La Cerecropina B*, un péptido catiónico de 35 residuos α -helicoidal, aislado a partir de la hemolinfa de la polilla de seda gigante, y análogos más cortos derivados de *Cerecropina B*, se han investigado como potenciales compuestos anticancerígenos (A. J. Moore, D. A. Devine, M. C. Bibby, Peptide Research 1994, 7, 265-269).

En los compuestos descritos a continuación, una nueva estrategia se introduce para estabilizar conformaciones de horquilla β en péptido miméticos catiónicos de cadena principal cíclica que presentan actividad antimicrobiana y anticancerígena. Esto implica trasplantar la secuencia de horquilla catiónica y hidrófoba sobre un patrón, cuya función es la de contener la cadena principal del bucle peptídico en una geometría de horquilla. La rigidez de la horquilla puede estar influenciada además por la introducción de un puente disulfuro. El fragmento de patrón también puede actuar como un punto de fijación para otros grupos orgánicos, que pueden modular la selectividad de la orientación antimicrobiana y/o membranolítica de la molécula, y ser útiles para producir especies diméricas, en las que las patrones en cada unidad de monómero están unidas a través de un espaciador o enlazador corto. Peptidomiméticos de horquilla fijados a patrón se han descrito en la bibliografía (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, Adv. Med. Chem. 1999, 4, 1-68; J. A. Robinson, Syn. Lett. 2000, 4, 429-441), pero estas moléculas no han sido previamente evaluadas para el desarrollo de péptidos antimicrobianos. Sin embargo, se ha establecido ahora la capacidad de generar peptidomiméticos de horquilla utilizando procedimientos de síntesis combinatoria y

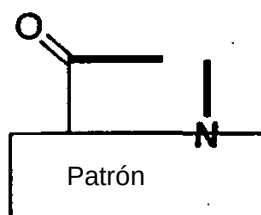
paralela (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J. A. Robinson, Helv. Chim. Acta. 2000, 83, 3097-3112). Estos procedimientos permiten la síntesis y el cribado de grandes bibliotecas de miméticos de horquilla, lo que a su vez facilita considerablemente los estudios de estructura-actividad y, por lo tanto, el descubrimiento de nuevas moléculas con potente actividad antimicrobiana y anticancerígena y una baja actividad hemolítica a los glóbulos rojos humanos. Además, la presente estrategia permite sintetizar peptidomiméticos de horquilla β con nuevas selectividades hacia diferentes tipos de patógenos, por ejemplo, hacia varias cepas de *pseudomonas* resistentes a múltiples fármacos. Los peptidomiméticos de horquilla β obtenidos por el procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva se pueden utilizar, entre otras aplicaciones, por ejemplo, como antibióticos de amplio espectro, como agentes terapéuticos para la enfermedad pulmonar de fibrosis quística y como agentes anticancerígenos.

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención son compuestos de fórmula general

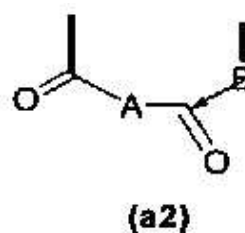
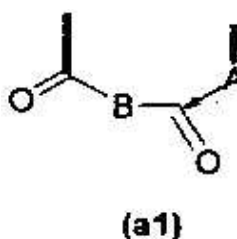


(I)

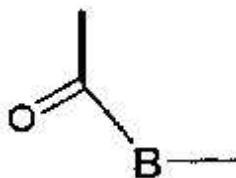
en la que



es un grupo de una de las fórmulas



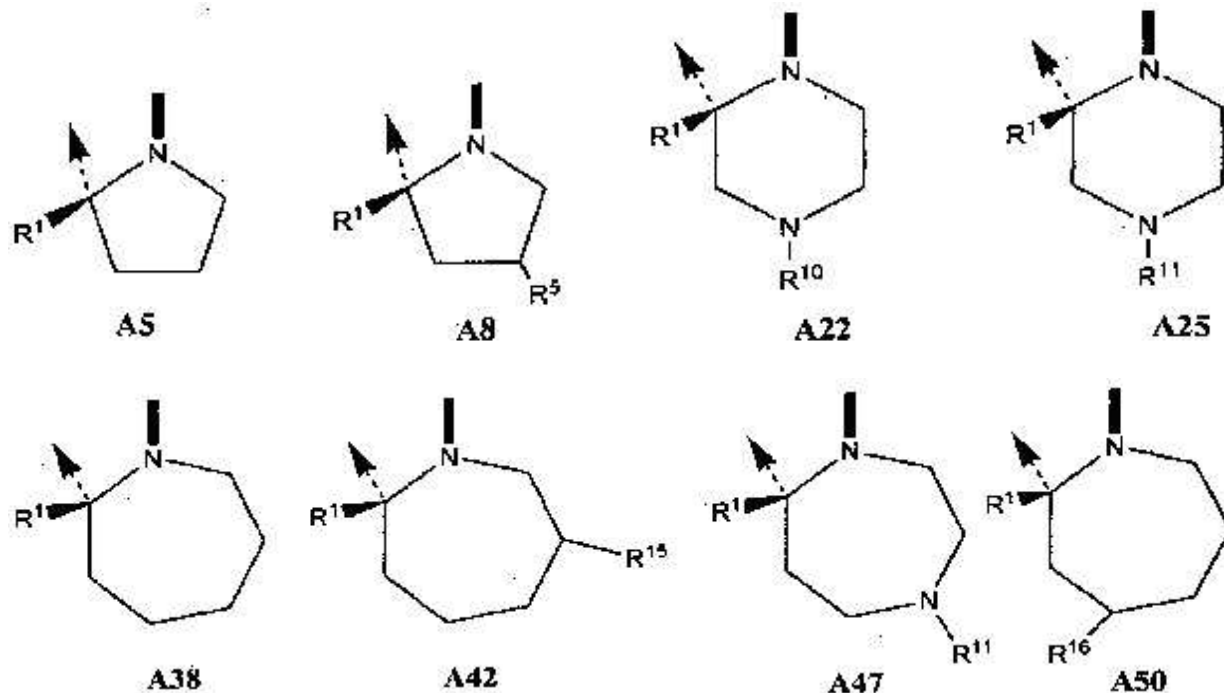
en el que



es el residuo de un L- α -aminoácido siendo B un resto de fórmula $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{71})-$ o el enantiómero de uno de los grupos A5, A8, A22, A25, A38, A42, A47, y A50 tal como se definen más adelante;



es un grupo de una de las fórmulas



5

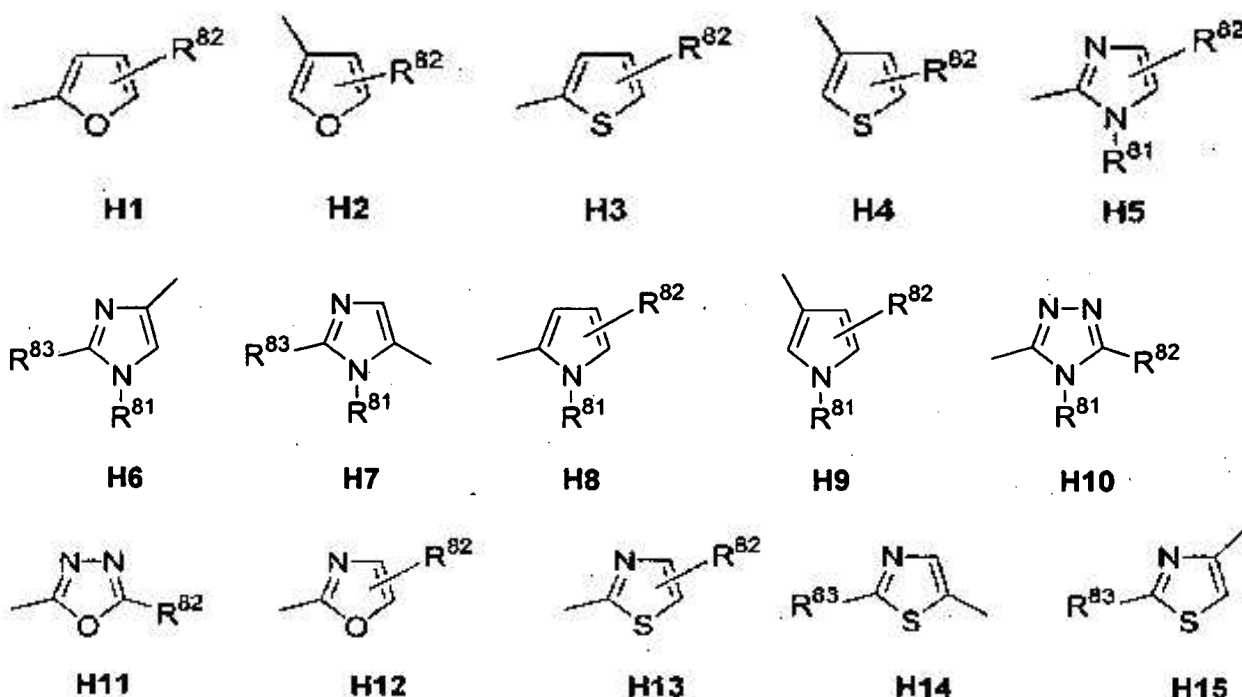
R^1 es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;
 R^5 es alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^8 es H; Cl; F; CF_3 ; NO_2 ; alquilo inferior; alqulenilo inferior; arilo; arilalquilo inferior; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{10} es alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{11} es H; alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{15} es alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{16} es alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{20} es H; alquilo; alqulenilo; o arilalquilo inferior;
 R^{33} es H; alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{34} es H; alquilo inferior; arilo, o arilalquilo inferior;
 R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;
 R^{50} es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;
 R^{51} es H; alquilo; alqulenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o

R ⁵²	$-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$; es H; alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_pPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
R ⁵³	es H; alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_pPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
R ⁵⁴	es H; alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
R ⁵⁵	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;
R ⁵⁶	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;
R ⁵⁷	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior;
R ⁵⁸	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior;
R ⁵⁹	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior; o
R ⁵⁸ y R ⁵⁹	tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
R ⁶⁰	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior;
R ⁶¹	es alquilo; alquenilo; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; $-(CH_2)_mOR^{55}$; $-(CH_2)_mNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_mOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_oCOOR^{37}$; $-(CH_2)_oNR^{58}R^{39}$; o $-(CH_2)_oPO(COR^{60})_2$;
R ⁶²	es alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; o arilalquilo inferior;
R ⁶³	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; $-COR^{64}$; $-COOR^{57}$; $-CONR^{58}R^{59}$; $-SO_2R^{62}$; o $-PO(OR^{60})_2$;
R ³⁴ y R ⁶³	tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
R ⁶⁴	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{65}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{66}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$;
R ⁶⁵	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; $-COR^{57}$; $-COOR^{57}$; o $-CONR^{58}R^{59}$;
R ⁶⁶	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; o $-CONR^{58}R^{59}$;
m	es 2-4; o es 0-4; p es 1-4; q es 0-2; r es 1 ó 2; s es 0 ó 1;

Z es una cadena de n de residuos de α -aminoácido, siendo n un número entero de 8 a 16, las posiciones de dichos residuos de aminoácidos en dichas cadenas se cuentan a partir del aminoácido N-terminal, con lo cual estos residuos de aminoácidos son, dependiendo de su posición en las cadenas, Gly o Pro, o de fórmula -A-CO-, o de fórmula -B-CO-, o de uno de los tipos

C:	$-NR^{20}CH(R^{72})CO-$;
D:	$-NR^{20}CH(R^{73})CO-$;
E:	$-NR^{20}CH(R^{74})CO-$;
F:	$-NR^{20}CH(R^{84})CO-$; y
H:	$-NR^{20}-CH(CO-)(CH_2)_{4-7}-CH(CO-)-NR^{20}$; $-NR^{20}-CH(CO-)(CH_2)_pSS(CH_2)_p-CH(CO-)-NR^{20}$; $-NR^{20}-CH(CO-)(CH_2)_pNR^{20}CO(CH_2)_p-CH(CO-)-NR^{20}$; y $-NR^{20}-CH(CO-)(CH_2)_pNR^{20}CONR^{20}(CH_2)_p-CH(CO-)-NR^{20}$;
R ⁷¹	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{75}$; $-(CH_2)_pCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_pPO(OR^{62})_2$; $-(CH_2)_pSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_oR^{80}$;
R ⁷²	es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{85}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{85}$;
R ⁷³	es $-(CH_2)_oR^{77}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_oR^{77}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_oR^{77}$; o $-(CH_2)_rNR^{20}(CH_2)_oR^{77}$;
R ⁷⁴	es $-(CH_2)_pNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pN=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4N=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$;

$-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mN=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4CNR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; R^{75} es $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mN=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4CNR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$;
 $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}COR^{64}$;
 $-(CH_2)_pNR^{80}COR^{77}$; $-(CH_2)_pNR^{80}CONR^{78}R^{79}$; o $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}CONR^{78}R^{79}$; alquilo inferior; alqueno inferior;
 o arilalquilo inferior;
 R^{33} y R^{75} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{75} y R^{82} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{76} es H; alquilo inferior; alqueno inferior; arilalquilo inferior; $-(CH_2)_oOR^{72}$; $-(CH_2)_oSR^{72}$; $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oCOOR^{75}$; $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$;
 $-(CH_2)_pSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_oCOR^{64}$;
 R^{77} es $-R^{66}$, o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



R^{78} es H; alquilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior;
 R^{78} y R^{82} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{79} es H; alquilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior; o
 R^{78} y R^{79} tomados conjuntamente, pueden ser $-(CH_2)_{2-7}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{80} es H; o alquilo inferior;
 R^{81} es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;
 R^{82} es H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; o arilalquilo inferior;
 R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{83} es H; alquilo inferior; arilo; o $-NR^{78}R^{79}$;
 R^{84} es $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOH$; $-(CH_2)_pCONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}CONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4CONR^{78}R^{79}$; o $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}CONR^{78}R^{79}$;
 R^{85} es alquilo inferior; o alqueno inferior;
 R^{86} es fenilo, p-hidroxifenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, p-benciloxifenilo, p-bifenilo o p-benzoilfenilo.

con la condición de que en dicha cadena o cadenas Z de n residuos de α -aminoácidos

10

- si n es 8, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 8 son:

- P1; de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
 - P2: de tipo E o de tipo D o de tipo F;

- P3: de tipo E o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de fórmula -A-CO-;
- P5: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- P6: de tipo D, o el residuo es Pro;
- 5 - P7: de tipo o de tipo C o de tipo D o de tipo E; y
- P8: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P2 y P7, en conjunto, pueden formar un grupo de tipo H; y en P4 y P5 también son posibles isómeros D;

- si n es 9, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 9 son:
- 10 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Pro;
- 15 - P5: de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo E o de tipo D; y
- P9: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- 20 - P2 y P8, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P4, P5 y P6 también son posibles isómeros D;

- si n es 10, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 10 son:
- 25 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P3: de tipo C o de tipo E;
- P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P5: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- 30 - P6: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- P7: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P8: de tipo D o de tipo E;
- P9: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro; y
- P10: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F; o
- 35 - P3 y P8, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P5 y P6 también son posibles isómeros D;

- si n es 11, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 11 son:
- 40 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo C o de tipo D;
- P3: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P5: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- 45 - P6: De tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o P ro;
- P8: de tipo D o de tipo E o de tipo F;
- P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P 10: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
- 50 - P11: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P4 y P8 y/o P2 y P10, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P5, P6 y P7 son posibles también isómeros D;

- si n es 12, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 12 son:
- 55 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- 60 - P5: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula -B-CO-;
- P8: de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- 65 - P10: de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P11: de tipo E o de tipo D; y

- P12: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
 - P4 y P9 y/o P2 y P11, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P6 y P7 son posibles también isómeros D;

5 - si n es 13, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 13 son:

- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- 10 - P4: de tipo E de tipo C o de tipo F;
- P5: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 15 - P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P 11: de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P 12: de tipo E o de tipo D o de tipo C; y
- P13: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- 20 - P4 y P10 y/o P2 y P12, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P6, P7 y P8 son posibles también isómeros D;

- si n es 14, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 14 son:

- 25 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E;
- P4: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P5: de tipo E o de tipo D;
- 30 - P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula-A-CO-, o el residuo es Gly;
- P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula-B-CO-, o el residuo es Gly;
- P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo C o de tipo D o de tipo E;
- 35 - P11: de tipo E o de tipo D o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P12: de tipo D o de tipo E;
- P13: de tipo E o de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro; y
- P14: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P5 y P10 y/o P3 y P12, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P7 y P8 son posibles también isómeros D;
- 40

- si n es 15, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 15 son:

- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 45 P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- P5: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P6: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- 50 P7: de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P9: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P10: de tipo E o de tipo D;
- P11: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- 55 P12: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P13: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P14: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
- P15: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P6 y P10 y/o P4 y P12 y/o P2 y P14, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P7, P8 y P9 son posibles también isómeros D; y
- 60

- si n es 16, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 16 son:

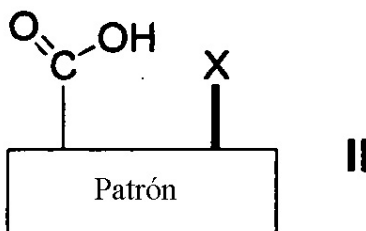
- P1: de tipo D o de tipo E o de tipo C o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 65 - P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;

- P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
 - P5: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P6: de tipo E o de tipo D;
 - P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
 - P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
 - P9: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
 - P10: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P11: de tipo E o de tipo C o de tipo D;
 - P12: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P13: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
 - P14: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P15: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
 - P16: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P6 y P11 y/o P4 y P13 y/o P2 y P15, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P8 y P9 son posibles también isómeros D;

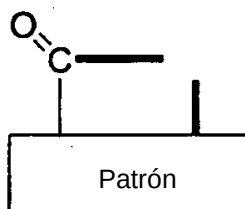
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con la presente invención, estos peptidomiméticos de horquilla β se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

- (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado protegido apropiadamente en N de un aminoácido que, en el producto final deseado está en la posición $n/2$, $n/2 + 1$ o $n/2 - 1$ si n es un número par y, respectivamente, en la posición $n/2 + 1/2$ o $n/2 - 1/2$ si n es un número impar, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
- (c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado de aminoácido protegido apropiadamente en N que en el producto final deseado está una posición más cerca del residuo de aminoácido N-terminal, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;
- (e) repetir, si es necesario, las etapas (c) y (d) hasta que se haya introducido el residuo de aminoácido N-terminal;
- (f) acoplar el producto obtenido de este modo a un compuesto de fórmula general



en la que



es tal como se define anteriormente y X es un grupo protector de N o, alternatively (fa) acoplar el producto obtenido en la etapa (d) o (e) con un derivado apropiadamente protegido en N de un aminoácido de la fórmula general



en el que B y A son tal como se han definido anteriormente, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;

(fb) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo; y

(fc) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente protegido en N de un aminoácido de la fórmula general IV anterior y, respectivamente, III, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;

(g) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (f) o (fc);
 (h) acoplar el producto obtenido de este modo a un derivado apropiadamente protegido en N del aminoácido que, en el producto final deseado está en la posición n, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;

(i) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
 (j) acoplar el producto obtenido de este modo a un derivado apropiadamente protegido en N del aminoácido que, en el producto final deseado es una posición posterior a la posición n, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;

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

(l) repetir, si son necesarias, las etapas (j) y (k) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácidos;
 (m) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcional protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el o los grupos reactivos liberados de este modo;

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

(p) ciclar el producto escindido del soporte sólido;

(q) si se desea,

formar uno o varios enlaces intercatenarios entre cadenas laterales de residuos de aminoácidos apropiados en posiciones opuestas de la región de cadena β ;

(r) eliminar cualquier grupo protector presentes en los grupos funcionales de los miembros de la cadena de residuos de aminoácidos y, si se desea, cualquier grupo o grupos protectores que pueden estar presente también en la molécula; y

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

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

Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "alquilo", tomado solo o en combinaciones, designa radicales de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 24, preferentemente hasta 12 átomos de carbono. Del mismo modo, el término "alqueno" designa radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 24, preferentemente hasta 12, átomos de carbono y que contienen como mínimo uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro enlaces dobles olefínicos. El término "inferior" designa radicales y compuestos que tienen hasta 6 átomos de carbono. Así, por ejemplo, el término "alquilo inferior" designa, radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada con hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y similares. El término "arilo" designa radicales hidrocarburo aromáticos carbocíclicos que contienen uno o dos anillos de seis miembros, tales como fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos hasta por tres sustituyentes tales como Br, Cl, F, CF_3 , NO_2 , alquilo inferior o alqueno inferior. El término "heteroarilo" designa radicales heterocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de cinco y/o de seis miembros, que contienen, como mínimo uno de ellos, hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que comprende O, S y N y estando dicho anillo o anillos opcionalmente sustituidos; ejemplos representativos de dichos radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos se indican anteriormente en relación con la definición de R^{77} .

El elemento estructural -A-CO- designa bloques de construcción de aminoácidos que en combinación con las patrones estructurales -B-CO- forman las patrones (a1) y (a2). Estas patrones constituyen bloques de construcción que tienen un extremo N-terminal y un extremo C-terminal orientados en el espacio de una manera tal que la distancia entre estos dos grupos puede estar entre 4.0-5.5 Å. Una cadena peptídica Z está enlazada a los extremos C-terminal y N-terminal de las patrones a través de los correspondientes extremos N- y C-terminales de modo que el patrón y la cadena forman una estructura cíclica tal como la representada en la fórmula I. En un caso como el presente, en el que la distancia entre los extremos N- y C-terminales del patrón se encuentra entre 4.0-5.5 Å el patrón inducirá la red de enlaces de hidrógeno necesaria para la formación de una conformación de horquilla β en la cadena peptídica Z. De este modo, el patrón y el péptido forman un *peptidomimético de horquilla β* .

La conformación de horquilla β es de gran relevancia para las actividades antibióticas y anticancerígenas de los miméticos de horquilla β de la presente invención. Las propiedades conformacionales estabilizantes de la horquilla β de las patrones (a1) y (a2) juegan un papel clave no sólo para la actividad antibiótica y anticancerígena, sino también para el proceso de síntesis que se ha definido anteriormente, dado que la incorporación de las patrones cerca de la parte media de los precursores de péptidos lineales protegidos, mejora significativamente los rendimientos de ciclación.

Los bloques de construcción A5, A8, A22, A25, A38, A42, A47 y A50 pertenecen a una clase de aminoácidos en los que el extremo N-terminal es una amina secundaria que forma parte de un anillo. Entre los aminoácidos codificados genéticamente sólo la prolina entra en esta categoría. La configuración de estos bloques de construcción es (D), y se combinan con un bloque de construcción -B-CO- de configuración-(L). ^DPro - ^LPro constituye el prototipo de patrones (a1). ^LPro - ^DPro constituye un prototipo de patrón (a2).

Se apreciará que los bloques de construcción en los que A tiene configuración (D), portan un grupo R^1 en la posición α al extremo N-terminal. Los valores preferentes para R^1 son H y alquilo inferior siendo los valores más preferentes para R^1 H y metilo. Se reconocerá por los expertos en la técnica, que los bloques de construcción se muestran en la configuración (D) que, para R^1 siendo H y metilo, corresponden a la configuración (R). Dependiendo de la prioridad de otros valores para R^1 de acuerdo a las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, esta configuración puede también tener que expresarse como (S).

Además de R^1 estos bloques de construcción pueden portar un sustituyente adicional. Este sustituyente adicional puede ser H, y si es distinto de H, es preferentemente un grupo *alifático o aromático de tamaño pequeño a mediano*. Ejemplos de valores preferentes son:

R^5 : alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (en el que R^{55} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (en el que R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (en el que R^{33} : alquilo inferior; o alqueno inferior); R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente forman:

$(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oCONR^{33}R^{75}$ (en el que R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; R^{57} : en el que H; o alquilo inferior); $(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (en el que R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente forman:

$-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (en el que: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; y arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior);

$(CH_2)_oCOOR^{57}$ (en el que R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (en el que R^{58} : alquilo inferior;

o alqueno inferior; y R^{59} : H; o alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$;

$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (en el

que R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (en el que R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o

$-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (en el que R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

R^{10} : alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (en el que R^{55} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (en el que R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (en el que R^{33} : alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente forman:

$(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oCONR^{33}R^{75}$ (en el que R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (en el que R^{20} : H; o alquilo inferior;

R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente forman:

$-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (en el que: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} :

alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (en el que R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior);

$-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (en el que R^{58} : alquilo inferior; o alqueno inferior; y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados

conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

$(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (en el que R^{60} : alquilo

inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (en el que R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (en

el que R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

R^{11} : H; alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_mOR^{55}$ (en el que R^{55} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_mSR^{56}$ (en el que R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_mNR^{33}R^{34}$ (en el que R^{33} : alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente forman:

$(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior);

$-(CH_2)_mCONR^{33}R^{75}$ (en el que R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados

conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_mNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (en el que R^{20} : H; o alquilo inferior;

R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente forman:

$-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o

$(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_mN(R^{20})COR^{64}$ (en el que: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} :

alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (en el que R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior);

$-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (en el que R^{58} : alquilo inferior; o alqueno inferior; y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados

conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (en el que R^{60} : alquilo

inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (en el que R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (en

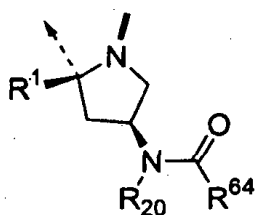
el que R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

R^{15} : alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (en el que R^{55} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (en el que R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (en el que R^{33} : alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente forman: $(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (en el que R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (en el que R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (en el que: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alqueno inferior); son particularmente favorables $NR^{29}CO$ alquilo inferior ($R^{20}=H$; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (en el que R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (en el que R^{58} : alquilo inferior; o alqueno inferior; y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (en el que R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (en el que R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (en el que R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

R^{16} : alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (en el que R^{55} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (en el que R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (en el que R^{33} : alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente forman:

$(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (en el que R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (en el que R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (en el que: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (en el que R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (en el que R^{58} : alquilo inferior; o alqueno inferior; y R^{59} : H; o alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados conjuntamente forman: $-(CH_2)_{2-6-}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; en el que R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (en el que R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (en el que R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (en el que R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior)

Los más preferentes son bloques de construcción de tipo A8':



A8'

en los que R^{20} es H o alquilo inferior; y R^{64} es alquilo; alqueno; arilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior; especialmente aquellos en los que R^{64} es n-hexilo (A8'-1); n-heptilo (A8'-2); 4-(fenil)bencilo (A8'-3); difenilmetilo (A8'-4); 3-amino-propilo (A8'-5); 5-amino-pentilo (A8'-6); metilo (A8'-7); etilo (A8'-8); isopropilo (A8'-9); isobutilo (A8'-10); n-propilo (A8'-11); ciclohexilo (A8'-12); ciclohexilmetilo (A8'-13); n-butilo (A8'-14); fenilo (A8'-15); bencilo (A8'-16); (3-indolil)metilo (A8'-17); 2-(3-indolil)etilo (A8'-18); (4-fenil)fenilo (A8'-19); y n-nonilo (A8'-20).

El bloque de construcción -B-CO- dentro del patrón (a1) y (a2) designa un residuo de L-aminoácido. Los valores preferentes para B son: $-NR^{20}CH(R^{71})-$ y enantiómeros de los grupos A5, A8, A22, A25, A38, A42, A47 y A50. Los más preferentes son

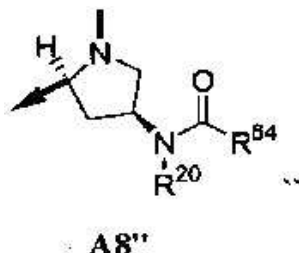
Ala	L-Alanina
Arg	L-Arginina
Asn	L-Asparagina
Cys	L-Cisteína
Gln	L-Glutamina
Gly	Glicina

	His	L-Histidina
	Ile	L-isoleucina
	Leu	L-leucina
	Lys	L-lisina
5	Met	L-metionina
	Phe	L-fenilalanina
	Pro	L-prolina
	Ser	L-Serina
	Thr	L-Treonina
10	Trp	L-triptófano
	Tyr	L-tirosina
	Val	L-Valina
	Cit	L-citrulina
	Orn	L-ornitina
15	tBua	L-t-butilalanina
	Sar	Sarcosina
	t-BuG	L-terc-butilglicina
	4AmPhe	L-para-aminofenilalanina
	3AmPhe	L-meta-aminofenilalanina
20	2AmPhe	L-orto-aminofenilalanina
	Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-amidinofenilalanina
	Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-amidinofenilalanina
	Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
25	Phg	L-fenilglicina
	Cha	L-ciclohexilalanina
	C4al	L-3-Ciclobutilalanina
	C5al	L-3-Ciclopentilalanina
	Nle	L-norleucina
30	2-Nal	L-2-naftilalanina
	1-Nal	L-1-naftilalanina
	4Cl-Phe	L-4-clorofenilalanina
	3Cl-Phe	L-3-Clorofenilalanina
	2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
35	3,4Cl ₂ -Phe	L 3,4-diclorofenilalanina
	4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
	3F-Phe	L-3-Fluorofenilalanina
	2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
	Tic	Ácido L-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico
40	Thi	L-β-2-Tienilalanina
	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	Mso	L-Metionina sulfóxido
	AcLys	L-N-acetil-lisina
	Dpr	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
45	A ₂ Bu	Ácido L-2,4-diaminobutírico
	Dbu	Ácido (S)-2,3-diaminobutírico
	Abu	Ácido γ-aminobutírico (GABA)
	Aha	Ácido ε-aminohexanoico
	Aib	Ácido α-aminoisobutírico
50	Y(Bzl)	L-O-Benciltirosina
	Bip	L-Bifenilalanina
	S(Bzl)	L-O-Bencilserina
	T(Bzl)	L-O-Benciltreonina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
55	hCys	L-Homo-cisteína
	hSer	L-Homo-serina
	hArg	L-Homo-arginina
	hPhe	L-Homo-fenilalanina
	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
60	Pip	Ácido L-pipecólico
	OctG	L-Octilglicina
	MePhe	L-N-metilfenilalanina
	MeNle	L-N-Metilnorleucina
	MeAla	L-N-metilalanina
65	Melle	L-N-metilisoleucina
	MeVal	L-N-Metvalina

MeLeu

L-N-metileucina

Además, los valores más preferentes para B también incluyen grupos de tipo A8'' de configuración (L):



en el que R²⁰ es H o alquilo inferior y R⁶⁴ es alquilo; alquenoilo; arilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior; especialmente aquellos en los que R⁶⁴ es n-hexilo (A8''-21); n-heptilo (A8''-22); 4-(fenil)bencilo (A8''-23); difenilmetilo (A8''-24); 3-amino-propilo (A8''-25); 5-amino-pentilo (A8''-26); metilo (A8''-27); etilo (A8''-28); isopropilo (A8''-29); isobutilo (A8''-30); n-propilo (A8''-31); ciclohexilo (A8''-32); ciclohexilmetilo (A8''-33); n-butilo (A8''-34); fenilo (A8''-35); bencilo (A8''-36); (3-indolil)metilo (A8''-37); 2-(3-indolil)etilo (A8''-38); (4-feniloo)fenilo (A8''-39); y n-nonilo (A8''-40).

La cadena peptídica Z de los miméticos de horquilla β descritos en el presente documento se definen generalmente en términos de residuos de aminoácidos pertenecientes a uno de los siguientes grupos:

- Grupo C -NR²⁰CH(R⁷²)CO-; "hidrofóbico: de tamaño pequeño a mediano"
- Grupo D -NR²⁰CH(R⁷³)CO-; "hidrofóbico: aromático o heteroaromático grande"
- Grupo E -NR²⁰CH(R⁷⁴)CO-; "polar catiónico", "acilamino" y "derivado de urea"
- Grupo F -NR²⁰CH(R⁸⁴)CO-; "polar no cargado"
- Grupo H -NR²⁰-CH(CO-)-(CH₂)₄₋₇-CH(CO-)-NR²⁰-;
- NR²⁰-CH(CO-)-(CH₂)_pSS(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰;
- NR²⁰-CH(CO-)-(-(CH₂)_pNR²⁰CO(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰-); y
- NR²⁰-CH(CO-)-(-(CH₂)_pNR²⁰CONR²⁰(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰-); "enlace entre cadenas"

Además, los residuos de aminoácidos en las cadenas Z, también pueden ser de fórmula -A-CO- o de fórmula -B-CO- en las que A y B son tal como se han definido anteriormente. Finalmente, Gly también puede ser un residuo de aminoácido en las cadenas Z y Pro puede ser también un residuo de aminoácido en las cadenas Z, con la excepción de las posiciones en las que son posibles los enlaces intercatenarios (H).

El Grupo C comprende residuos de aminoácidos con grupos de cadena lateral hidrofóbicos de tamaño pequeño a mediano de acuerdo con la definición general para el sustituyente R⁷². Un residuo hidrofóbico se refiere a una cadena lateral de aminoácido que no está cargada a pH fisiológico y que se repele por una solución acuosa. Además, estas cadenas laterales generalmente *no* contienen grupos donadores de enlace de hidrógeno, tales como (sin que constituyan limitación) amidas primarias y secundarias, aminas primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas. Sin embargo, pueden contener grupos aceptores de enlace de hidrógeno, tales como éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o aminas terciarias. Aminoácidos con grupos de cadena lateral hidrofóbicos de tamaño pequeño a mediano codificados genéticamente incluyen alanina, isoleucina, leucina, metionina y valina.

El Grupo D comprende residuos de aminoácidos con grupos de cadena lateral *aromáticos* y *heteroaromáticos* según la definición general para el sustituyente R⁷³. Un residuo de aminoácido aromático se refiere a un aminoácido hidrofóbico que tiene una cadena lateral que contiene como mínimo un anillo que tiene un sistema conjugado de electrones π (grupo aromático). Además pueden contener grupos donantes de enlace de hidrógeno tales como (sin que constituyan limitación) amidas primarias y secundarias, aminas primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas, y grupos aceptores de enlace de hidrógeno tales como (sin que constituyan limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o aminas terciarias. Aminoácidos aromáticos genéticamente codificados incluyen fenilalanina y tirosina.

Un residuo de aminoácido heteroaromático se refiere a un aminoácido hidrofóbico que tiene una cadena lateral que contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema π conjugado que incorpora, como mínimo, un heteroátomo tal como (sin que constituyan limitación) O, S y N, según la definición general para el sustituyente R⁷⁷. Además estos residuos pueden contener grupos donantes de enlace de hidrógeno tales como (sin que constituyan limitación) amidas primarias y secundarias, aminas primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas, y grupos aceptores de enlace de hidrógeno tales

como (sin que constituyan limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o aminas terciarias. Aminoácidos heteroaromáticos genéticamente codificados incluyen triptófano e histidina.

El Grupo E comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales con residuos polares catiónicos, derivados de acilamino y de urea de acuerdo con la definición general para el sustituyente R⁷⁴. Polar catiónica se refiere a una cadena lateral básica que está protonada a pH fisiológico. Aminoácidos polares catiónicos genéticamente codificados incluyen arginina, lisina e histidina. La citrulina es un ejemplo de un residuo de aminoácido derivado de la urea.

El Grupo F comprende los aminoácidos que contienen cadenas laterales con residuos polares sin carga de acuerdo con la definición general del sustituyente R⁸⁴. Un residuo polar no cargado se refiere a una cadena lateral hidrofílica que no está cargada a pH fisiológico, pero que no se repele por soluciones acuosas. Estas cadenas laterales contienen típicamente grupos donadores de enlace de hidrógeno, tales como (sin que constituyan limitación) amidas primarias y secundarias, aminas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas primarias y secundarias o tioureas. Estos grupos pueden formar redes de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua. Además pueden contener también grupos aceptores de enlace de hidrógeno tales como (sin que constituyan limitación) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo o aminas terciarias. Aminoácidos polares no cargados genéticamente codificados incluyen asparagina, cisteína, glutamina, serina y treonina.

El Grupo H comprende cadenas laterales preferentemente de (L)-aminoácidos en posiciones opuestas de la región cadena β que pueden formar un enlace entre cadenas. El enlace más conocido es el puente disulfuro formado por cisteínas y homo-cisteínas situadas en posiciones opuestas de la cadena β . Se conocen diversos procedimientos para formar enlaces disulfuro, incluyendo los descritos por: J. P. Tam y otros Synthesis 1979, 955-957; Stewart y otros, Solid Phase Peptide Synthesis, 2d Ed., Pierce Chemical Company, Ill., 1984; Ahmed y otros, J. Biol. Chem. 1975, 250, 8477-8482; y Pennington y otros, Peptides, páginas 164-166, Giralt y Andreu, Eds., ESCOM Leiden, Holanda, 1990. De forma más ventajosa, para el ámbito de la presente invención, los enlaces disulfuro se pueden preparar tal como se describe a continuación en los ejemplos pertinentes (Procedimiento 3), utilizando grupos protectores de acetamidometilo (Acm) para la cisteína. Un enlace entre cadenas bien establecido comprende enlazar ornitinas y lisinas, respectivamente, con residuos de ácido glutámico y aspártico situados en posiciones opuestas de la cadena β por medio de la formación de enlace amida. Grupos protectores preferentes para los grupos amino de la cadena lateral de ornitina y lisina son aliloxicarbonilo (Alloc) y alilésteres para el ácido aspártico y glutámico tal como se describe a continuación en los ejemplos pertinentes (procedimiento 4). Finalmente, los enlaces entre cadenas también se pueden establecer enlazando los grupos amino de lisina y ornitina situados en posiciones opuestas de la cadena β con reactivos tales como N,N-carbonilimidazol para formar ureas cíclicas.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las posiciones de los enlaces entre cadenas son las siguientes:

Si n=8: Posiciones P2 y P7 tomadas conjuntamente;
 si n=9: Posiciones P2 y P8 tomadas conjuntamente;
 si n=10: Posiciones P3 y P8 tomadas conjuntamente;
 si n=11: Posiciones P4 y P8; y/o P2 y P10 tomadas conjuntamente;
 si n=12: Posiciones P4 y P9; y/o P2 y P11 tomadas conjuntamente;
 si n=13: Posiciones P4 y P10; y/o Posiciones P2 y P12 tomadas conjuntamente;
 si n=14: Posiciones P5 y P10; y/o P3 y P12 tomadas conjuntamente; y
 si n=15: Posiciones P6 y P10; y/o P4 y P12; y/o P2 y P14.
 si n=16: Posiciones P6 y P11; y/o P4 y P13; y/o P2 y P15 tomadas conjuntamente.

Estos enlaces entre cadenas son conocidos para estabilizar las conformaciones de horquilla β y, por lo tanto, constituyen un importante elemento estructural para el diseño de miméticos de horquilla β .

Los residuos de aminoácidos más preferentes para la cadena Z, son los derivados de α -aminoácidos naturales. A continuación en la presente descripción sigue una lista de aminoácidos que ellos, o los residuos de los cuales, son adecuados para los propósitos de la presente invención, las abreviaturas corresponden a las que en general se adoptan en la práctica habitual:

código de tres letras		código de una letra
Ala	L-Alanina	A
Arg	L-Arginina	R
Asn	L-Asparagina	N
Asp	Ácido L-aspártico	D
Cys	L-cisteína	C
Glu	Ácido L-glutámico	E
Gln	L-Glutamina	Q
Gly	Glicina	G
His	L-Histidina	H

Ile	L-Isoleucina	I
Leu	L-Leucina	L
Lys	L-Lisina	K
Met	L-Metionina	M
Phe	L-Fenilalanina	F
Pro	L-prolina	P
'Pro	D-Prolina	P
Ser	L-Serina	S
Thr	L-Treonina	T
Trp	L-Triptófano	W
Tyr	L-Tirosina	Y
Val	L-Valina	V

Otros α -aminoácidos que ellos o los residuos de los cuales, son adecuados para los propósitos de la presente invención incluyen:

Cit	L-Citrulina
Orn	L-Ornitina
tBua	L-t-Butilalanina
Sar	Sarcosina
Pen	L-Penicilamina
t-bug	L-terc-Butilglicina
4AmPhe	L-para-Aminofenilalanina
3AmPhe	L-meta-Aminofenilalanina
2AmPhe	L-orto-Aminofenilalanina
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-Meta-Amidinofenilalanina
Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
Phg	L-Fenilglicina
Cha	L-Ciclohexilalanina
C4al	L-3-Ciclobutilalanina
C5al	L-3-Ciclopentilalanina
Nle	L-Norleucina
2-Nal	L-2-Naftilalanina
1-Nal	L-1-Naftilalanina
4Cl-Phe	L-4-Clorofenilalanina
3Cl-Phe-	L-3-Clorofenilalanina
2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
3,4Cl ₂ -Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
3F-Phe	L-3-Fluorofenilalanina
2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
Tic	Ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino-3-carboxílico
Thi	L- β -2-Tienilalanina
Tza	L-2-Tiazolilalanina
Mso	L-Metionina sulfóxido
AcLys	L-N-Acetil-lisina
Dpr	Ácido 2,3-diaminopropiónico
A ₂ Bu	Ácido 2,4-diaminobutírico
Dbu	Ácido (S)-2,3-diaminobutírico
Abu	Ácido γ -aminobutírico (GABA)
Aha	Ácido ϵ -aminohexanoico
Aib	Ácido α -aminoisobutírico
Y(Bzl)	L-O-Benciltirosina
Bip	L-(4-fenil) fenilalanina
S(Bzl)	L-O-Bencilserina
T(Bzl)	L-O-Benciltreonina
hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
hCys	L-Homo-cisteína
hSer	L-Homo-serina
hArg	L-Homo-arginina
hPhe	L-Homo-Fenilalanina
Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
4-AmPyr1	Ácido (2S,4S)-4-Amino-pirrolidina-L-carboxílico

4-AmPyrr2	Ácido (2S,4R)-4-Amino-pirrolidina-L-carboxílico
4-PhePyrr1	Ácido (2S,5R)-4-Fenil-pirrolidina-L-carboxílico
4-PhePyrr2	Ácido (2S,5S)-4-Fenil-pirrolidina-L-carboxílico
5-PhePyrr1	Ácido (2S,5R)-5-Fenil-pirrolidina-L-carboxílico
5-PhePyrr2	Ácido (2S,5S)-5-Fenil-pirrolidina-L-carboxílico
Pro(4-OH)1	(4S)-L-Hidroxiprolina
Pro(4-OH)2	(4R)-L-Hidroxiprolina
Pip	Ácido L-Pipecólico
^D pip	Ácido D-Pipecólico
OctG	L-Octilglicina
MePhe	L-N-Metilfenilalanina
MeNle	L-N-Metilnorleucina
MeAla	L-N-Metilalanina
Melle	L-N-Metilisoleucina
MeVal	L-N-Metilvalina
MeLeu	L-N-Metilleucina

Residuos particularmente preferentes para el grupo C son:

Ala	L-Alanina
Ile	L-Isoleucina
Leu	L-Leucina
Met	L-Metionina
Val	L-Valina
tBua	L-tButilalanina
t-Bug	L-terc-Butilglicina
Cha	L-Ciclohexilalanina
C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
Nle	L-Norleucina
hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
OCTG	L-Octilglicina
MePhe	L-N-Metilfenilalanina
MeNle	L-N-Metilnorleucina
MeAla	LN-Metilalanina
Melle	L-N-Metilisoleucina
MeVal	L-N-Metilvalina
MeLeu	L-N-Metilleucina

5 Residuos particularmente preferentes para el grupo D son:

His	L-Histidina
Phe	L-Fenilalanina
Trp	L-Triptófano
Tyr	L-Tirosina
Phg	L-Fenilglicina
2-Nal	L-2-Naftilalanina
1-Nal	L-1-Naftilalanina
4Cl-Phe	L-4-Clorofenilalanina
3Cl-Phe	L-3-Clorofenilalanina
2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
3,4-Cl ₂ -Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
3F-Phe	L-3 Fluorofenilalanina
2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
Thi	L-β-2-Tienilalanina
Tza	L-2-Tiazolilalanina
Y (Bzl)	L-O-Benciltirosina
Bip	L-Bifenilalanina
S(Bzl)	L-O-Bencilserina
T(Bzl)	L-O-Benciltreonina
hPhe	L-Homo-Fenilalanina
Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina

Residuos particularmente preferentes para el grupo E son

Arg	L-Arginina
Lys	L-Lisina
Orn	L-ornitina
Dpr	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
A ₂ Bu	Ácido L-2,4-diaminobutírico
Dbu	Ácido (S) -2,3-diaminobutírico
Phe(pNH ₂)	L-para-Aminofenilalanina
Phe(mNH ₂)	L-meta-aminofenilalanina
Phe(oNH ₂)	L-orto-aminofenilalanina
hArg	L-Homo-arginina
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
Cit	L-Citrulina

Residuos particularmente preferentes para el grupo F son

Asn	L-Asparagina
Cys	L-Cisteína
Glu	L-Glutamina
Ser	L-Serina
Thr	L-Treonina
Cit	L-Citrulina
Pen	L-Penicilamina
Aclys	L-N ^E -Acetilisina
hCys	L-Homo-cisteína
hSer	L-Homo-serina

- 5 De forma general, la cadena peptídica Z, en los miméticos de horquilla β de la presente invención comprende 8-16 residuos de aminoácidos ($n = 8-16$). Las posiciones P^1 a P^n de cada residuo de aminoácido en la cadena Z se definen inequívocamente tal como sigue: P^1 representa el primer aminoácido en la cadena Z que está enlazado con su extremo N-terminal al extremo C-terminal del grupo -B-CO- en el patrón (a1), o del grupo -A-CO- en el patrón (a2). Y P^n representa el último aminoácido en la cadena Z que está acoplado con su terminal C al terminal N del grupo A-CO- en el patrón (a1) o del grupo -B-CO- en el patrón (a2). Cada una de las posiciones P^1 a P^n contendrán preferentemente un residuo de aminoácido perteneciente a uno o dos de los tipos C a F anteriores, de la siguiente manera:

- Si n es 8, los residuos de aminoácidos en la posición 1-8 son preferentemente:

- 15
- P^1 : de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - P^2 : de tipo E; o de tipo D;
 - P^3 : de tipo E;
 - P^4 : de tipo E o de fórmula -A1-A69-CO-;
- 20
- P^5 : de tipo E o de fórmula -B-CO-;
 - P^6 : de tipo D;
 - P^7 : de tipo E; o de tipo D y
 - P^8 : de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - En P^4 y P^5 son posibles también isómeros D;

25 - Si n es 9, los residuos de aminoácidos en la posición 1-9 son preferentemente:

- 30
- P^1 : de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - P^2 : de tipo E; o de tipo D;
 - P^3 : de tipo C;
 - P^4 : de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P^5 : de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P^6 : de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P^7 : de tipo E o de tipo D;
- 35
- P^8 : de tipo E; o de tipo D y
 - P^9 : de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - en P^4 , P^5 y P^6 son posibles también isómeros D;

si n es 10, los residuos de aminoácidos en la posición 1-10 son preferentemente:

- 40
- P^1 : de tipo C o de tipo D; o de tipo E;

- P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C;
- P4: de tipo E o de tipo D;
- P5: de tipo E o de fórmula -A1-A69-CO-;
- 5 - P6: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P7: de tipo D o de tipo E;
- P8: de tipo D;
- P9: de tipo E; o de tipo D y
- P10: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 10 - en P5 y P6 son posibles también isómeros D;
- si n es 11, los residuos de aminoácidos en la posición 1-11 son preferentemente:
- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 15 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo C;
- P5: de tipo E, o el residuo es Pro;
- P6: de tipo E, o el residuo es Pro;
- 20 - P7: de tipo E, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo D o de tipo E;
- P9: de tipo D;
- P10: de tipo E; o de tipo D y
- P11: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 25 - En P5, P6 y P7 son posibles también isómeros D;
- si n es 12, los residuos de aminoácidos en la posición 1-12 son preferentemente:
- P1: de tipo C o de tipo E; o de tipo D; o de tipo F;
- 30 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- P4: de tipo E;
- P5: de tipo E; o de tipo C;
- P6: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- 35 - P7: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P8: de tipo D;
- P9: de tipo E o de tipo D,
- P10: de tipo D;
- P11: de tipo E; o de tipo D y
- 40 - P12: de tipo C o de tipo E; o de tipo D; o de tipo F;
- en P6 y P7 son también posibles isómeros D;
- si n es 13, los residuos de aminoácidos en la posición 1-13 son preferentemente:
- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 45 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo C;
- P5: de tipo E o de tipo D;
- 50 - P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P7: de tipo E, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo D, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo D;
- P10: de tipo E o de tipo C;
- 55 - P11: de tipo C o de tipo D;
- P12: de tipo E; o de tipo D y
- P13: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- en P6, P7 y P8 son posibles también isómeros D;
- 60 si n es 14, los residuos de aminoácidos en la posición 1-14 son preferentemente:
- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- 65 - P4: de tipo D;
- P5: de tipo E;

- P6: de tipo E;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- P8: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P9: de tipo D;
- 5 - P10: de tipo C;
- P11: de tipo E o de tipo D;
- P12: de tipo D o de tipo C;
- P13: de tipo E; o de tipo D y
- P14: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 10 - en P7 y P8 son posibles también isómeros D;
- si n es 15, los residuos de aminoácidos en la posición 1-15 son preferentemente:
- P1: de tipo C y del tipo D; o de tipo E;
- 15 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C y de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo C;
- P5: de tipo C;
- P6: de tipo E o de tipo D;
- 20 - P7: de tipo C, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo E;
- P11: de tipo C;
- 25 - P12: de tipo E o de tipo C;
- P13: de tipo D o de tipo C;
- P14: de tipo E; o de tipo D y -
- P15: de tipo C y de tipo D; o de tipo E;
- en P7, P8 y P9 son posibles también isómeros D; y
- 30 - si n es 16, los residuos de aminoácidos en la posición 1-16 son preferentemente:
- P1: de tipo D; o de tipo E;
- P2: de tipo E; o de tipo D;
- 35 - P3: de tipo C o de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo D;
- P5: de tipo D;
- P6: de tipo E;
- P7: de tipo E o de tipo F;
- 40 - P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- P9: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P10: de tipo D;
- P11: de tipo E;
- P12: de tipo D;
- 45 - P13: de tipo E o de tipo C;
- P14: de tipo C o de tipo D;
- P15: de tipo E; o de tipo D y
- P16: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- en P8 y P9 son posibles también isómeros D.
- 50 - Si n es 12, los residuos de aminoácidos en la posición 1-12 son más preferentemente:
- P1: Leu; Arg; Lys; Tyr; Trp; Val; Gln; o 4-Amphe;
- P2: Arg; Trp; o Gln;
- 55 - P3: Leu; Val; Ile; o Phe;
- P4: Lys; Arg; Gln; o Orn;
- P5: Lys; o Arg;
- P6: Arg; Y(Bzl); o ^DY(Bzl);
- P7: Arg;
- 60 - P8: Trp; Bip; 1-Nal; Y(Bzl); o Val;
- P9: Lys; Arg; Orn; Tyr; Trp; o Gln;
- P10: Tyr; T(Bzl); o Y(Bzl);
- P11: Arg; o Tyr; y
- P12: Val; Arg; 1-Nal; o 4-Amphe.
- 65

Entre los peptidomiméticos β de la presente invención, particularmente preferentes, se incluyen los descritos en los ejemplos 106, 137, 161, 197, 206, 222, 230, 250, 256, 267, 280, 281, 283, 284, 287, 292, 293, 294 y 296.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo ventajosamente como síntesis de matriz paralela para producir bibliotecas de peptidomiméticos de horquilla- β fijados a patrón de la fórmula general I anterior. Esta síntesis paralela permite obtener matrices de numerosos (normalmente 24 a 192, frecuentemente 96) compuestos de fórmula general I con rendimientos elevados y purezas definidas, minimizando la formación de subproductos dímero y polímeros. La elección adecuada del soporte sólido funcionalizado (es decir, el soporte sólido más la molécula enlazadora), de las patrones y del sitio de ciclación desempeña por lo tanto un papel clave.

El soporte sólido funcionalizado se deriva convenientemente de poliestireno reticulado con, preferentemente 1-5%, divinilbenceno; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel®); y resinas de poliácridamida (véase también D. Obrecht, J. -M. Villalgordo, "Síntesis combinatoria y paralela en fase sólida de bibliotecas de compuestos de bajo peso molecular" ("Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries"), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

El soporte sólido se funcionaliza mediante un enlazador, es decir, una molécula espaciadora bifuncional que contiene en un extremo un grupo de anclaje para su fijación al soporte sólido y en el otro extremo un grupo funcional selectivamente dissociable utilizado para las siguientes transformaciones químicas y procedimientos de escisión. A los propósitos de la presente invención, el enlazador debe ser diseñado para liberar finalmente el grupo carboxilo en condiciones ácidas suaves que no afecten a la protección de los grupos presentes en cualquier grupo funcional en las cadenas laterales de los diversos aminoácidos. Los enlazadores que son adecuados para los fines de la presente invención forman ésteres lábiles en medio ácido con el grupo carboxilo de los aminoácidos, habitualmente ésteres de bencilo, benzhidrido y tritilo lábiles en medio ácido; entre los ejemplos de estructuras de enlace de este tipo se incluyen 2-metoxi-4-hidroximetilfenoxi (enlazador Sasrin®), 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)fenoxi (enlazador de Rink), ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi) butírico (enlazador HMPB), tritilo y 2-clorotritilo.

Preferentemente, el soporte se deriva de poliestireno reticulado con, lo más preferente, 1-5% de divinilbenceno y se funcionaliza mediante el enlazador 2-clorotritilo.

Cuando se lleva a cabo como síntesis de matriz en paralelo el proceso de la presente invención se puede llevar a cabo ventajosamente tal como se describe a continuación, pero se hará evidente inmediatamente para los técnicos en la materia cómo tendrá que ser modificado este procedimiento en caso de que se desee sintetizar un único compuesto de la fórmula Ia o Ib anterior.

Un número de recipientes de reacción (normalmente 24 a 192, frecuentemente 96) igual al número total de compuestos que se van a sintetizar mediante el procedimiento paralelo, se cargan con 25 a 1.000 mg, preferentemente 100 mg, del soporte sólido funcionalizado apropiado, preferentemente poliestireno reticulado del 1 al 3% o resina tentagel.

El disolvente que se va a utilizar debe ser capaz de hinchar la resina e incluye, sin que constituya limitación, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), N-metil-pirrolidona (NMP), dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), alcohol isopropílico y similares. Las mezclas de disolventes que contienen un disolvente polar como, como mínimo, un componente (por ejemplo, 20% TFE/DCM, 35% THF/NMP) son beneficiosos para asegurar una elevada reactividad y solvatación de las cadenas de péptidos unidos a resina (G. B. Fields, G. C., Fields, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4202-4207).

Con el desarrollo de diversos enlazadores que liberan el grupo ácido carboxílico del extremo C-terminal en condiciones ácidas suaves, que no afectan a los grupos lábiles en medio ácido que protegen grupos funcionales en la cadena o cadenas laterales, se han realizado importantes progresos en la síntesis de fragmentos peptídicos protegidos. El enlazador derivado de 2-metoxi-4-hidroxibencilalcohol (enlazador Sasrin®, Mergler y otros, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4005-4008) es escindible con ácido trifluoroacético diluido (0,5-1% de TFA en DCM) y es estable en las condiciones de desprotección de Fmoc durante la síntesis de péptidos, pasando a ser compatible con este esquema de protección los grupos protectores adicionales basados en Boc/tBu. Otros enlazadores que son adecuados para el proceso de la presente invención incluyen el enlazador lábil a super ácido 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)fenoxi (enlazador de Rink, Rink, H. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787-3790), en el que la eliminación del péptido requiere ácido acético al 10% en DCM o ácido trifluoroacético al 0,2% en DCM; el enlazador derivado del ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB, Florsheimer y Riniker, Péptidos, 1991, 1990 131) que también se escinde con TFA al 1%/DCM para dar un fragmento de péptido que contiene todos los grupos protectores de las cadenas laterales lábiles en medio ácido; y, además, el enlazador cloruro de 2-clorotritilo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), que permite la escisión del péptidos utilizando una mezcla de ácido acético glacial/trifluoroetanol/DCM (1:2:7) durante 30 min.

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

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

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

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

	tBu	terc-butilo
	Bn	bencilo
15	Me	metilo
	Ph	Fenil
	Pac	Fenacilo
		Alilo
20	Tse	trimetilsililetilo
	Tce	Tricloroetilo;

- Para el grupo guanidino (tal como está presente por ejemplo, en la cadena lateral de la arginina)

	Pmc	2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo
25	Ts	tosilo (es decir, p-toluensulfonilo)
	Cbz	benciloxicarbonilo
	Pbf	pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo

30 - para el grupo hidroxilo (tal como está presente por ejemplo, en la cadena lateral de treonina y serina)

	tBu	terc-butilo
	Bn	bencilo
	Trt	tritilo

35 - y para el grupo mercapto (tal como está presente por ejemplo, en la cadena lateral de cisteína)

	Acm	acetamidometilo
	tBu	terc-butilo
	Bn	bencilo
40	Trt	tritilo
	Mtr	4-metoxitritilo.

45 Los derivados de aminoácido protegidos con 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) se utilizan preferentemente como los bloques de construcción para la construcción de los miméticos de horquilla β enlazados a patrón de fórmulas Ia y Ib. Para la desprotección, es decir, la escisión del grupo Fmoc, se puede utilizar 20% piperidina en DMF o 2% DBU/2% piperidina en DMF.

50 La cantidad de reactivo, es decir, del derivado de aminoácido, es normalmente de 1 a 20 equivalentes basados en los miliequivalentes por gramo (meq/g) de carga del soporte sólido funcionalizado (típicamente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesados originalmente en el tubo de reacción. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de los reactivos, si es necesario, para conducir la reacción su completitud en un tiempo razonable. Los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, se reinsertan en el bloque de depósito y el aparato se sujeta conjuntamente. Se inicia flujo de gas a través del colector para proporcionar un entorno controlado, por ejemplo, nitrógeno, argón, aire y similares. Además, el flujo de gas se puede calentar o se puede enfriar antes de fluir a través del colector. El calentamiento o enfriamiento de los pocillos de reacción se alcanza calentando el bloque de reacción o enfriando externamente con isopropanol/hielo seco y similares para llevar a cabo las reacciones sintéticas deseadas. La agitación se logra mediante agitación orbital o agitación magnética (dentro del tubo de reacción). Las estaciones de trabajo preferentes (que, sin embargo, no constituyen limitación) son la estación Labsource Combi-chem y el sintetizador MultiSyn Tech's-Syro.

60 La formación de enlaces amida requiere la activación del grupo α -carboxilo para la etapa de acilación. Cuando esta activación se lleva a cabo por medio de las carbodiimidas de utilización común tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC, Sheehan y Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) o diisopropilcarbodiimida (DIC, Sarantakis y otros Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), la diciclohexilurea resultante es insoluble y, respectivamente, 65 la diisopropilurea es soluble en los disolventes utilizados generalmente. En una variación del procedimiento de carbodiimida, se incluye 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König y Geiger, Chem. Ber 1970, 103, 788-798) como aditivo a

la mezcla de acoplamiento. El HOBt impide la deshidratación, suprime la racemización de los aminoácidos activados y actúa como catalizador para mejorar las reacciones de acoplamiento lentas. Algunos reactivos de fosfonio han sido utilizados como reactivos de acoplamiento directos, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) (Castro y otros, *Tetrahedron Lett.* 1975, 14, 1219-1222; *Synthesis*, 1976, 751-752), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste y otros, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 205-208), o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), o hexafluorofosfato (HBTU, Knorr y otros, *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio también son adecuados para la formación in situ de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácidos protegidos. Más recientemente se han utilizado también como reactivos de acoplamiento difenoxifosforil azida (DPPA) o tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU)/7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt, Carpino y otros, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2279-2281).

Debido al hecho de que son esenciales reacciones de acoplamiento casi cuantitativas es deseable tener una evidencia experimental de la finalización de las reacciones. El ensayo de ninhidrina (Kaiser y otros, *Anal. Biochemistry* 1970, 34, 595), en el que una respuesta colorimétrica positiva a una alícuota de péptido enlazado a resina indica cualitativamente la presencia de la amina primaria, se puede realizar de forma fácil y rápida después de cada etapa de acoplamiento. La química Fmoc permite la detección espectrofotométrica del cromóforo de Fmoc cuando se libera con la base (Meienhofer y otros, *Int. J. Peptide Protein Res.* 1979, 13, 35-42).

Se lava el intermedio unido a la resina, dentro de cada tubo de reacción, del exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante exposición repetitiva al disolvente o disolventes puros por uno de los dos procedimientos siguientes:

1) los pocillos de reacción se llenan con disolvente (preferentemente 5 ml), los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, se sumergen y se agitan durante 5 a 300 minutos, preferentemente 15 minutos, y se drenan por gravedad seguido de presión de gas aplicada a través del colector de entrada (mientras se cierra la salida) para expulsar el disolvente;

2) El colector se retira del bloque de soporte, se dosifican alícuotas de disolvente (preferentemente 5 ml) a través de la parte superior de los tubos de reacción y se drenan por gravedad a través de un filtro en un recipiente receptor tal como un tubo de ensayo o vial.

Ambos procedimientos de lavado anteriores se repiten hasta aproximadamente 50 veces (preferentemente aproximadamente 10 veces), siguiendo la eficiencia de la eliminación de reactivos, disolventes y subproductos mediante procedimientos tales como CCF, CG o inspección de las aguas de lavado.

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

Antes de este péptido lineal completamente protegido se separe del soporte sólido, es posible, si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupo funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de este modo. A este efecto, el grupo o grupos funcionales en cuestión deben estar protegidos inicialmente por un grupo protector que se puede eliminar selectivamente sin afectar a los restantes grupos protectores presentes. Alloc (aliloxycarbonilo) es un ejemplo de este grupo protector de amino que se puede eliminar selectivamente, por ejemplo, por medio de Pd^0 y fenilsilano en CH_2Cl_2 , sin afectar a los restantes grupos protectores presentes en la molécula, tales como Fmoc. El grupo reactivo liberado de este modo puede ser tratado a continuación con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. Así, por ejemplo, un grupo amino se puede acilar mediante un agente acilante correspondiente al sustituyente acilo que se introducirá.

La escisión del péptido lineal completamente protegido del soporte sólido se alcanza por inmersión de los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, en pocillos de reacción que contienen una solución del reactivo de escisión (preferentemente de 3 a 5 ml). El flujo de gas, control de temperatura, agitación, y el seguimiento de reacción se implementan tal como se ha descrito anteriormente y tal como se desee para efectuar la reacción de escisión. Los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, se desmontan del bloque de depósito y se elevan por encima del nivel de la solución pero por debajo del labio superior de los pocillos de reacción, y se aplica presión de gas a través del colector de entrada (mientras que se cierra el de salida) para expulsar de manera eficiente la solución de producto final a los pocillos de almacenaje. La resina que permanece en los tubos de reacción se lava a continuación 2 a 5 veces como anteriormente con 3 a 5 ml de un disolvente apropiado para extraer (lavar) tanto del producto individual como sea posible. De este modo, se combinan las soluciones de productos obtenidos, teniendo cuidado de evitar la mezcla cruzada. A continuación, las soluciones/extratos individuales se manipulan según sea necesario para aislar los compuestos finales. Entre las manipulaciones frecuentes se incluyen, sin que constituyan limitación, evaporación, concentración, extracción líquido/líquido, acidificación, basificación, neutralización o reacciones adicionales en solución.

Las soluciones que contienen derivados de péptidos lineales totalmente protegidos que han sido escindidos del soporte sólido y neutralizados con una base, se evaporan. La ciclación se lleva a cabo a continuación en solución utilizando disolventes tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Varios reactivos de acoplamiento que se han mencionado anteriormente se pueden utilizar para la ciclación. La duración de la ciclación es de aproximadamente 6-48 horas, preferentemente 24 horas, aproximadamente. El progreso de la reacción se sigue, por ejemplo por RP-HPLC (Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa). A continuación, se elimina el disolvente por evaporación, el derivado de péptido cíclico completamente protegido se disuelve en un disolvente que no es miscible con agua, tal como DCM, y la solución se extrae con agua o una mezcla de disolventes miscibles con agua, a fin de eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

Antes de eliminar los grupos protectores del péptido cíclico completamente protegido, es posible, si se desea, formar un enlace entre cadenas laterales de residuos de aminoácidos en las posiciones opuestas apropiadas de la región de la cadena β .

Los enlaces entre cadenas y su formación se han discutido anteriormente, en relación con las explicaciones realizadas con respecto a los grupos de tipo H, que pueden ser, por ejemplo, puentes disulfuro formados por cisteínas y homocisteínas en posiciones opuestas de la cadena β , o residuos de ácido glutámico y aspártico que se enlazan a ornitinas y, respectivamente, lisinas que se encuentran en las posiciones opuestas de la cadena β por formación de enlace amida. La formación de estos enlaces entre cadenas se puede efectuar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los enlaces entre cadenas y su

Finalmente, el derivado de péptido completamente protegido se trata con 95% TFA, 2,5% H_2O , 2,5% TIS u otra combinación de secuestrantes para llevar a cabo la escisión de los grupos protectores. El tiempo de reacción de escisión es habitualmente de 30 minutos a 12 horas, preferentemente 2 horas aproximadamente. A partir de ese momento la mayor parte del TFA se evapora y el producto se precipita con éter/hexano (1:1) u otros disolventes que son adecuados para este efecto. Después de la retirada cuidadosa del disolvente, se puede aislar el derivado peptídico cíclico obtenido como producto final. Dependiendo de su pureza, este derivado peptídico se puede utilizar directamente para ensayos biológicos, o tiene que ser purificado, por ejemplo, mediante HPLC preparativa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, es posible a partir de ese momento, si se desea, convertir un producto totalmente desprotegido obtenido de este modo en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal obtenida de este modo farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, en el correspondiente compuesto libre de fórmula Ia y Ib o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente. Cualquiera de estas operaciones puede llevarse a cabo por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los materiales de partida utilizados en el proceso de la presente invención, los precursores para estos materiales de partida, y la preparación de estos materiales de partida y precursores se discutirá ahora en detalle.

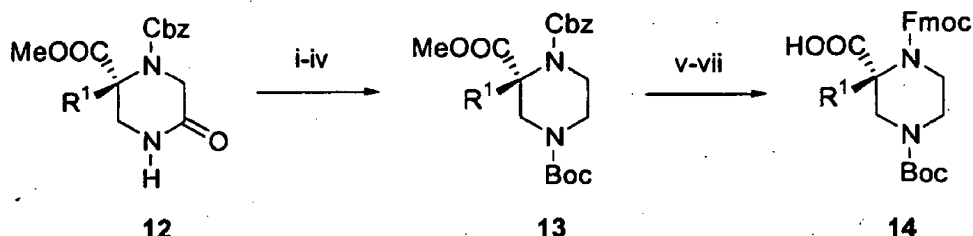
Los bloques de construcción de tipo A se pueden sintetizar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía que se describen a continuación. Los aminoácidos correspondientes se han descrito ya sea como desprotegidos o como racematos, isómeros (L), (D) o protegidos con Boc o Fmoc. Se hará evidente que los bloques de construcción de aminoácidos no protegidos pueden ser fácilmente transformados en los correspondientes bloques de construcción de aminoácidos protegidos con Fmoc requeridos para la presente invención mediante manipulaciones de grupos protectores estándar. Revisiones que describen procedimientos generales para la síntesis de α -aminoácidos incluyen: R. Duthaler, Tetrahedron (Informe) 1994, 349, 1540-1650; R. M. Williams, "Síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989. Un procedimiento especialmente útil para la síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos relevantes para la presente invención incluye la resolución cinética utilizando enzimas hidrolíticas (M. A. Verhovskaya, I. A. Yamskov, Russian Chem. Rev. 1991, 60, 1163-1179; R. M. Williams, "Síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos" ("Synthesis of optically active α -amino acids"), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989, capt. 7, págs. 257-279). Las enzimas hidrolíticas implican la hidrólisis de amidas y nitrilos mediante aminopeptidasas o nitrilasas, la escisión de los grupos N-acilo mediante acilasas, y la hidrólisis del éster mediante lipasas o proteasas. Está bien documentado que ciertas enzimas conducen a enantiómeros (L) especialmente puros, mientras que otros dan los correspondientes enantiómeros (D) (por ejemplo: R. Duthaler, Tetrahedron Report 1994, 349, 1540-1650; R. M. Williams, Síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos ("Synthesis of optically active α -amino acids"), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989).

A5: Véase C. Bisang, C. Weber, J. Inglis, C. A. Schiffer, W. F. van Gunsteren, J. A. Robinson J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7904 ($R^1 = CH_3$; $R^2 = H$); S. Takano, M. Morija, Y. Iwabuki, K. Ogasawara, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3805-3806 ($R^1 = H$; $R^2 = COOH$); M. D. Bachi, R. Breiman, H. Meshulam, J. Org. Chem. 1983, 48, 1439-1444 ($R^1 = H$; $R^2 = CH(Et)COOH$); D. S. Kemp, T. P. Curran, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4931-4934; D. S. Kemp, T. P. Curran, W.

- M. Davies, J. Org. Chem. 1991, 56, 6672-6682 ($R^1 = H$; $R^2 = CH_2OH$); F. Manfre, J. -M. Kern, J. -F. Biellmann, J. Org. Chem. 1992, 57, 2060-2065 ($R^1 = H$; $R^2 = H$, $CH=CH_2$, CCH); B. W. Bycroft, S. R. Chabra, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1989, 423-425 ($R^1 = H$; $R^2 = CH_2COOtBu$); Y. Xu, J. Choi, M. I. Calaza, S. Turner, H. Rapoport, J. Org. Chem. 1999, 64, 4069-4078 ($R^1 = H$; $R^2 = 3$ -piridil); E. M. Khalil, W. J. Ojala, A. Pradham, V. D. Nair, W. B. Gleason, J. Med. Chem. 1999, 42, 628-637; E. M. Khalil, N. L. Subasinghe, R. L. Johnson, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3441-3444 ($R^1 =$ allilo; $R^2 = H$); A. DeNicola, J.-L. Luche, Tetrahedron Lett. 1992, 33, 6461-6464; S. Thaisrivongs, D. T. Pals, J. A. Lawson, S. Turner D. W. Harris, J. Med. Chem. 1987, 30, 536-541; E. M. Khalil, N. L. Subasinghe, R. L. Johnson, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3441-3444; A. Lewis, J. Wilkie, T. J. Rutherford, D. Gani, J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1998, 3777-3794 ($R^1 = Me$; $R^2 = H$); A. Lewis, J. Wilkie, T. J. Rutherford, D. Gani, J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1998, 3777-3794 ($R^1 = CH_2COOMe$; $R^2 = H$); N. L. Subasinghe, E. M. Khalil, R. L. Johnson, Tetrahedron Lett. 1997, 38, 1317-1320 ($R^1 = CH_2CHO$; $R^2 = H$); D. J. Witter, S. J. Famiglietti, J. C. Gambier, A. L. Castelhamo, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 3137-3142; E. H. Khalil, W. H. Ojada, A. Pradham, V. D. Nair, W. B. Gleason, J. Med. Chem. 1999, 42, 628-637 ($R^1 = CH_2CH_2CHO$; $R^2 = H$).
- 15 A22: Véase P. D. Leeson, B. J. Williams, R. Baker, T. Ladduwahetty, K. W. Moore, M. Rowley, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1990, 1578-1580 ($R^1 = H$; $R^{10} = NHOBN$).
- A25: Véase L.-Y. Hu, T. R. Ryder, S. S. Nikam, E. Millerman, B. G. Szoke, M. F. Rafferty, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1121-1126; W. C. Lumma, R. D. Hartman, W. S. Saari, E. L. Engelhardt, V. J. Lotti, C. A. Stone, J. Med. Chem. 1981, 24, 93-101; N. Hosten, M. J. O. Antenuis, Bull. Soc. Chim. Belg. 1988, 97, 48-50; C. F. Bigge, S. J. Hays, P. M. Novak, J. T. Drummond, G. Johnson, T. P. Bobovski, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5193-5191; B. Aebischer, P. Frey, H. -P. Haerter, P. L. Herrling, W. Müller, Helv. Chim. Acta 1989, 72, 1043-1051; W. J. Hoeckstra, B. E. Maryanoff, B. P. Damiano, P. Andrade-Gordon, J. H. Cohen, M. J. Constanzo, B. J. Haertlein, L. R. Hecker, B. L. Hulshizer, J. A. Kauffman, P. Keane, J. Med. Chem. 1999, 42, 5254-5265 ($R^1 = H$; $R^2 = H$); B. D. Dorsey, R. B. Levin, S. L. McDaniel, J. P. Vacca, J. P. Guare, J. Med. Chem. 1994, 37, 3443-3451; M. Cheng, B. De, S. Pikul, N. G. Almstaed, M. G. Natchus, M. V. Anastasio, S. J. McPhail, C. J. Snider, Y. O. Taiwo, L. Chen, C. M. Dunaway, J. Med. Chem. 2000, 43, 369-380; R. Kuwano, Y. Ito, J. Org. Chem. 1999, 64, 1232-1237 ($R^1 = H$; $R^{11} = COOtBu$); J. Kitchin, R. C. Bethell, N. Cammack, S. Dolan, D. N. Evans, J. Med. Chem. 1994, 37, 3707-3716 ($R^1 = H$; $R^{11} = COOPh$); C. F. Bigge, S. J. Hays, P. M. Novak, J. T. Drummond, G. Johnson, T. P. Bobovski, J. Med. Chem. 1990, 33, 2916-2924 ($R^1 = H$; $R^{11} = COOtBu$; $(CH_2)_3COOEt$; $(CH_2)_3PO(Me)OH$; $CH_2PO(OH)_2$; $(CH_2)_2PO(OEt)_2$; $(CH_2)_2PO(OH)_2$).

Los compuestos de tipo A25 también se pueden preparar según el esquema 3:

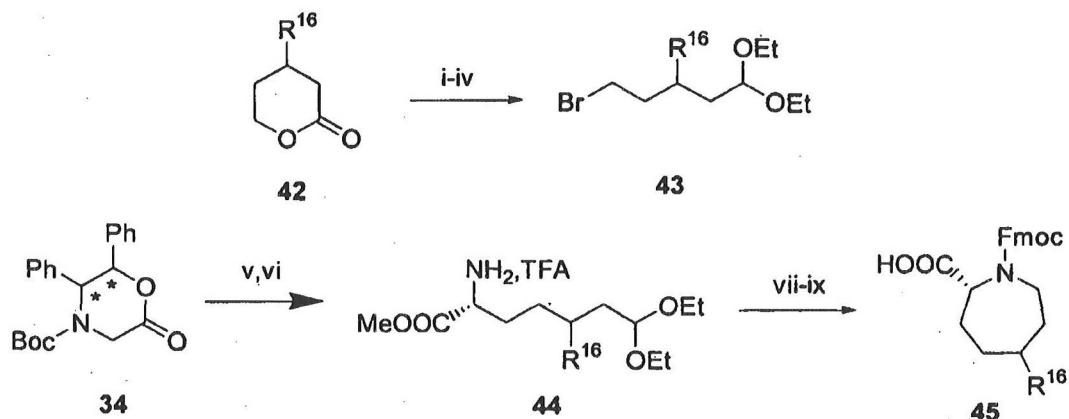
35 Esquema 3



(i: reactivo de Lawesson, tolueno, 80°C; ii: DBU, MeI, DMF; iii: $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$, MeOH; iv: Boc_2O , THF; v: $LiOH \times 1H_2O$, MeOH, H_2O ; vi: Pd/C , H_2 , EtOH; vii: $FmocOSu$, Na_2CO_{3ac} , dioxano)

- 40 A42: Compuestos de este tipo se pueden preparar según el Esquema 1. El intermedio clave 34 y la síntesis de α -aminoácidos que implica a este bloque de construcción incluye: R. M. Williams, M.-N. Im, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6079-6082; R. M. Williams, M.-N. Im, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 9276-9286; J. F. Dellaria, B. D. Santarsiero, Tetrahedron Lett. 1988, 29, 6079-6082; J. F. Dellaria, B. D. Santarsiero, J. Org. Chem. 1989, 54, 3916-3926; J. E. Baldwin, V. Lee, C. J. Schofield, Synlett 1992, 249-251; J. E. Baldwin, V. Lee, C. J. Schofield, Heterocycles 1992, 34, 903-906.

Esquema 1

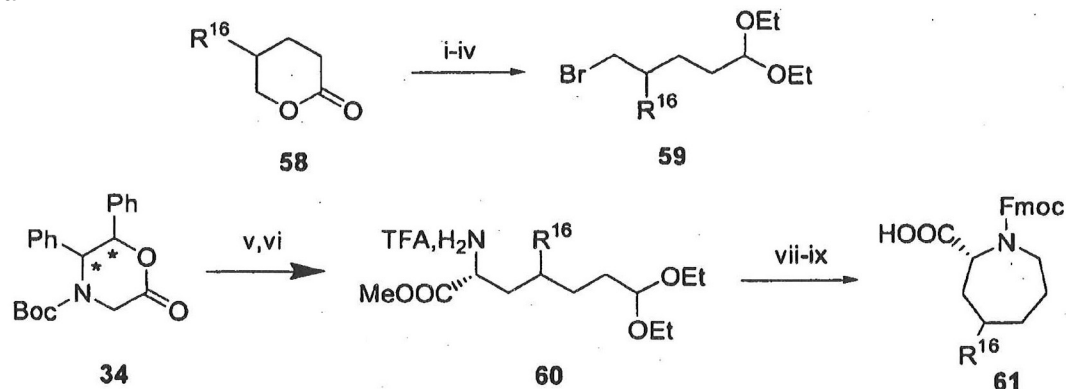


5 (i: HBr; ii: DBU, Mel, DMF; iii: DIBAL-H, THF; iv: EtOH, p-toluenosulfonato de piridinio, tamiz mol. 4A; v: hexametildisilaziduro de litio, THF, -78°C , 43; vi: Pd/C, H_2 , EtOH; a continuación, DBU, Mel, DMF; a continuación, TFA, CH_2Cl_2 ; . vii: HClac, THF; a continuación, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH, dicloroetano; viii: LiOH x $1\text{H}_2\text{O}$, MeOH, H_2O ; ix: FmocOSu, $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{ac}$, dioxano)

10 A47: Véase P. Barraclough, R. D. Farrant, D. Kettle, S. Smith, J. Chem. Res. Miniprint 1991, 11, 2876-2884 ($\text{R}^1=\text{R}^{11}=\text{H}$, Bn, $(\text{CH}_2)_2\text{PO}(\text{OEt})_2$).

A50: Compuestos de estos tipos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2e

15 Esquema 2



20 (i: HBr; ii: DBU, Mel, DMF; iii: DIBAL-H, THF; iv: EtOH, p-toluenosulfonato de piridinio, tamiz mol. 4A; v: hexametildisilaziduro de litio, THF, -78°C , 59; vi: Pd/C, H_2 , EtOH; a continuación, DBU, Mel, DMF; a continuación, TFA, CH_2Cl_2 ; . vii: HClac, THF; a continuación, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, AcOH, dicloroetano; viii: LiOH x $1\text{H}_2\text{O}$, MeOH, H_2O ; ix: FmocOSu, $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{ac}$, dioxano)

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos y/o células cancerosas o para matar a los mismos.

Se pueden utilizar por ejemplo como desinfectantes o como conservantes para materiales tales como productos alimenticios, cosméticos, medicamentos y otros materiales que contienen nutrientes o para la prevención de la colonización microbiana de superficies [J. M. Schierholz, C. Fleck, J. Beuth, G. Pulverer, J. Antimicrob. Chemother., 2000, 46, 45-50]. Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden utilizar además para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con infección microbiana en plantas y animales.

Para su utilización como desinfectantes o conservantes, los peptidomiméticos de horquilla β se pueden añadir al material deseado individualmente, como mezclas de varios peptidomiméticos de horquilla β o en combinación con otros agentes antimicrobianos. Los peptidomiméticos de horquilla β se pueden administrar por sí mismos o se pueden aplicar como una formulación apropiada junto con portadores, diluyentes o excipientes bien conocidos en la técnica, convenientemente en una forma adecuada para administración oral, tópica, transdérmica, por inyección, bucal, transmucosal, administración pulmonar o por inhalación, tales como comprimidos, grageas, cápsulas,

soluciones, líquidos, geles, apósitos, cremas, pomadas, jarabes, pastas, suspensiones, aerosoles, nebulizadores o supositorios.

5 Cuando se utiliza para tratar o prevenir infecciones o enfermedades relacionadas con estas infecciones o cáncer, los peptidomiméticos de horquilla β se pueden administrar solos, como mezclas de varios peptidomiméticos de horquilla β , en combinación con otros agentes antimicrobianos, antibióticos o anticancerígenos o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Los peptidomiméticos de horquilla β se pueden administrar por sí mismos o como composiciones farmacéuticas.

10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables, diluyentes, excipientes o auxiliares que faciliten el procesamiento de los peptidomiméticos de horquilla β
15 activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende del procedimiento de administración elegido.

20 Para la administración tópica los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para su administración mediante inyección, por ejemplo subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para inyección transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar.

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

30 Para la administración transmucosal, se utilizan los penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear en la formulación tal como se conoce en la técnica.

35 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los peptidomiméticos de horquilla β activos de la presente invención con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos vehículos permiten que los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc., para la ingestión oral de un paciente que va a ser tratado. Para las formulaciones orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, entre los excipientes adecuados se incluyen cargas tales como azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulación; y agentes de unión. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidonas reticuladas, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Si se desea, formas de dosificación sólidas se pueden ser recubrir de
45 azúcar o con recubrimiento entérico utilizando técnicas estándar.

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

50 Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos, pastillas, etc., formulados como de costumbre.

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

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

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden formular además como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Para la fabricación de tales preparaciones de depósito, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, tal como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como sales poco solubles.

Además, se pueden utilizar otros sistemas de administración farmacéutica, tales como liposomas y emulsiones bien conocidos en la técnica. Ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden utilizarse. Adicionalmente, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden administrar utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son bien conocidos por los técnicos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden utilizar estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Dado que los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención pueden contener residuos cargados, se pueden incluir en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente como bases libres o como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que las correspondientes formas de base libre.

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención, o composiciones de los mismos, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado. Debe entenderse que la cantidad utilizada dependerá de una aplicación particular.

Por ejemplo, para su utilización como un desinfectante o conservante, una cantidad antimicrobiana eficaz de un peptidomimético de horquilla β de la presente invención, o una composición del mismo, se aplica o añade al material a que se va a someter a una desinfección o va a conservarse. Por cantidad antimicrobiana eficaz se entiende una cantidad de peptidomimético de horquilla β de la presente invención o composición del mismo que inhibe el crecimiento de una población microbiana objetivo, o es letal para la misma. Mientras que la cantidad antimicrobiana efectiva dependerá de una aplicación particular, para su utilización como desinfectantes o conservantes los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención, o composiciones de los mismos, se añaden o se aplican normalmente al material que se va a someter a una desinfección o conservar en cantidades relativamente bajas. Típicamente, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención comprenden menos de, aproximadamente, el 5% en peso de una solución desinfectante o material que va a ser conservado, preferentemente, menos del 1% en peso y, más preferentemente, menos del 0,1% en peso.

Los técnicos en la materia serán capaces de determinar las cantidades antimicrobianas eficaces de peptidomiméticos de horquilla β particulares de la presente invención para aplicaciones particulares sin experimentación indebida utilizando, por ejemplo, los ensayos in vitro proporcionados en los ejemplos.

Para su utilización para tratar o prevenir infecciones o enfermedades microbianas relacionadas con las mismas y el cáncer, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención, o composiciones de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por cantidad terapéuticamente eficaz se entiende una cantidad eficaz para mejorar los síntomas de infecciones microbianas o enfermedades relacionados con las mismas, o mejorar, tratar o prevenir las mismas. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades de los técnicos en la materia, especialmente en vista de la descripción detallada dada a conocer en el presente documento.

Como en el caso de los desinfectantes y conservantes, para administración tópica para tratar o prevenir bacterias, levaduras, hongos u otras infecciones se puede determinar una dosis terapéuticamente eficaz utilizando, por ejemplo, los ensayos in vitro proporcionados en los ejemplos. El tratamiento se puede aplicar mientras la infección es visible, o incluso cuando no es visible. Un técnico en la materia será capaz de determinar cantidades terapéuticamente eficaces para tratar infecciones tópicas sin experimentación indebida.

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

Las dosis iniciales se pueden determinar además a partir de datos in vivo, por ejemplo en modelos animales, utilizando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Un técnico con conocimientos básicos en la materia podría optimizar fácilmente la administración a seres humanos sobre la base de datos de animales.

La cantidad de dosificación para aplicaciones como agentes antimicrobianos se puede ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Las dosis habituales de paciente para su administración por inyección varían dentro de, aproximadamente 0,1-5 mg/kg/día, preferentemente dentro de, aproximadamente 0,5 a 1 mg/kg/día. Los niveles séricos terapéuticamente eficaces pueden lograrse mediante la administración de dosis múltiples cada día.

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

La cantidad de peptidomiméticos de horquilla β administrados dependerá, por supuesto, del sujeto a tratar, del peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y del juicio del médico prescriptor.

La terapia antimicrobiana se puede repetir intermitentemente mientras las infecciones son detectables o incluso cuando no son detectables. La terapia se puede proporcionar sola o en combinación con otros fármacos, tales como, por ejemplo, antibióticos u otros agentes antimicrobianos.

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

La hemólisis de los glóbulos rojos se emplea a menudo para la evaluación de la toxicidad de los compuestos relacionados, tales como *protegrina* o *taquiplesina*. Los valores se dan como % de lisis de las células rojas de la sangre observados en una concentración de 100 μ g/ml. Los valores típicos para determinados péptidos catiónicos tales como *protegrina* y *taquiplesina* varían entre 30-40% con valores de CMI promedio de 1-5 μ g/ml en una amplia gama de patógenos. Normalmente, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención mostrarán hemólisis en un intervalo del 0,5-10%, habitualmente en un intervalo del 1-5%, a niveles de actividad comparables a los mencionados anteriormente para la *protegrina* y la *taquiplesina*. De este modo, los compuestos preferentes exhiben valores de CMI bajos y bajos % de hemólisis de células rojas sanguíneas observados a una concentración de 100 μ g/ml.

En la presente memoria descriptiva, la toxicidad de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, mediante la determinación de la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) o la DL_{100} (la dosis letal a 100% de la población). La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Son preferibles los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden utilizarse para formular un intervalo de dosificación que no es tóxico para su utilización en seres humanos. La dosificación de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro del intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y dosis puede elegirse por el médico individual en vista del estado del paciente (véase, por ejemplo, Fingl y otros 1975, en: Las bases farmacológicas de las ciencias terapéuticas, Capt. 1, pág. 1).

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención con más detalle, pero no pretenden limitar su alcance en modo alguno.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en estos ejemplos:

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

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

DIEA: diisopropiletilamina

HOAT: 7-aza-1-hidroxibenzotriazol

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

Ejemplos

1. Síntesis de péptidos

5 Acoplamiento del primer residuo de aminoácido protegido

Se cargaron 0,5 g de resina de cloruro de 2-clorotritilo (Barlos y otros Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) (0,83 mmol/g, 0,415 mmol) en un matraz seco. La resina se suspendió en CH_2Cl_2 (2,5 ml) y se dejó hinchar a temperatura ambiente con agitación constante. La resina se trató con 0,415 mmol (1 eq.) del primer residuo aminoácido adecuadamente protegido (véase a continuación) y 284 μl (4 eq.) de diisopropiletilamina (DIEA) en CH_2Cl_2 (2,5 ml), la mezcla se agitó a 25°C durante 15 minutos, se vertió sobre la resina prehinchada y se agitó a 25°C durante 18 horas. El color de la resina cambió a morado y la solución se mantuvo amarillenta. La resina se lavó extensamente ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DEA}$: 17/2/1; CH_2Cl_2 , DMF; CH_2Cl_2 ; Et_2O , 3 veces cada uno) y se secó al vacío durante 6 horas.

La carga fue típicamente 0,6-0,7 mmol/g.

Se prepararon las siguientes resinas precargadas: resina Fmoc-GlyO-clorotritilo; resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo; resina Fmoc-Lys(Boc)-clorotritilo.

1.1. Procedimiento 1

20 La síntesis se llevó a cabo utilizando un sintetizador Syro-péptido (Multisynthetech) utilizando de 24 a 96 recipientes de reacción. En cada recipiente se colocó 60 mg (peso de la resina antes de la carga) de la resina anterior. Los siguientes ciclos de reacción se programaron y llevaron a cabo:

Etapas	Reactivo	Tiempo
1	CH_2Cl_2 , lavar e hinchar (manual)	3 x 1 min.
2	DMF, lavar y hinchar	1 x 5 min
3	40% piperidina/DMF	1 x 5 min.
4	DMF, lavar	5 x 2 min.
5	5 equiv. aminoácido Fmoc /DMF + 5 eq. HBTU + 5 eq. HOBt + 5 eq. DIEA	1 x 120 min.
6	DMF, lavar	4 x 2 min.
7	CH_2Cl_2 , lavar (al final de la síntesis)	3 x 2 min.

25 Las etapas 3-6 se repiten para añadir cada aminoácido.

Escisión del fragmento peptídico completamente protegido

30 Después de la terminación de la síntesis, la resina se suspendió en 1 ml (0,39 mmol) de 1% de TFA en CH_2Cl_2 (v/v) durante 3 minutos, se filtró y el filtrado se neutralizó con 1 ml (1,17 mmol, 3 eq.) de DIEA al 20% en CH_2Cl_2 (v/v). Este procedimiento se repitió dos veces para asegurar la finalización de la escisión. El filtrado se evaporó a sequedad y el producto se desprotegió totalmente para ser analizado por HPLC de fase inversa (columna de C_{18}) para controlar la eficiencia de la síntesis del péptido lineal.

35 *Ciclación del péptido lineal*

40 Se disolvieron 100 mg del péptido lineal completamente protegido en DMF (9 ml, conc. 10 mg/ml). A continuación, se añadieron 41,8 mg (0,110 mmol, 3 eq.) de HATU, 14,9 mg (0,110 mmol, 3 eq.) de HOAt y 1 ml (0,584 mmol) de DIEA al 10% en DMF (v/v) y la mezcla se sometió a agitación en vórtice a 20°C durante 16 horas y posteriormente se concentró en alto vacío. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (90/10: v/v). La fase de CH_2Cl_2 se evaporó para producir el péptido cíclico completamente protegido.

Desprotección y purificación del péptido cíclico:

45 El péptido cíclico obtenido se disolvió en 1 ml de la mezcla de escisión que contiene 95% de ácido trifluoroacético (TFA), 2,5% de agua y 2,5% de triisopropilsilano (TIS). La mezcla se dejó reposar a 20°C durante 2,5 horas y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en una solución de $\text{H}_2\text{O}/\text{ácido acético}$ (75/25: v/v) y la mezcla se extrajo con diisopropil éter.

50 La fase acuosa se secó al vacío y, a continuación, el producto se purificó por HPLC preparativa de fase reversa. Después de la liofilización se obtuvieron productos como un polvo blanco y se analizaron mediante EM-ESI. Los datos analíticos que comprenden tiempos de retención de HPLC y los de EM-ESI se muestran en las tablas 1-7. Los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) se determinaron utilizando una columna Vydac 218TP104 (longitud 25 cm) con *gradiente A*: (10% CH_3CN + 0,1% de TFA y 90% H_2O + 0,1% de TFA a 98% de CH_3CN + 0,1%

de TFA y 2% H₂O + 0,1% de TFA en 20 minutos) y con *gradiente B*: (10% CH₃CN + 0,1% de TFA y 90% H₂O + 0,1% de TFA a 98% de CH₃CN + 0,1% de TFA y 2% H₂O + 0,1% de TFA en 21 minutos).

Ejemplos ej. 1-7 (n = 8) Se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P4 que se acopló a la resina. Las resinas de partida fueron resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo y resina Fmoc-Lys(Boc)O-clorotritilo, que se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P5-P6-P7-P8-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 8-31 (n = 9) Se muestran en la *tabla 2*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P5 que se acopló a la resina. Las resina de partida fue resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, que se preparó tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 32-58 (n = 10) se muestran en la *tabla 3*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P5 que se acopló a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, que se preparó tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8- P9-P10-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 59-70 (n = 11) se muestran en la *tabla 4*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P5 que se acopló a la resina. La resina de partida fue resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, que se preparó tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8- P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 71-84 (n = 14) se muestran en la *tabla 5*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P7 que se acopló a la resina. La resina de partida fue la resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, que se preparó tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 85-95 (n = 16) se muestran en la *tabla 6*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P8 que se acopló a la resina. Las resinas de partida fueron resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo y resina Fmoc-Lys(Boc)O-clorotritilo, que se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 96-246, ej. 276 (n = 12) se muestran en la *tabla 7*. Los péptidos (excepto ej. 177 y ej. 181) se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P6 que fue injertado a la resina. Las resinas de partida fueron resinas Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo y resina Fmoc-Lys(Boc)O-clorotritilo, que se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 177 a ej. 181 (n = 12) se muestran en la *tabla 7*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P7 que se acopló a la resina. La resina de partida fue Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, que se preparó tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC (minutos) se determinaron utilizando el *gradiente A*.

Ejemplos ej. 247-276 (n = 12) se muestran en la *tabla 7*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P6 que se injertó a la resina. Las resinas de partida fueron resinas Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo y Fmoc-Lys(Boc)O-clorotritilo, que se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P7-P8-P9-P10-

P11-P12-^DPro-BB-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, se escindieron, se ciclaron, se desprotegieron y se purificaron tal como se ha indicado.

BB: Gly (ej. 247); Arg(Pmc) (ej. 248); Y(Bzl) (ej. 249); Phe (ej. 250); Trp (ej. 251); Leu (ej. 252); Ile (ej. 253); Cha (ej. 254); 2-Nal (Ej. 255); 219a (Ej. 256); 219b (Ej. 257); 219c (Ej. 258); 219d (Ej. 259); 219e (Ej. 260); 219f (Ej. 261); 219g (Ej. 262); 219h (Ej. 263); 219i (Ej. 264); 219k (Ej. 265); 219l (Ej. 266); 219m (Ej. 267); 219n (Ej. 268); 219o (Ej. 269); 219p (Ej. 270); 219q (Ej. 271); 219r (Ej. 272); 219s (Ej. 273); 219t (Ej. 274); 219u (ej. 275). Los bloques de construcción 219a-u se describen a continuación.

Ejemplos ej. 277-298 (n = 12) se muestran en la *tabla 7*. Los péptidos se sintetizaron comenzando por el aminoácido en la posición P6 que se injertó en a la resina. Las resinas de partida fueron resina Fmoc-Arg(Pbf)O-clorotritilo, resina Fmoc-Tyr(Bzl)O-clorotritilo y resina Fmoc-^DTyr(Bzl)O-clorotritilo que se prepararon tal como se ha descrito anteriormente. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina se escindieron, se ciclaron, se desprotegieron y se purificaron tal como se ha indicado. Los tiempos de retención de HPLC analíticos (RT, minutos) se determinaron utilizando una columna VYDAC 218TP104 (longitud 25 cm) con gradiente de B (10% de CH₃CN + 0,1% de TFA y 90% H₂O + 0,1% de TFA a 98% de CH₃CN + 0,1% de TFA y 2% H₂O + 0,1% de TFA en 21 minutos). Los tiempos de retención (minutos) fueron los siguientes: ej. 277 (11,43); ej. 278 (11,64); ej. 279 (10,57); ej. 280 (10,04); ej. 281 (10,63); ej. 282 (9,21).

Los tiempos de retención (minutos) para los ejemplos 283-298 se determinaron con el *gradiente C*: columna VYDAC C₁₈ (longitud 15 cm); (8% CH₃CN + 0,1% de TFA y 92% H₂O + 0,1% de TFA a 62,8% CH₃CN + 0,1% de TFA y 37,2% de H₂O + 0,1% de TFA en 8 minutos a 100% CH₃CN + 0,1% de TFA en 9 minutos).

ej. 283 (5,37; 5,57)*; ej. 284 (5,17); ej. 285 (5,0); ej. 286 (4,15; 4,37)*; ej. 287 (4,47; 4,72)*; ej. 288 (3,45; 3,72)*; ej. 289 (3,65; 3,82)*; ej. 290 (4,27); ej. 291 (4,10); ej. 292 (3,83; 4,13)*; ej. 294 (4,38; 4,67)*; ej. 295 (4,10; 4,32)*; ej. 296 (4,12); ej. 297 (4,47); ej. 298 (5,03).

*picos dobles que muestran análisis correctos tanto de EM y de aminoácidos quirales. A 60° se observa sólo un pico.

Tabla 1: Ejemplos ej.1-7 (n = 8)

a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	SEQ.ID	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Patrón	RT(')	% ^{a)}	EM
1.	ID. SEC. NO:1	Tyr	Val	Arg	Arg	Arg	Phe	Leu	Val	^D Pro ^L Pro	18,6	76	1284,6
2.	ID. SEC. NO:2	Tyr	Val	Arg	Lys	Gly	Phe	Leu	Val	^D Pro ^L Pro	18,8	86	1157,4
3.	ID. SEC. NO:3	Trp	Val	Arg	Lys	Gly	Phe	Leu	Trp	^D Pro ^L Pro	22,0	70	1263,8
4.	ID. SEC. NO:4	Tyr	Val	Arg	Arg	Arg	Trp	Leu	Val	^D Pro ^L Pro	19,1	35	1323,6
5.	ID. SEC. NO:5	Tyr	Val	Tyr	Arg	Arg	Phe	Leu	Val	^D Pro ^L Pro	20,7	81	1287,6
6.	ID. SEC. NO:6	Lys	Val	Tyr	Arg	Arg	Phe	Leu	Val	^D Pro ^L Pro	16,7	75	1256,6
7.	ID. SEC. NO:7	Lys	Val	Tyr	Lys	Gly	Phe	Leu	Trp	^D Pro ^L Pro	19,5	64	1216,5

Tabla 2: Ejemplos ej. 8-29 (n =9)

a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	SEQ.ID	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	Patrón	RT(')	% ^{a)}	EM
8.	ID. SEC. NO:8	Arg	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,5	35	1495,9
9.	ID. SEC. NO:9	Arg	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	8,8	46	1527,9
10.	ID. SEC. NO:10	Arg	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,0	26	1529,9
11.	ID. SEC. NO:11	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	8,0	90	1577,9
12.	ID. SEC. NO:12	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,2	52	1502,9
13.	ID. SEC. NO:13	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	8,4	30	1550,9
14.	ID. SEC. NO:14	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,1	51	1468,9
15.	ID. SEC. NO:15	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	D ^o Pro ^o Pro	8,8	55	1500,9
16.	ID. SEC. NO:16	Leu	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	9,7	38	1459,9
17.	ID. SEC. NO:17	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	11,8	67	1507,9
18.	ID. SEC. NO:18	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	D ^o Pro ^o Pro	10,3	57	1459,9
19.	ID. SEC. NO:19	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	D ^o Pro ^o Pro	11,7	66	1507,9
20.	ID. SEC. NO:20	Phe	Leu	Leu	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	9,9	67	1459,9
21.	ID. SEC. NO:21	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	11,9	57	1507,9
22.	ID. SEC. NO:22	Arg	Leu	Leu	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Phe	D ^o Pro ^o Pro	10,1	68	1459,9
23.	ID. SEC. NO:23	Arg	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Tyr	D ^o Pro ^o Pro	11,5	63	1507,9
24.	ID. SEC. NO:24	Arg	Phe	Leu	Arg	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	8,5	33	1502,9
25.	ID. SEC. NO:25	Arg	Phe	Leu	Arg	Arg	Phe	Phe	Leu	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,3	30	1502,9
26.	ID. SEC. NO:26	Arg	Tyr	Leu	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Arg	D ^o Pro ^o Pro	12,6	65	1550,9
27.	ID. SEC. NO:27	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,1	29	1491,8
28.	ID. SEC. NO:28	Leu	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ^o Pro ^o Pro	12,1	35	1443,8
29.	ID. SEC. NO:29	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ^o Pro ^o Pro	10,3	33	1491,8
30.	ID. SEC. NO:30	Arg	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	D ^o Pro ^o Pro	12,1	35	1459,9
31.	ID. SEC. NO:31	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	D ^o Pro ^o Pro	10,3	33	1507,8

Tabla 3: Ejemplos ej.32-58 (n = 8)

a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	Sequ.ID	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	Patrón	RT(°)	% ^{a)}	EM
32.	ID. SEC. NO:32	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,2	37	1643,0
33.	ID. SEC. NO:33	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	8,3	41	1691,0
34.	ID. SEC. NO:34	Arg	Phe	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,1	45	1643,0
35.	ID. SEC. NO:35	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	8,87	70	1691,0
36.	ID. SEC. NO:36	Arg	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	56	1643,0
37.	ID. SEC. NO:37	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,6	35	1648,0
38.	ID. SEC. NO:38	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,1	50	1600,0
39.	ID. SEC. NO:39	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,81	41	1648,0
40.	ID. SEC. NO:40	Leu	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,8	58	1600,0
41.	ID. SEC. NO:41	Arg	Leu	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,6	54	1600,0
42.	ID. SEC. NO:42	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,9	51	1648,0
43.	ID. SEC. NO:43	Arg	Phe	Phe	Phe	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,3	49	1600,0
44.	ID. SEC. NO:44	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,9	63	1648,0
45.	ID. SEC. NO:45	Arg	Leu	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Phe	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	78	1543,9
46.	ID. SEC. NO:46	Arg	Leu	Leu	Tyr	Arg	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,1	45	1591,9
47.	ID. SEC. NO:47	Arg	Phe	Phe	Phe	Arg	Gly	Arg	Leu	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	43	1543,9
48.	ID. SEC. NO:48	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Gly	Arg	Leu	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	8,8	48	1591,9
49.	ID. SEC. NO:49	Leu	Phe	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	12,4	65	1500,9
50.	ID. SEC. NO:50	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Gly	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,3	58	1548,9
51.	ID. SEC. NO:51	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Leu	Phe	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	12,3	42	1500,9
52.	ID. SEC. NO:52	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Gly	Arg	Leu	Tyr	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	20	1548,9
53.	ID. SEC. NO:53	Leu	Arg	Phe	Phe	Arg	Leu	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,9	51	1600,0
54.	ID. SEC. NO:54	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Leu	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,9	50	1648,0
55.	ID. SEC. NO:55	Leu	Leu	Phe	Phe	Arg	Gly	Arg	Leu	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	12,5	50	1500,9
56.	ID. SEC. NO:56	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Gly	Arg	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,1	38	1548,9
57.	ID. SEC. NO:57	Arg	Phe	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Phe	Arg	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,3	57	1543,9
58.	ID. SEC. NO:58	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Gly	Arg	Tyr	Arg	Leu	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,8	56	1591,9

Tabla 4: **Ejemplos ej. 59-70** (n = 11)
 a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	SEQ.ID	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Patrón	RT(')	%	EM
59.	ID. SEC. NO:59	Arg	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Arg	Leu	⁰ Pro ¹ Pro	11,1	75	1756,2
60.	ID. SEC. NO:60	Arg	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Arg	Leu	⁰ Pro ¹ Pro	9,5	28	1804,2
61.	ID. SEC. NO:61	Leu	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Arg	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	10,8	65	1756,2
62.	ID. SEC. NO:62	Arg	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	Phe	⁰ Pro ¹ Pro	11,3	57	1756,2
63.	ID. SEC. NO:63	Phe	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Phe	Arg	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	11,1	76	1756,2
64.	ID. SEC. NO:64	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Leu	Tyr	Arg	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	9,5	70	1804,2
65.	ID. SEC. NO:65	Arg	Arg	Phe	Leu	Arg	Gly	Arg	Phe	Phe	Leu	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	9,8	36	1700,1
66.	ID. SEC. NO:66	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	9,9	47	1811,2
67.	ID. SEC. NO:67	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	⁰ Pro ¹ Pro	9,9	47	1811,2
68.	ID. SEC. NO:68	Arg	Arg	Phe	Phe	Arg	Arg	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	⁰ Pro ¹ Pro	12,4	46	1747,2
69.	ID. SEC. NO:69	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Leu	⁰ Pro ¹ Pro	9,9	51	1811,2
70.	ID. SEC. NO:70	Arg	Leu	Phe	Phe	Arg	Gly	Arg	Phe	Phe	Arg	Leu	⁰ Pro ¹ Pro	10,5	26	1691,1

Tabla 5: Ejemplos ex. 71-84 (n=14)

a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas> 90%.																			
Ejemplo	SEQ.ID	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	Patrón	RT(')	%	EM
71.	ID. SEC. NO:71	Arg	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,4	48	2236,7
72.	ID. SEC. NO:72	Arg	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,4	29	2236,7
73.	ID. SEC. NO:73	Arg	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,4	50	2236,7
74.	ID. SEC. NO:74	Arg	Phe	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Leu	Phe	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,9	78	2206,7
75.	ID. SEC. NO:75	Arg;	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,1	51	2286,7
76.	ID. SEC. NO:76	Arg	Phe	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	79	2172,7
77.	ID. SEC. NO:77	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,1	53	2236,7
78.	ID. SEC. NO:78	Arg	Arg	Leu	Leu	Phe	Arg	Arg	Arg	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,0	42	2172,7
79.	ID. SEC. NO:79	Arg	Arg	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,4	91	2236,7
80.	ID. SEC. NO:80	Arg	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,3	72	2286,7
81.	ID. SEC. NO:81	Arg	Arg	Leu	Leu	Tyr	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,5	65	2236,7
82.	ID. SEC. NO:82	Arg	Arg	Leu	Phe	Leu	Arg	Arg	Arg	Phe	Phe	Leu	Phe	Phe	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,1	34	2206,7
83.	ID. SEC. NO:83	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,3	89	2286,7
84.	ID. SEC. NO:84	Arg	Arg	Leu	Tyr	Leu	Arg	Arg	Arg	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Tyr	Arg	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,3	47	2236,7

Tabla 6: Ejemplos ej. 85-95 (n=16)

a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	ID SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Patrón	RT(')	%	EM
85.	ID. SEC. NO:85	Lys	Arg	Leu	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Arg	Trp	Leu	Val	Lys	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,7	70	2346,0
86.	ID. SEC. NO:86	Lys	Arg	Leu	Lys	Tyr	Val	Arg	Arg	Gly	Trp	Leu	Val	Lys	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,9	38	2246,8
87.	ID. SEC. NO:87	Lys	Arg	Leu	Lys	Tyr	Trp	Arg	Arg	Arg	Trp	Tyr	Val	Lys	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,6	34	2483,1
88.	ID. SEC. NO:88	Lys	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Trp	Arg	Arg	Arg	Trp	Tyr	Val	Phe	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	14,3	35	2537,1
89.	ID. SEC. NO:89	Lys	Arg	Leu	Lys	Tyr	Trp	Arg	Arg	Gly	Trp	Tyr	Val	Lys	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,7	27	2383,9
90.	ID. SEC. NO:90	Lys	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Trp	Arg	Arg	Gly	Trp	Tyr	Val	Phe	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	14,6	39	2437,9
91.	ID. SEC. NO:91	Lys	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Trp	Arg	Arg	Arg	Trp	Lys	Val	Phe	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,9	22	2402,1
92.	ID. SEC. NO:92	Lys	Arg	Leu	Lys	Tyr	Trp	Arg	Arg	Gly	Trp	Lys	Val	Lys	Val	Leu	Arg	D ^o Pro ^L Pro	13,4	26	2348,9
93.	ID. SEC. NO:93	Tyr	Lys	Leu	Arg	Leu	Lys	Tyr	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	Lys	Phe	D ^o Pro ^L Pro	12,5	34	2402,1
94.	ID. SEC. NO:94	Tyr	Lys	Leu	Gln	Leu	Lys	Trp	Arg	Arg	Phe	Lys	Tyr	Gln	Val	Lys	Phe	D ^o Pro ^L Pro	12,1	21	2348,9
95.	ID. SEC. NO:95	Tyr	Lys	Leu	Gln	Leu	Gln	Lys	Lys	Gly	Trp	Gln	Tyr	Gln	Val	Lys	Phe	D ^o Pro ^L Pro	11,1	84	2383,9

Tabla 7: Ejemplos ex. 96-128 (n=12):
a) % de pureza de producto crudo. Todos los compuestos se purificaron por HPLC de cromatografía preparativa tal como se ha indicado. Purezas > 90%.

Ejemplo	ID. SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Patrón	RT(')	%	EM
96.	ID. SEC. NO:96	Leu	Arg	Leu	Val	Tyr	Lys	Gly	Phe	Leu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,6	92	1703,1
97.	ID. SEC. NO:97	Leu	Arg	Phe	Val	Tyr	Lys	Gly	Phe	Leu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,6	95	1737,1
98.	ID. SEC. NO:98	Leu	Arg	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly	Phe	Leu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	20,0	93	1691,1
99.	ID. SEC. NO:99	Leu	Arg	Lys	Val	Arg	Lys	Gly	Arg	Leu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	15,7	99	1720,2
100.	ID. SEC. NO:100	Leu	Arg	Lys	Trp	Tyr	Lys	Gly	Phe	Trp	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	17,6	60	1878,3
101.	ID. SEC. NO:101	Leu	Arg	Lys	Val	Tyr	Arg	Gly	Phe	Leu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	17,8	61	1845,3
102.	ID. SEC. NO:102	Leu	Lys	Lys	Val	Tyr	Arg	Arg	Phe	Leu	Lys	Lys	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	15,9	59	1754,3
103.	ID. SEC. NO:103	Leu	Arg	Leu	Lys	Tyr	Arg	Arg	Phe	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	20,5	36	1874,3
104.	ID. SEC. NO:104	Leu	Arg	Leu	Glu	Tyr	Arg	Arg	Phe	Glu	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,5	99	1876,2
105.	ID. SEC. NO:105	Leu	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,5	58	1874,2
106.	ID. SEC. NO:106	Leu	Arg	Leu	Lys	Tyr	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	18,1	51	1879,7
107.	ID. SEC. NO:107	Leu	Arg	Leu	Lys	Trp	Arg	Arg	Lys	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	20,2	28	1879,7
108.	ID. SEC. NO:108	Leu	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Arg	Phe	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	20,9	40	1948,7
109.	ID. SEC. NO:109	Lys	Val	Arg	Phe	Arg	Arg	Arg	Lys	Leu	Lys	Leu	Arg	D ⁺ Pro ⁺ Pro	15,7	75	1833,7
110.	ID. SEC. NO:110	Leu	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Trp	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,9	30	1913,3
111.	ID. SEC. NO:111	Leu	Arg	Leu	Gln	Trp	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	22,6	75	1897,3
112.	ID. SEC. NO:112	Leu	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Trp	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	18,9	49	1878,3
113.	ID. SEC. NO:113	Leu	Arg	Leu	Gln	Trp	Arg	Arg	Lys	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,2	75	1878,3
114.	ID. SEC. NO:114	Phe	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	22,3	50	1908,3
115.	ID. SEC. NO:115	Leu	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Phe	D ⁺ Pro ⁺ Pro	22,4	99	1908,3
116.	ID. SEC. NO:116	Phe	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Phe	D ⁺ Pro ⁺ Pro	22,9	99	1956,3
117.	ID. SEC. NO:117	Leu	Arg	Leu	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Trp	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	22,7	15	1897,3
118.	ID. SEC. NO:118	Leu	Arg	Trp	Gln	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	21,9	21	1947,3
119.	ID. SEC. NO:119	Gln	Val	Val	Phe	Arg	Arg	Arg	Lys	Leu	Gln	Leu	Arg	D ⁺ Pro ⁺ Pro	17,2	46	1831,3
120.	ID. SEC. NO:120	Phe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,5	52	1912,4
121.	ID. SEC. NO:121	Cha	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,6	36	1918,4
122.	ID. SEC. NO:122	hPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,6	95	1926,4
123.	ID. SEC. NO:123	2Nal	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,6	69	1962,4
124.	ID. SEC. NO:124	1Nal	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,8	47	1962,4
125.	ID. SEC. NO:125	Nle	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	63	1878,4
126.	ID. SEC. NO:126	Leu	Arg	Phe	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,6	44	1912,4
127.	ID. SEC. NO:127	Leu	Arg	Cha	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,8	41	1918,4
128.	ID. SEC. NO:128	Leu	Arg	Y(bzl)	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,5	23	2018,5
129.	ID. SEC. NO:129	Leu	Arg	Trp	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,5	41	1951,4
130.	ID. SEC. NO:130	Leu	Arg	hPhe	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,6	32	1926,4
131.	ID. SEC. NO:131	Leu	Arg	2Nal	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,0	42	1962,4
132.	ID. SEC. NO:132	Leu	Arg	1Nal	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,9	43	1962,4
133.	ID. SEC. NO:133	Leu	Arg	Val	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,0	47	1864,3
134.	ID. SEC. NO:134	Leu	Arg	Ile	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	34	1878,4
135.	ID. SEC. NO:135	Leu	Arg	Nle	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	90	1878,4
136.	ID. SEC. NO:136	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,9	48	1855,3
137.	ID. SEC. NO:137	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Y(Bzl)	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,0	33	1945,4

Ejemplo	ID. SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Patrón	RT(')	%	EM
138.	ID. SEC. NO:138	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	hPhe	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,3	52	1853,3
139.	ID. SEC. NO:139	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	2Nal	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,5	53	1889,4
140.	ID. SEC. NO:140	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	1Nal	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,5	34	1889,4
141.	ID. SEC. NO:141	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Val	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,9	49	1889,4
142.	ID. SEC. NO:142	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Ile	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,0	32	1791,3
143.	ID. SEC. NO:143	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Leu	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,1	46	1805,3
144.	ID. SEC. NO:144	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Nle	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,1	43	1805,3
145.	ID. SEC. NO:145	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	His	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	9,8	56	1829,3
146.	ID. SEC. NO:146	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Phe	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,9	45	1862,3
147.	ID. SEC. NO:147	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Y(Bzl)	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,4	15	1968,5
148.	ID. SEC. NO:148	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Trp	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,8	56	1901,4
149.	ID. SEC. NO:149	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	hPhe	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,3	32	1876,4
150.	ID. SEC. NO:150	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	1Nal	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,6	24	1912,4
151.	ID. SEC. NO:151	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Val	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	48	1814,3
152.	ID. SEC. NO:152	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Ile	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,9	40	1828,3
153.	ID. SEC. NO:153	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Leu	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,7	18	1828,3
154.	ID. SEC. NO:154	Leu	Arg	Leu	Lys,	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Nle	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,2	40	1828,3
155.	ID. SEC. NO:155	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Phe	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	35	1926,4
156.	ID. SEC. NO:156	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Cha	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,2	60	1932,5
157.	ID. SEC. NO:157	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Y(Bzl)	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,7	37	2032,5
158.	ID. SEC. NO:158	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Trp	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	69	1965,4
159.	ID. SEC. NO:159	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	hPhe	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,8	95	1940,4
160.	ID. SEC. NO:160	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	2Nal	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,2	30	1976,5
161.	ID. SEC. NO:161	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	1Nal	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,3	89	1976,5
162.	ID. SEC. NO:162	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Ile	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,5	56	1892,4
163.	ID. SEC. NO:163	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Nle	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,5	91	1892,4
164.	ID. SEC. NO:164	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	His	D ⁰ Pro ¹ Pro	8,6	88	1916,4
165.	ID. SEC. NO:165	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	55	1908,4
166.	ID. SEC. NO:166	Leu	Leu	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,6	88	1835,3
167.	ID. SEC. NO:167	Leu	Thr	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	94	1823,3
168.	ID. SEC. NO:168	Leu	Gln	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	55	1850,3
169.	ID. SEC. NO:169	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,9	62	1863,3
170.	ID. SEC. NO:170	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,3	45	1906,4
171.	ID. SEC. NO:171	Leu	Arg	Leu	Thr	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	94	1851,3
172.	ID. SEC. NO:172	Leu	Arg	Leu	Gln	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,3	76	1878,3
173.	ID. SEC. NO:173	Leu	Arg	Leu	Lys	Leu	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,9	43	1863,3
174.	ID. SEC. NO:174	Leu	Arg	Leu	Lys	His	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,5	53	1887,3
175.	ID. SEC. NO:175	Leu	Arg	Leu	Lys	Arg	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	37	1906,4
176.	ID. SEC. NO:176	Leu	Arg	Leu	Lys	Thr	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	11,4	45	1851,3
177.	ID. SEC. NO:177	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Leu	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,8	58	1835,3
178.	ID. SEC. NO:178	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	His	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,2	46	1859,3
179.	ID. SEC. NO:179	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Lys	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,3	53	1850,3
180.	ID. SEC. NO:180	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Thr	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	82	1823,3
181.	ID. SEC. NO:181	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Gln	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁰ Pro ¹ Pro	10,4	36	1850,3

Ejemplo	ID. SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Patrón	RT(')	%	EM
182.	ID. SEC. NO:182	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Trp	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,8	70	1908,4
183.	ID. SEC. NO:183	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	His	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	74	1859,3
184.	ID. SEC. NO:184	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Lys	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	50	1850,3
185.	ID. SEC. NO:185	Bip	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,4	39	1988,5
186.	ID. SEC. NO:186	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,1	53	1946,8
187.	ID. SEC. NO:187	AmPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	8,6	83	1927,4
188.	ID. SEC. NO:188	S(Bzl)	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,4	66	1942,4
189.	ID. SEC. NO:189	T(Bzl)	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,8	51	1956,4
190.	ID. SEC. NO:190	Orn	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	8,4	84	1879,3
191.	ID. SEC. NO:191	Leu	Arg	Bip	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,3	39	1988,5
192.	ID. SEC. NO:192	Leu	Arg	4CIPhe	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,9	50	1946,8
193.	ID. SEC. NO:193	Leu	Arg	AmPhe	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,2	82	1927,4
194.	ID. SEC. NO:194	Leu	Arg	S(Bzl)	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,7	80	1942,4
195.	ID. SEC. NO:195	Leu	Arg	T(Bzl)	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,7	37	1956,4
196.	ID. SEC. NO:196	Leu	Arg	Orn	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,2	48	1879,3
197.	ID. SEC. NO:197	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,8	57	1915,4
198.	ID. SEC. NO:198	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	4CIPhe	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,4	49	1873,8
199.	ID. SEC. NO:199	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	AmPhe	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,8	43	1854,3
200.	ID. SEC. NO:200	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	S(Bzl)	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	48	1869,3
201.	ID. SEC. NO:201	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	T(Bzl)	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	87	1883,4
202.	ID. SEC. NO:202	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Orn	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,7	31	1806,3
203.	ID. SEC. NO:203	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Bip	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,6	46	1938,5
204.	ID. SEC. NO:204	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	4CIPhe	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,21	48	1896,8
205.	ID. SEC. NO:205	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	S(Bzl)	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,5	32	1892,4
206.	ID. SEC. NO:206	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	T(Bzl)	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,5	36	1906,4
207.	ID. SEC. NO:207	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Orn	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	9,4	49	1829,3
208.	ID. SEC. NO:208	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Bip	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,7	37	2002,5
209.	ID. SEC. NO:209	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	4CIPhe	D ⁺ Pro ⁺ Pro	11,0	32	1960,8
210.	ID. SEC. NO:210	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	AmPhe	D ⁺ Pro ⁺ Pro	8,6	88	1941,4
211.	ID. SEC. NO:211	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	T(Bzl)	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,9	51	1970,5
212.	ID. SEC. NO:212	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Orn	D ⁺ Pro ⁺ Pro	8,3	75	1893,4
213.	ID. SEC. NO:213	Leu	Orn	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	63	1836,3
214.	ID. SEC. NO:214	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,4	44	1864,3
215.	ID. SEC. NO:215	Leu	Arg	Leu	Orn	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	44	1864,3
216.	ID. SEC. NO:216	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	44	1836,3
217.	ID. SEC. NO:217	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Orn	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	44	1836,3
218.	ID. SEC. NO:218	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Orn	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	40	1864,3
219.	ID. SEC. NO:219	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,2	92	1836,3
220.	ID. SEC. NO:220	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Gln	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,4	92	1850,3
221.	ID. SEC. NO:221	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Tyr	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,5	88	1913,4
222.	ID. SEC. NO:222	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	His	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,4	49	1887,3
223.	ID. SEC. NO:223	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Arg	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,3	53	1906,4
224.	ID. SEC. NO:224	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Thr	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,5	84	1851,3
225.	ID. SEC. NO:225	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Gln	Tyr	Arg	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,5	52	1878,3
										Lys	Tyr	Tyr	Val	D ⁺ Pro ⁺ Pro	10,6	54	1885,3

Ejemplo	ID. SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Patrón	RT(')	%	EM
226.	ID. SEC. NO:226	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Trp	Val	DPro ¹ Pro	10,9	47	1908,4
227.	ID. SEC. NO:227	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	12,3	50	1975,5
228.	ID. SEC. NO:228	Leu	Arg	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	10,9	46	1943,4
229.	ID. SEC. NO:229	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	10,9	41	1943,4
230.	ID. SEC. NO:230	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,0	73	1945,4
231.	ID. SEC. NO:231	Leu	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,0	71	1973,5
232.	ID. SEC. NO:232	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,0	71	1973,5
233.	ID. SEC. NO:233	Leu	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	12,4	60	2033,6
234.	ID. SEC. NO:234	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	12,4	85	2033,6
235.	ID. SEC. NO:235	Leu	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Bip	Arg	Bip	DPro ¹ Pro	11,6	50	2185,7
236.	ID. SEC. NO:236	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	10,7	39	1983,9
237.	ID. SEC. NO:237	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	13,0	36	2043,9
238.	ID. SEC. NO:238	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Bip	DPro ¹ Pro	12,9	52	2108,0
239.	ID. SEC. NO:239	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Bip	Arg	Bip	DPro ¹ Pro	12,6	68	2168,1
240.	ID. SEC. NO:240	4CIPhe	Arg	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,7	46	2011,9
241.	ID. SEC. NO:241	4CIPhe	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,7	41	2011,9
242.	ID. SEC. NO:242	4CIPhe	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,8	48	2013,9
243.	ID. SEC. NO:243	4CIPhe	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,9	74	2041,9
244.	ID. SEC. NO:244	4CIPhe	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Tyr	Arg	Val	DPro ¹ Pro	11,9	74	2041,9
245.	ID. SEC. NO:245	4CIPhe	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Bip	Lys	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	13,2	66	2102,0
246.	ID. SEC. NO:246	4CIPhe	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Bip	Arg	Bip	Arg	Val	DPro ¹ Pro	13,2	49	2102,0
247.	ID. SEC. NO:247	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Gly	9,5	58	1838,3
248.	ID. SEC. NO:248	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Arg	9,3	57	1937,4
249.	ID. SEC. NO:249	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Tyr	9,9	29	1944,4
250.	ID. SEC. NO:250	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Phe	10,7	34	1928,4
251.	ID. SEC. NO:251	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Trp	10,7	25	1967,5
252.	ID. SEC. NO:252	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Leu	10,5	21	1894,4
253.	ID. SEC. NO:253	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Ile	10,4	42	1894,4
254.	ID. SEC. NO:254	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-Cha	11,2	36	1934,5
255.	ID. SEC. NO:255	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-2Nal	11,4	27	1978,5
256.	ID. SEC. NO:256	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-1			1990,5
257.	ID. SEC. NO:257	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-2			2018,3
258.	ID. SEC. NO:258	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-3			2086,4
259.	ID. SEC. NO:259	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-4			2086,4
260.	ID. SEC. NO:260	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-5			1978,3
261.	ID. SEC. NO:261	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-6			2023,3
262.	ID. SEC. NO:262	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-7			1934,3
263.	ID. SEC. NO:263	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-8			1948,2
264.	ID. SEC. NO:264	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-9			1962,2
265.	ID. SEC. NO:265	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-10			1976,3
266.	ID. SEC. NO:266	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-11			1962,2
267.	ID. SEC. NO:267	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-12			2002,3
268.	ID. SEC. NO:268	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-13			2016,3
269.	ID. SEC. NO:269	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	DPro-A8'-14			1976,3

Ejemplo	ID. SEC.	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	Patrón	RT(')	%	EM
270.	ID. SEC. NO:270	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-15			1996,2
271.	ID. SEC. NO:271	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-16			2011,4
272.	ID. SEC. NO:272	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-17			2049,3
273.	ID. SEC. NO:273	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-18			2063,4
274.	ID. SEC. NO:274	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-19			2072,3
275.	ID. SEC. NO:275	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro-A8'-20			2046,4
276.	ID. SEC. NO:276	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Gly	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro ^L Pro			1779,2
277.	ID. SEC. NO:278	Leu	Tyr	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Val	^D Pro ^L Pro			1892,3
278.	ID. SEC. NO:279	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Val	^D Pro ^L Pro			1915,4
279.	ID. SEC. NO:280	Arg	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Trp	Val	^D Pro ^L Pro			1981,4
280.	ID. SEC. NO:281	Arg	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Val	^D Pro ^L Pro			1958,4
281.	ID. SEC. NO:282	Leu	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Val	^D Pro ^L Pro			1995,5
282.	ID. SEC. NO:284	Arg	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2015,5
283.	ID. SEC. NO:285	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	Y(Bzl)	Arg	Trp	Lys	Tyr	Arg	Val	^D Pro ^L Pro			1975,5
284.	ID. SEC. NO:286	Leu	Arg	Leu	Lys	Lys	^D Y(Bzl)	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2082,6
285.	ID. SEC. NO:287	Bip	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			1960,4
286.	ID. SEC. NO:288	Thr	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2052,5
287.	ID. SEC. NO:289	Arg	Bip	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			1930,4
288.	ID. SEC. NO:290	Arg	Thr	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2003,4
289.	ID. SEC. NO:291	Arg	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2043,5
290.	ID. SEC. NO:292	Arg	Trp	Leu	Arg	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2015,4
291.	ID. SEC. NO:293	Arg	Trp	Leu	Gln	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			1987,5
292.	ID. SEC. NO:294	Lys	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2022,5
293.	ID. SEC. NO:295	Tyr	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2045,5
294.	ID. SEC. NO:296	Trp	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2082,4
295.	ID. SEC. NO:297	Val	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			1987,4
296.	ID. SEC. NO:298	Gln	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2012,5
297.	ID. SEC. NO:299	Cha	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			2112,6
298.	ID. SEC. NO:300	Y(bzl)	Trp	Leu	Lys	Lys	Arg	Arg	Trp	Lys	Tyr	Tyr	Arg	^D Pro ^L Pro			

1.2. Procedimiento 2

Los ejemplos ej. 256-275 se sintetizaron además utilizando el procedimiento 2.

La síntesis de péptidos se llevó a cabo por el procedimiento en fase sólida utilizando la química estándar de Fmoc en un sintetizador de péptidos ABI 433A.

Se acopló el primer aminoácido, Fmoc-Arg(Pbf)-OH (1,29 g, 1,2 equiv.) a la resina de cloruro de 2-clorotritilo (Barlos y otros Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) (2 g, 0,83 mmol/g) en presencia de DIEA (1,12 ml, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (20 ml), con agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la resina se lavó con 3 x CH₂Cl₂/MeOH/DIEA (17:2:1), 3 x CH₂Cl₂, 2 x DMF, 2 x CH₂Cl₂, 2 x MeOH. Finalmente, la resina se secó al vacío y el nivel de sustitución se midió por aumento de peso (~0,6 mmol/g)

La resina con el péptido lineal sintetizado, Fmoc-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-Arg(Pbf)-Val-^DPro-212-Leu-Arg(Pbf)-Leu-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Arg(Pbf)-resina, se dividió preferentemente en partes iguales y se colocó en diferentes recipientes de reacción para llevar a cabo la reacción de acilación en formato paralelo. Las reacciones de acoplamiento y desprotección en los pasos siguientes se controlaron mediante la prueba de Kaiser (Kaiser y otros, Anal. Biochemistry 1970, 43, 595).

Eliminación del grupo protector Alloc:

A la resina de péptido lineal (100 mg en cada recipiente de reacción) se añadió Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,5 equiv.) en atmósfera de argón seguido por CH₂Cl₂ seco (10 ml) y fenilsilano (17 µl, 30 equiv.). La mezcla de reacción se dejó durante 1 hora en la oscuridad, se filtró, y la resina se lavó dos veces con CH₂Cl₂, DMF, y CH₂Cl₂.

Acilación del grupo 4-amino-prolina

A la resina se le añadió el agente de acilación correspondiente (normalmente un ácido carboxílico (R⁶⁴COOH, 3 equiv.), HBTU (22,3 mg, 4 equiv.), HOBt (8 mg, 4 equiv.) y DIEA (125 µl, 6 equiv.) en DMF (2 ml) durante 1,5-2 horas a temperatura ambiente. La resina se filtró, se lavó con 2 x DMF, 3 x CH₂Cl₂, 2 x DMF.

Desprotección del grupo N^α-Fmoc:

La desprotección del grupo Fmoc se consiguió tratando la resina con piperidina al 20% en DMF durante 20 min. Posteriormente, la resina se filtró y se lavó tres veces con DMF y CH₂Cl₂, y dos veces con DMF, y CH₂Cl₂.

Escisión del péptido de la resina:

El péptido lineal con cadenas laterales protegidas se escindió de la resina utilizando AcOH:TFE:CH₂Cl₂ (2:2:6, v/v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó dos veces con una mezcla de AcOH: TFE: DCM y una vez con CH₂Cl₂. El filtrado se diluyó posteriormente con hexano (14 veces por vol.) y se concentró. La evaporación se repitió dos veces con hexano para eliminar las trazas de AcOH. El residuo se secó al vacío. De forma general, el rendimiento del péptido lineal protegido fue 40-50 mg, aproximadamente.

Ciclación del péptido lineal protegido

La ciclación se llevó a cabo en DMF a una concentración de 5 mg/ml utilizando HATU (13,12 mg, 3 equiv.), HOAT (4,7 mg, 3 equiv.), DIEA (153 µL, 6 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y la finalización de la reacción se controló por HPLC. Después de la evaporación del DMF, se añadió CH₃CN/H₂O (90/10, v/v) al residuo y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó una vez con agua y se evaporó a sequedad. Se secó al vacío.

Escisión de los grupos protectores de las cadenas laterales:

La desprotección final de los grupos protectores de las cadenas laterales se llevó a cabo por tratamiento del péptido con TFA: triisopropilsilano: H₂O (95: 2,5: 2,5, v/v/v) a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se evaporó el TFA y el residuo se trituró con éter frío.

Purificación:

Se analizaron los péptidos crudos obtenidos de este modo y se purificaron por HPLC en una columna preparativa Vydac C18 utilizando 5-60% CH₃CN/H₂O + 0,1% de TFA en 30 min como gradiente y un caudal de 10 ml/min. La pureza del péptido final se comprobó por HPLC analítica y por EM-ESI. Los datos analíticos se muestran en la tabla 7.

1.3. Procedimiento 3

El procedimiento 3 describe la síntesis de péptidos que tienen enlaces disulfuro de cadena β.

a) n=8: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P4, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P5-P6-P7-P8-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-resina, en los que en las posiciones P2 y P7 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

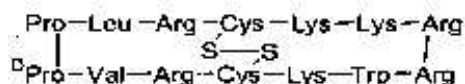
b) n = 9 : Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizan sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que en las posiciones P2 y P8 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

c) n = 10: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-P10-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que en las posiciones P3 y P8 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

d) n = 11 : Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, o P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4 o P5-P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que en las posiciones P2, P4, P8 y P10 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

e) n = 12 : Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P6, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, o P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina o P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, en los que en las posiciones P2, P4, P9 y P11 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

Ej. 299:



Seguendo el procedimiento 3, se sintetizó en la resina NH₂Arg(Pbf)-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Cys(Acm)-Arg(Pbf)-Leu-Pro-Pro-Va-Arg(Pbf)-Cys(Acm)-Lys(Boc)-Trp(Boc)-Arg(Pbf)- [Id. Sec. No.: 301], acoplado a la resina, el péptido lineal con las cadenas laterales protegidas se escindió y se cicló, seguido por la formación de enlaces disulfuro, la desprotección y cromatografía de HPLC preparativa, proporcionando el producto anterior [No. Id. Sec.: 302] como un polvo amorfo blanco. EM-ESI: 1806,2 ([M + H]⁺).

f) $n = 14$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P7, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, en los que en las posiciones P3, P5, P10 y P12 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

g) $n = 16$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, o P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-P8-resina, en los que en las posiciones P2, P4, P6, P11, P13 y P15 se incorporan Fmoc-Cys(Acm)OH o Fmoc-hCys(Acm)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan tal como se describe en el procedimiento 1. Los miméticos de horquilla β ciclados de cadenas laterales protegidas se disuelven en metanol (0,5 ml) a los que se añade gota a gota una solución de yodo en metanol (1 N, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evapora. El producto crudo se desprotege y se purifica posteriormente tal como se describe en el procedimiento 1.

1.4. Procedimiento 4

El procedimiento 4 describe la síntesis de péptidos que tienen enlaces amida de cadena β .

a) $n = 8$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P4, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P5-P6-P7-P8-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-resina, en los que se incorporan en la posición P2 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en la posición P7 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en la posición P2 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en la posición P7 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

b) $n = 9$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que se incorporan en la posición P2 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en la posición P8 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en la posición P2 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en la posición P8 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

c) $n = 10$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-P10-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que se incorporan en la posición P3 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en la posición P8 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en la posición P3 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en la posición P8 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

d) $n = 11$: Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P5, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, o P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, o P6-P7-P8-P9-P10-P11-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-resina, en los que se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en las posiciones P8 y/o P10 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en las posiciones P8 y/o P10 Fmoc-Asp(OAlil)OH o

Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

e) n = 12 : Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P6, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, o P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, o P7-P8-P9-P10-P11-P12-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-resina, en los que se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en las posiciones P9 y/o P11 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en las posiciones P9 y/o P11 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

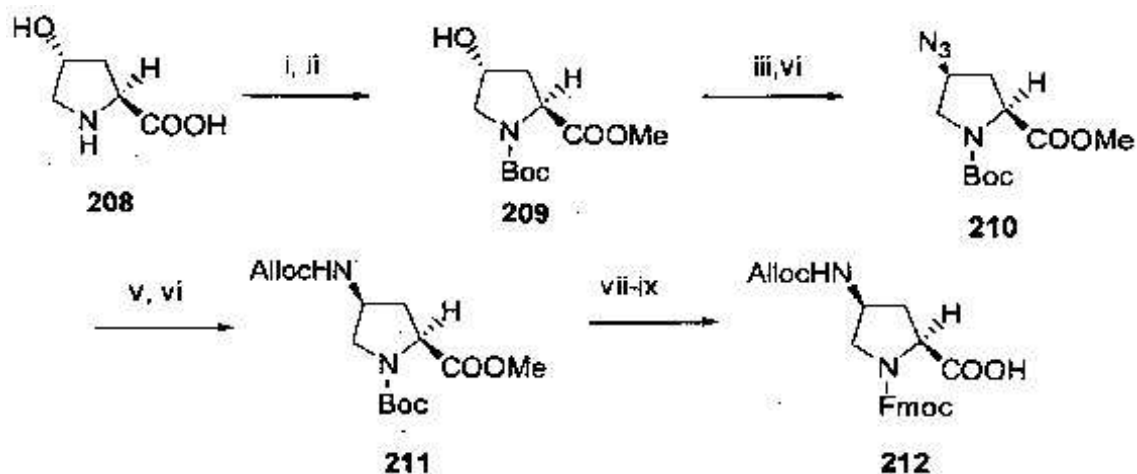
f) n = 14 : Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P7, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, en los que se incorporan en las posiciones P3 y/o P5 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en las posiciones P10 y/o P12 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en las posiciones P3 y/o P5 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en las posiciones P10 y/o P12 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

g) n = 16 : Los péptidos se sintetizan según al procedimiento 1 comenzando con el aminoácido en la posición P7, acoplado a la resina. Los péptidos lineales se sintetizaron sobre un soporte sólido de acuerdo con el Procedimiento 1 en la siguiente secuencia: P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina, o P8-P9-P10-P11-P12-P13-P14-P15-P16-^DPro-Pro-P1-P2-P3-P4-P5-P6-P7-resina; en los que se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 y/o P6 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH, y en las posiciones P11 y/o P13 y/o P15 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH. Alternativamente, se incorporan en las posiciones P2 y/o P4 y/o P6 Fmoc-Orn(Alloc)OH o Fmoc-Lys(Alloc)OH, y en las posiciones P11 y/o P13 y/o P15 Fmoc-Asp(OAlil)OH o Fmoc-Glu(OAlil)OH. Los péptidos lineales se escinden y se ciclan, y los grupos alilo se eliminan tal como se describe en el procedimiento 2. El enlace amida se lleva a cabo posteriormente tal como se describe para la ciclación de acuerdo con procedimientos 1 y 2, se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales y los productos se purifican tal como se describe en los procedimientos 1 y 2.

2. Síntesis de patrones

2.1. La síntesis de (2S, 4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]-1-[(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil]prolina (212) y (2S, 4R)-4-[(aliloxi) carbonilamino]-1-[(9H fluoren-9-il)metoxi-carbonil]prolina (217) se muestra en los Esquemas 3 y 4.

Esquema 3



- 5 i: SOCl_2 , MeOH; ii: BOC_2O , DMAP, Et_3N ; iii: $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N ; iv: NaN_3 , DMF; v: SnCl_2 , dioxano/ H_2O ; vi: $\text{ClCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, NaHCO_3 ac., dioxano; vii: LiOH , MeOH, H_2O ; viii: TFA, CH_2Cl_2 ; ix: Fmoc-OSu, DIEA

(2S,4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]-1-[(9H-fluoren-9-il) metoxycarbonilprolina (212)

- 10 i, ii: A una solución de (2S,4R)-4-hidroxiprolina (30 g, 0,18 mol) en metanol abs. (300 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo a 0°C (38 ml, 2,5 eq., 0,45 mol), la solución se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h bajo nitrógeno. A continuación, la solución se concentró mediante evaporación rotatoria y se precipitó el éster mediante la adición de éter dietílico. Después de la filtración el sólido blanco se lavó con éter dietílico, a continuación se secó a AV: hidrocloreto de éster metílico de (2S, 4R)-4-hidroxiprolina como un sólido blanco (29,9 g, 90%). CCF ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{agua}$ 70:28:2): RF 0,82. $[\alpha]_D^{20} = -24,5$ ($c = 1,01$, MeOH). IR (KBr): 3378a (amplio), 2950m, 2863d, 1745a, 1700a, 1590m, 1450a, 1415a, 1360a, 1215a, 1185a, 1080m, 700m. RMN de ^1H (300 MHz, MeOH- d_4): 4,66-4,55 (m, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,85 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C-O}$); 3,45(dd, $J = 12,2$, 3,8, 1H, H-C(5)); 3,37-3,25 (m, 1H, H-C(5)); 2,44-2,34 (m, 1H, H-C(3)), 2,27-2,12 (m, 1H, H-C(3)). RMN de ^{13}C (75 MHz, MeOH- d_4): 170,8 (s, COOMe); 70,8 (d, C(4)); 59,6 (d, C(2)); 55,2 (t, C(5)); 54,2 (q, Me); 38,7 (t, C(3)), EM-IE (NH_3): 146,1 ($[\text{M-Cl}]^+$). Se disolvieron 30 g (0,17 mmol) del intermedio anterior en CH_2Cl_2 (300 ml), se enfriaron a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (45 ml, 1,5 eq., 0,25 mol). A continuación, se añadió di-tert-butildicarbonato (54,0 g, 1,5 eq., 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y se añadió 4-N,N-dimetilaminopiridina (2,50 g, 0,1 eq., 17 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la solución se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se secó a alto vacío: éster metílico de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina (209) como un sólido blanco (39,6 g, 78%). CCF ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/9:1$): RF 0,55. $[\alpha]_D^{24} = -55,9$ ($c = 0,983$, CHCl_3). IR (KBr): 3615d, 3440d (ancha), 2980m, 2950m, 2880m, 1750a, 1705a, 1680a, 1480m, 1410a, 1370a, 1340m, 1200a, 1160a, 1130m, 1090m, 1055d, 960d, 915d, 895d, 855m, 715m. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,47-4,37 (m, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,73 (a, 3H, $\text{H}_3\text{C-O}$); 3,62 (dd, $J = 11,8$, 4,1, 1H, H-C(5)); 3,54-3,44 (m, 1H, H-C(5)); 2,32-2,25 (m, 1H, H-C(3)); 2,10-2,03 (m, 1H, H-C(3)); 1,46+1,41 (2a, 9H, tBu), ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 173,6 (a, COOMe); 154,3 + 153,9 (2a, COOtBu); 80,3 (a, C-tBu); 70,0+69,3 (2d, C(4)); 57,9+57,4 (2d, C(2)); 54,6 (t, C(5)); 51,9 (q, Me); 39,0+38,4 (2t, C(3)); 28,1+27,6 (2q, tBu), EM-IE: 246,2 ($[\text{M+H}]^+$); 190,1 ($[\text{M-tBu+H}]^+$); 146,1 ($[\text{M-BOC+H}]^+$).
- 15 iii, iv: Se disolvieron 39 g (0,16 mol) de 209 en CH_2Cl_2 (300 ml) seguido de la adición de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (46 g, 1,3 eq., 0,21 mol) y Et_3N (33 ml, 1,5 eq., 0,24 mol) a 0°C . A continuación, la solución se agitó durante toda la noche y se llevó gradualmente a la temperatura ambiente, se lavó con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se secó (Na_2SO_4). Los disolventes se evaporaron y el producto crudo se purificó por filtración sobre gel de sílice con hexano/AcOEt (2:1). El producto se cristalizó a partir de hexano/AcOEt: éster metílico de (2S,4S)-4-[(p-nitrobencil)sulfoniloxi]-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina en forma de cristales blancos (46,4 g, 65%). CCF (hexano/AcOEt/ 9:1): RF 0,55. $[\alpha]_D^{20} = -32,3$ ($c = 0,907$, CHCl_3). IR (KBr): 3110d, 3071d, 2971d, 1745a, 1696a, 1609a, 1532a, 1414a, 1365a, 1348m, 1289m, 1190m, 1173m, 1122d, 1097d, 1043d, 954d, 912d, 755d, 578d, RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 8,42-8,34 (m, 2H, H-C(Nos)); 8,11-8,04 (m, 2H, H-C(Nos)); 5,14 (s, 1H, H-C(4)); 4,39-4,28 (m, 1H, H-C(2)); 3,70-3,56 (m, 5H, $\text{H}_2\text{-C}(5)$, $\text{H}_3\text{C-O}$); 2,58-2,38 (m, 1H, H-C(3)); 2,25-2,11 (m, 1H, H-C(3)); 1,37+1,33 (2s, 9H, tBu). RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 172,4 + 172,2 (2s, COOMe); 153,6 + 153,0 (2s, COOtBu); 150,8 + 142,0 (2s, C(Nos)); 129,0+124,6 (2d, C(Nos)); 80,4 (s, C-tBu); 80,8 + 79,9 (2d, C(4)); 57,1 + 56,9 (2d, C(2)); 52,2 + 51,7 (2t, C(5)); 52,3 (q, Me); 37,1 + 35,9 (2t, C(3)); 28,0 (c, tBu), EM-ESI (MeOH + NaI): 453,0 ($[\text{M+Na}]^+$).
- 20 Se disolvieron 38 g (88 mmol) del intermedio anterior en DMF (450 ml) y a continuación se calentaron a 40°C momento en el que se añadió azida de sodio (34 g, 6 eq., 0,53 mol) y la solución se agitó durante toda la noche. Se evaporó la DMF y el sólido se suspendió en éter dietílico. La suspensión se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). El

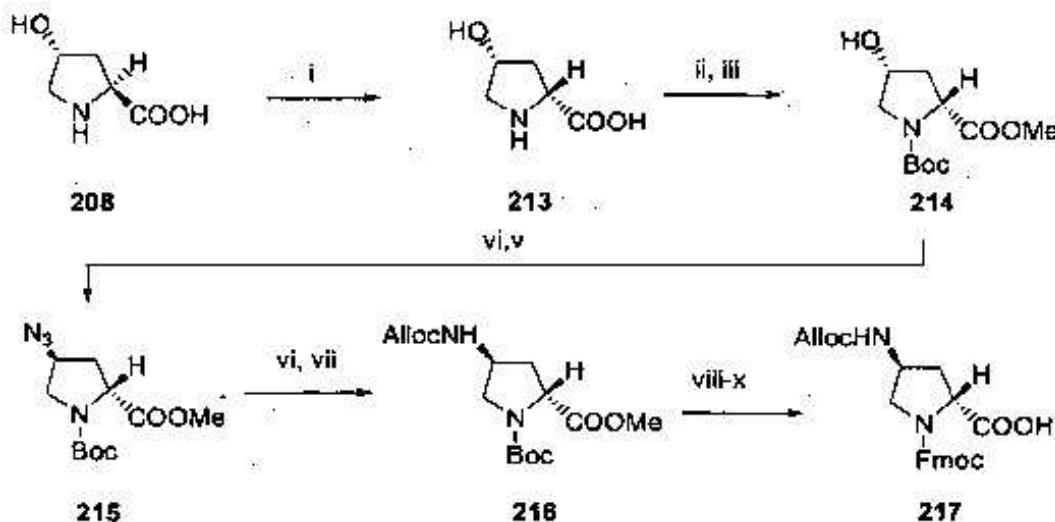
disolvente se evaporó y el producto se secó a alto vacío: éster metílico de (2S,4S)-4-azido-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina (210) como un aceite amarillo (21,1 g, 88%) [α]_D²⁰ = -36,9 (c = 0,965, CHCl₃). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): 4,46-4,25 (2m, 1H, H-C(2)); 4,20-4,10 (m, 1H, H-C(4)); 3,80-3,65 (m, 4H, H-C(5), H₃C-O); 3,53-3,41 (m, 1H, H-C(5)); 2,54-2,39 (m, 1H, H-C(3)); 2,21-2,12 (m, 1H, H-C(3)); 1,47 + 1,41 (2s, 9H, tBu). ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): 172,2 + 171,9 (2s, COOMe); 153,9 + 153,4 (2s, COOtBu); 80,5 (s, C-tBu); 59,2 + 58,2 (2d, C(4)); 57,7 + 57,3 (2d, C(2)); 52,4 + 52,2 (2q, Me); 51,2 + 50,7 (2t, C(5)); 36,0 + 35,0 (2t, C(3)); 28,3 + 28,2 (2c, tBu), EM-IE (70ev): 270,1 ([M]⁺); 227,1 ([M-CO₂+H]⁺); 169,1 ([M-BOC+H]⁺);

v, vi: Se disolvieron 21,1 g (78 mmol) del intermedio anterior en una mezcla (3:1) de dioxano/agua (500 ml) y se añadió SnCl₂ (59,2 g, 4 eq., 0,31 mol) a 0°C y la solución se agitó durante 30 minutos y de forma gradual se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 5 h. Después de ajustar el pH a 8 con NaHCO₃ sólido, se añadió cloroformato de alilo (41,5 ml, 5 eq., 0,39 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), el disolvente se evaporó y el producto se secó a alto vacío: éster metílico de (2S,4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina (211) como un aceite claro espeso (22,3 g, 87%). [α]_D²⁰ = -30,2 (c = 1,25, CHCl₃). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 5,98-5,77 (m, 1H, H-C(β)(Alloc)); 5,32-5,12 (m, 2H, H₂-C(γ)(Alloc)); 4,59-4,46 (m, 2H, H₂-C(α)(Alloc)); 4,40-4,16 (m, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,80-3,53 (m, 4H, H-C(5), H₃C-O); 3,53-3,31 (m, 1H, H-C(5)); 2,54-2,17 (m, 1H, H-C(3)); 1,98-1,84 (m, 1H, H-C(3)); 1,41 + 1,37 (2s, 9H, tBu). EM-ESI (MeOH+CH₂Cl₂): 351,2 ([M+Na]⁺); 229,0 ([M-BOC+H]⁺).

vii-ix: Se disolvieron 22 g, (67 mmol) de 211 en una mezcla (4:1) de metanol/agua (100 ml) y se añadió LiOH (5 g, 2 eq., 134 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se evaporó y se extrajo con ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y AcOEt. El disolvente se eliminó y el sólido resultante se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ 1:1 (200 ml) y se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el producto se secó a alto vacío: (2S,4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]prolina como un aceite claro (21 g, 96%). RMN de ¹H (600 MHz, MeOH-d₄): 5,98-5,85 (m, 1H, H-C(β)(Alloc)); 5,30 (dd, J=17,1, 1,5 Hz, 1H, H-C(γ)(Alloc)); 5,12 (d, J=10,7 Hz, 1H, H-C(γ)(Alloc)); 4,54 (d, J=4,4 Hz, 2H, H₂-C(α)(Alloc)); 4,44 (t, J=8,9 Hz, 1H, H-C(2)); 4,36-4,27 (m, 1H, H-C(4)); 3,58 (dd, J=12,2, 7,3 Hz, 1H, H-C(5)); 3,34-3,32 (m, 1H, H-C(5)); 2,73 (ddd, J=13,6, 8,7, 7,2 Hz, 1H, H-C(3)); 2,23-2,15 (m, 1H, H-C(3)). RMN de ¹³C (150 MHz, MeOH-d₄): 171,3 (s, COOMe); 158,3 (s, COOAlil); 134,1 (d, C(β)(Alloc)); 118,0 (t, C(γ)(Alloc)); 66,8 (t, C(α)(Alloc)); 59,7 (d, C(2)); 51,3 (d, C(4)); 51,1 (t, C(5)); 34,9 (t, C(3)). ESI-EM (DCM + MeOH): 237,0 ([M+Na]⁺); 215,0 ([M+H]⁺).

Se disolvieron 15 g (70 mmol) del intermedio anterior y se añadió 9-fluorenilmetoxycarbonilsuccinimida (28 g, 1,2 eq., 84 mmol) en DCM (700 ml) y DIEA (48 ml, 6 eq., 0,42 mol) y la solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en AcOEt y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y se secó (Na₂SO₄). Después de la evaporación, el producto crudo se purificó por filtración sobre gel de sílice con un gradiente de hexano/AcOEt (3:1) a AcOEt. El disolvente se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de hexano a -20°C. El producto se secó a alto vacío: (2S,4S)-4-[(aliloxi) carbonilamino]-1-[(9H-fluoren-9-il)metoxycarbonil]prolina (212) como un sólido blanco (23,8 mg, 78%) [α]_D²⁰ = -27,0 (c = 1,1, CHCl₃). IR (KBr): 3321d (amplio), 3066d, 2953d, 1707a, 1530m, 1451a, 1422a, 1354m, 1205m, 1173m, 1118m, 1033m, 977m, 936m, 759m, 621m, 739a, 597d, 571d, 545a. RMN de ¹H (300MHz, MeOH-d₄): 7,88-7,78 (m, 2H, H-C(4')(Fmoc)); 7,71-7,61 (m, 2H, H-C(1')(Fmoc)); 7,49-7,29 (m, 4H, H-C(3')(Fmoc), H-C(2')(Fmoc)); 6,08-5,68 (m, 1H, H-C(β)(Alloc)); 5,41-5,17 (m, 2H, H₂-C(γ)(Alloc)); 4,58 (s, 2H, H₂-C(α)(Alloc)); 4,74-4,17 (m, 5H, H₂-C(10')(Fmoc), H-C(9')(Fmoc), H-C(4), H-C(2)); 3,94-3,73 (m, 1H, H-C(5)); 3,41-3,26 (m, 1H, H-C(5)); 2,74-2,54 (m, 1H, H-C(3)); 2,12-1,92 (m, 1H, H-C(3)), EM-ESI (DCM+MeOH): 459,3 ([M+Na]⁺); 437,3 ([M+H]⁺).

Esquema 4



i: Ac_2O , AcOH ; ii: SOCl_2 , MeOH ; iii: Boc_2O , DMAP , Et_3N ; vi: $\text{pNO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N ; v: NaN_3 , DMF ; vi: SnCl_2 , dioxano/ H_2O ; vii: $\text{ClCOOCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, NaHCO_3 ac., dioxano; viii: LiOH , MeOH , H_2O ; ix: TFA , CH_2Cl_2 ; x: Fmoc-OSu , DIEA

5 2.2. (2R,4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]-1-[(9H-fluoren-9-il)metoxycarbonil]-prolina (217)

- i: Una solución de anhídrido acético (1,02 kg, 5.3 eq., 10 mol) en ácido acético glacial (3 l) se calentó a 50°C y se añadió (2S,4R)-4-hidroxi-prolina (208) en una vez (247 g, 1,88 mol). La solución se calentó a reflujo durante 5,5 h., se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida dando un aceite espeso. El aceite se disolvió en ácido clorhídrico 2 N (3,5 l) y se calentó a reflujo durante 4 h y se trató con carbón y se filtró a través de Celite. Después de que se evaporara la solución, se formaron agujas blancas, que se filtraron. El producto se secó a alto vacío: clorhidrato de (2R, 4R)-4-hidroxi-prolina (213) agujas cristalinas blancas (220,9 g, 70%). P.f.: 117°C . $[\alpha]_D^{20} = +19,3$ (c = 1,04, agua). IR (KBr): 3238a, 3017a, 1712a, 2569m, 1712s, 1584m, 1332m, 1376a, 1255a, 1204m, 1181d, 1091d, 1066d, 994d, 725m, 499a. RMN de ^1H (600MHz, MeOH-d_4): 9,64 (s, 1H, H-N); 8,89 (s, 1H, H-N); 4,55-4,53 (m, 1H, H-C(4)); 4,51 (dd, J = 10,4, 3,6 Hz, 1H, H-C(2)); 3,44-3,35 (m, 2H, H₂-C(5)); 2,54-2,48 (m, 1H, H-C(3)); 2,40-2,34 (m, 1H, H-C(3)). RMN de ^{13}C (150MHz, MeOH-d_4): 171,9 (s, COOH); 70,3 (d, C(4)); 59,6 (d, C(2)); 55,0 (t, C(5)); 38,5 (t, C(3)). EM-IE (NH_3): 132,1 ($[\text{M-Cl}]^+$). El filtrado se concentró adicionalmente para dar 59,5 g adicionales (19%).
- ii, iii: A una solución de 213 (30 g, 0,18 mol) en metanol absoluto se añadió cloruro de tionilo gota a gota (550 ml) a 0°C (38 ml, 2,5 eq., 0,45 moles). La solución se calentó a reflujo durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La solución se evaporó y se precipitó el clorhidrato de éster por adición de éter dietílico. Después de la filtración, el sólido blanco se lavó con éter dietílico y se secó a alto vacío: clorhidrato de éster metílico de (2R,4R)-4-hidroxi-prolina como sólido blanco (29 g, 89%). $[\alpha]_D^{20} = +8,6$ (c = 0,873, MeOH). IR (KBr): 3388a (amplia), 2980a (amplia), 1730a, 1634m, 1586a, 1384a, 1248a, 1095a, 1064a, 1030m, 877m. RMN de ^1H (300 MHz, MeOH-d_4): 4,59-4,44 (m, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,81 (s, 3H, H₃C-O); 3,37-3,31 (m, 2H, H₂-C(5)); 2,50-2,37 (m, 1H, H-C(3)); 2,37-2,27 (m, 1H, H-C(3)). RMN de ^{13}C (75 MHz, MeOH-d_4): 170,9 (s, COOMe); 70,2 (d, C(4)); 59,8 (d, C(2)); 55,1 (t, C(5)); 54,1 (c, C(Me)); 38,4 (t, C(3)), EM-IE (NH_3): 146,1 ($[\text{M-Cl}]^+$).
- Se disolvieron 10 g (55 mmol) del intermedio anterior en CH_2Cl_2 (100 ml), se enfriaron a 0°C y se añadió gota a gota trietilamina (15,2 ml, 2 eq., 0,11 mol). A continuación, se añadieron di-tert.butildicarbonato (18,0 g, 1,5 eq., 83 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,67 g, 0,1 eq., 5 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se lavó con solución acuosa de ácido cítrico 1 M y solución y solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), los disolventes se evaporaron y se secó a alto vacío: éster metílico de (2R,4R)-4-hidroxi-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina (214) como un sólido blanco (13 g, 97%). $[\alpha]_D^{20} = +13,0$ (c = 1,06, CHCl_3). IR (KBr): 3466a (amplia), 2985a, 2930m, 1729a, 1679a, 1424a, 1283m, 1262m, 1122a, 1089a, 969m, 770m. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4,43-4,26 (m, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,80+3,79 (2s, 3H, H₃C-O); 3,76-3,47 (m, 2H, H₂-C(5)); 2,44-2,24 (m, 1H, H-C(3)); 2,16-2,03 (m, 1H, H-C(3)); 1,47+1,43 (2s, 9H, tBu), EM-ESI: 268,1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
- iv, v: se disolvió 214 (12,2 g, 50 mmol) en CH_2Cl_2 (130 ml), se enfrió a 0°C y se añadieron cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (14,3 g, 1,3 eq., 65 mmol) y Et_3N (10,3 ml, 1,5 eq., 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y llevó gradualmente a temperatura ambiente. La solución se lavó con ácido clorhídrico 1N y solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó (Na_2SO_4), los disolventes se evaporaron y el producto crudo se purificó por filtración sobre gel de sílice con mezcla de hexano/ AcOEt (2:1): 18 g (84%). El producto se recristalizó a partir de hexano/ AcOEt : éster metílico de (2R,4R)-4-[(p-nitrobenzil)sulfonilo]-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina en forma de cristales blancos (13,7 g, 64%). CCF (hexano/ AcOEt 1:1): R_f 0,76. P.f.: $113-115^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = 21,6$ (c = 0,924, CHCl_3). IR (KBr): 3112a (amplia), 2981a, 2955a, 1755a, 2882m, 1683a, 1532a, 1413a, 1375a, 1348a, 1192a, 928a, 911, 759m, 745a, 610a. RMN de $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): 8,45-8,35 (m, 2H, H-C(Nos)); 8,15-8,06 (m, 2H, H-C(Nos)); 5,27-5,16 (m, 1H, H-C(4)); 4,53-4,32 (m, 1H, H-C(2)); 3,75-3,60 (m, 5H, H₂-C(5), H₃C-O); 2,59-2,35 (m, 2H, H₂-C(3)); 1,42+1,39 (2s, 9H, tBu). RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): 171,8 + 171,6 (s, COOMe); 153,8 + 153,4 (s, COOtBu); 151,0 + 142,6 (s, C(Nos)); 129,2 + 124,7 (d, C(Nos)); 81,0 (s, C-tBu); 80,8 + 79,7 (d, C(4)); 57,4 + 57,1 (d, C(2)); 52,6 + 52,5 + 52,3 + 51,8 (t, C(5), q, Me); 37,2 + 36,3 (t, C(3)); 28,5 + 28,3 (c, tBu), EM-ESI (DCM + MeOH + NaI): 453,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$). Se disolvieron 13 g (30 mmol) del intermedio anterior en DMF (200 ml), se calentaron a 40°C y se añadió azida sódica (14,3 g, 6 eq., 180 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en éter dietílico. La suspensión se filtró, el filtrado se lavó con agua y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4). El disolvente se evaporó y el producto se secó a alto vacío: éster metílico de (2R,4S)-4-azido-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina (215) como un aceite amarillo (8,15 g, 99%). $[\alpha]_D^{20} = +42,8$ (c = 1,05, CHCl_3). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,58-4,37 (m, 1H, H-C(2)); 4,34-4,23 (m, 1H, H-C(4)); 3,92-3,51 (m, 5H, H₂-C(5), H₃C-O); 2,52-2,33 (m, 1H, H-C(3)); 2,33-2,20 (m, 1H, H-C(3)); 1,56 + 1,51 (2s, 9H, tBu). EM-IQ (NH_3): 288,2 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$); 271,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- vi, vii: Se disolvió 215 (8 g, 30 mmol) en una mezcla (3:1) de dioxano/agua (400 ml), se enfrió a 0°C y se añadió SnCl_2 (22,4 g, 4 eq., 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C , se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 5 h. Después de ajustar el pH de la solución a 8 con NaHCO_3 sólido, se añadió cloroformiato de alilo (15,7 ml, 5 eq., 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se evaporó y se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico. Después de secar la fase orgánica (Na_2SO_4), el disolvente se evaporó y el producto se secó a alto vacío: éster metílico de (2R, 4S)-4-[(aliloxi)carbonilamino]-1-[(terc-butoxi)carbonil]prolina como un aceite espeso transparente (216) (8,7 g, 89%). $[\alpha]_D^{20} = +41,9$ (c = 0,928, CHCl_3). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 5,98-5,87 (m, 1H,

H-C(β)(Alloc)); 5,34-5,02 (*m*, 2H, H₂-C(γ)(Alloc)); 4,62-4,49 (*m*, 2H, H₂-C(α)(Alloc)); 4,41-4,23 (*m*, 2H, H-C(4), H-C(2)); 3,82-3,66 (*m*, 4H, H-C(5), H₃C-O); 3,43-3,20 (*m*, 1H, H-C(5)); 2,33-2,07 (*m*, 2H, H₂-C(3)); 1,43 + 1,39 (2s, 9H, *t*Bu), EM-IQ (NH₃): 329,1 ([*M*+H]⁺).

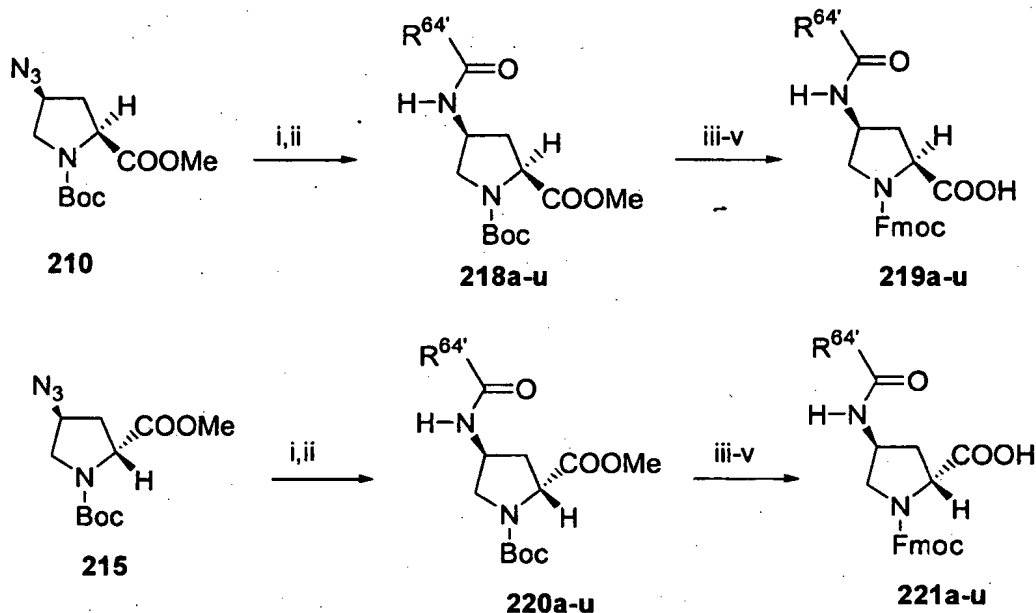
vii-x: Se disolvió 216 (8,4 g, 25 mmol) en una mezcla (4:1) de metanol/agua (100 ml) a temperatura ambiente, se añadió LiOH (2,2 g, 2 eq., 50 mmol) y la solución se agitó durante toda la noche. El metanol se evaporó y el residuo se vertió sobre ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y se extrajo con AcOEt. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en una mezcla (1: 1) de TFA/CH₂Cl₂ (200 ml) y se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron y el producto se secó a alto vacío: (2*R*, 4*R*)-4-[(aliloxi)carbonilamino]prolina como un aceite claro (5,2 g, 96%). RMN de ¹H (300 MHz, MeOH-*d*₄): 6,04-5,88 (*m*, 1H, H₂-C(β)(Alloc)); 5,38-5,19 (*m*, 2H, H₂-C(γ)(Alloc)); 4,64-4,54 (*m*, 3H, H₂-C(α)(Alloc), H-C(4)); 4,39-4,22 (*m*, 1H, H-C(2)); 3,71-3,60 (*m*, 1H, H-C(5)); 3,45-3,32 (*m*, 1H, H-C(5)); 2,51-2,41 (*m*, 2H, H₂-C(3)), EM-IQ (NH₃): 215,1 ([*M*+H]⁺).

Se disolvieron 200 mg (0,86 mmol) del intermedio anterior y 9-fluorenilmetoxycarbonilsuccinimida (440 mg, 1,5 eq., 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió DIEA (466 μ l, 4 eq., 3,44 mmol), y la solución agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y se secó (Na₂SO₄). Después de la evaporación, el producto crudo se purificó por filtración sobre gel de sílice, en primer lugar con un gradiente de hexano/AcOEt (3:1) a AcOEt. El disolvente se evaporó conjuntamente con CH₂Cl₂ y el producto se secó a alto vacío: (2*R*, 4*S*)-4-[(aliloxi) carbonilamino]-1-[(9H-fluoren-9-il) metoxi-carbonil]-prolina (217) sólido blanco (90 mg, 33%) [α]_D²⁰ = + 29,3 (*c* = 1,08, CHCl₃). IR (KBr): 3314a (amplio), 3066a (amplio), 2952a (amplio), 1708a (amplio), 1536m, 1424a, 1353a, 1126m, 1030m, 909m, 759m, 738a, 620m. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 8,74 (s, 1H, H-N); 7,79-7,66 (*m*, 2H, H-C(4')(fmoc)); 7,62-7,49 (*m*, 2H, H-C(1')(fmoc)); 7,44-7,22 (*m*, 4H, H-C(3')(fmoc), H-C(2')(fmoc)); 6,03-5,74 (*m*, 1H, H-C(β)(Alloc)); 5,41-5,07 (*m*, 2H, H₂-C(γ)(Alloc)); 4,74-4,17 (*m*, 7H, H₂-C(10')(fmoc), H-C(9')(fmoc), H-C(4), H-C(2), H₂-C(α)(Alloc)); 3,91-3,76 (*m*, 1H, H-C(5)); 3,48-3,25 (*m*, 1H, H-C(5)); 2,45-2,08 (*m*, 2H, H₂-C(3)), ESI-EM (MeOH): 437,3 ([*M*+H]⁺); EM-ESI (MeOH+Na): 459,1 ([*M*+Na]⁺).

2.3. A partir de los derivados 210 y 215, se pueden preparar los precursores clave 219a-u y 221a-u de acuerdo con el Esquema 5.

R⁶⁴: n-hexilo (219a, 221a); n-heptilo (219b, 221b); 4-(fenilo)bencilo (219c, 221c); difenilmetilo (219d, 221d); 3-amino-propilo (219e, 221e); 5-amino-pentilo (219f, 221f); metilo (219g, 221g); etilo (219h, 221h); isopropilo (219i, 221i); isobutilo (219k, 221k); n-propilo (219l, 221l); ciclohexilo (219m, 221m); ciclohexilmetilo (219n, 221n); n-butilo (219o, 221o); fenilo (219p, 221p); bencilo (219q, 221q); (3-indolil)metilo (219r, 221r); 2-(3-indolil)etil(219s, 221s); (4-fenilo)fenilo (219t, 221t); n-nonilo (219u, 221u).

Esquema 5



i: SnCl₂, dioxano/H₂O; ii: R⁶⁴COCl, diisopropiletilamina, CH₂Cl₂; iii: LiOH x 1 H₂O, MeOH, H₂O; iv: TFA, CH₂Cl₂; v: FmocOSu, Na₂CO₃ ac., dioxano

i, ii: Procedimientos típicos:

A una solución de 78 mmol de las azidas 210 y 215 en una mezcla (3:1) de dioxano/agua (500 ml) se añadió a 0°C SnCl₂ (59,2 g, 4 eq., 0,31 mol) y la solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó

gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 5 horas. Después de ajustar el pH a 8 con NaHCO_3 sólido, la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , la fracción orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó y el residuo se secó a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml), se enfrió a 4°C con un baño de hielo, seguido de la adición de DIEA (20,0 ml, 117 mmol) y una solución del cloruro de ácido apropiado R^6COCl (101,0 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 4°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 4°C y durante 18 horas a temperatura ambiente y se extrajo con HCl ac. (0,5 N, 200 ml) y CH_2Cl_2 . La fracción orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en SiO_2 con gradientes de acetato de etilo/hexano dando 218a-u y 220a-u, que se convirtieron a los productos finales 219a-u y 221a-u tal como se describe para la conversión de 216 en 217. Los rendimientos globales fueron 50-60%.

3. Procedimientos biológicos

3.1. Preparación de los péptidos.

Péptidos liofilizados se pesaron en una microbalanza (Mettler MT5) y se disolvieron en agua estéril que contiene ácido acético 0,01%. La Taquiplésina se adquirió de Bachem Ltd. (Bubendorf, Suiza).

3.2. Actividad antimicrobiana de los péptidos.

Las actividades antimicrobianas de los péptidos se determinaron por el procedimiento estándar de microdilución en medio de cultivo NCCLS (véase ref. 1, a continuación) examinados en placas estériles de 96 pocillos (placas de microtitulación de poliestireno Nunclon) en un volumen total de 100 μl . Inóculos de los microorganismos se prepararon con McFarland 0,5 y después se diluyeron en medio Mueller-Hinton (MH) para proporcionar aprox. 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml para las bacterias o 5×10^3 CFU/ml para *Candida*. Se añadieron alícuotas (50 μl) de los inóculos a 50 μl de medio MH que contiene el péptido en diluciones dobles seriadas. Los microorganismos utilizados fueron *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213 y ATCC 25923) y *Candida albicans*. Se examinó un número seleccionado de péptidos para la actividad contra una selección más grande de cepas gram-negativas. Estas cepas fueron; *Escherichia coli* ATCC 43827 y aislados clínicos de *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* V07 14482, *P. aeruginosa* 15288, *P. aeruginosa* V02 15328 y *P. aeruginosa* V09 16085) y *Acinetobacter* (*Acinetobacter* V04 19905/1, *Acinetobacter* V12 21143/1 y *Acinetobacter* V12 21193/1). Las actividades antimicrobianas de los péptidos se expresaron como la concentración mínima inhibitoria (MIC) en $\mu\text{g}/\text{ml}$ a la que no se observó crecimiento visible después de 18-20 horas de incubación de las placas de microtitulación a 37°C .

3.3. Actividad antimicrobiana de los péptidos en 1% de sal

Se ensayó la sensibilidad a la sal de los péptidos mediante el ensayo de dilución en serie de microtitulación tal como se ha descrito anteriormente. Sólo el medio MH fue reemplazado por medio MH que contenía 1% de NaCl.

3.4. Actividad antimicrobiana de los péptidos en suero humano

Se ensayó la unión a suero de los péptidos mediante el ensayo de dilución en serie de microtitulación tal como se describe anteriormente. Sólo el medio MH fue reemplazado por medio MH que contenía 90% de suero humano (BioWhittaker).

3.5. Hemólisis

Se ensayó la actividad hemolítica de los péptidos contra glóbulos rojos humanos (hRBC). hRBC frescos se lavaron tres veces con tampón fosfato salino (PBS) por centrifugación durante 10 min a $2000 \times g$. Los péptidos a una concentración de 100 g/ml se incubaron con 20% v/v de hRBC durante 1 hora a 37°C . La concentración final de eritrocitos fue aprox. $0,9 \times 10^9/\text{ml}$. Un valor de 0% y respectivamente 100% de lisis celular se determinó por incubación del hRBC en presencia de PBS sólo y 0,1% Triton X-100 en H_2O , respectivamente. Las muestras se centrifugaron y el sobrenadante se diluyó 20 veces en tampón de PBS y se midió la densidad óptica (OD) de la muestra a 540 nm. El valor de 100% de lisis ($\text{OD}_{540\text{H}_2\text{O}}$) dio una OD de aproximadamente 1,6-2,0. El porcentaje de hemólisis se calculó tal como sigue: $(\text{OD}_{540\text{péptido}}/\text{OD}_{540\text{H}_2\text{O}}) \times 100\%$.

3.6. Ensayo de citotoxicidad

La citotoxicidad de los péptidos a células HELA (Acc57) y células MCF-7 (Acc115) se determinó utilizando el ensayo de reducción de MTT (véase las ref. 2 y 3, a continuación). Brevemente, el procedimiento es tal como sigue; Se cultivaron células HeLa y células MCF-7 en medio RPMI 1640 que contenía 5% de suero de ternero fetal en placas de microtitulación durante 48 horas a 37°C a 5% de CO_2 . El número total de células fue finalmente 10^6 células por pocillo. El sobrenadante de los cultivos de células se descartó y se pipeteó en los pocillos medio RPMI1640 fresco que contenía 5% de suero de ternera fetal y los péptidos en diluciones en serie de 12,5, 25 y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Cada concentración de péptido se ensayó por triplicado. Se continuó la incubación de las células durante 20-24 horas a 37°C a 5% de CO_2 . Los pocillos se lavaron tres veces con medio RPMI fresco y finalmente se añadió a cada pocillo

100 µl de reactivo MTT (0,5 mg/ml en RPMI1640). Esto se incubó a 37°C durante 2 horas y, posteriormente, los pocillos se lavaron una vez con PBS. Se añadió 100 µl de isopropanol a cada pocillo y se midió la absorbancia a 595 nm del producto solubilizado (OD₅₉₅péptido). El valor de 100 por ciento de crecimiento (OD₅₉₅Medio) se determinó a partir de pocillos que contienen células HELA o MCF-7 con RPMI 1640 más 5% de suero de ternera fetal, pero no péptidos. El valor de cero por ciento de crecimiento (OD₅₉₅pocillo vacío) se extrajo de los pozos que no contenían células HELA o MCF-7. El porcentaje de reducción de MTT para una determinada concentración de péptido se calculó como sigue: (OD₅₉₅péptido-OD₅₉₅pocillo vacío)/(OD₅₉₅Medio-OD₅₉₅pocillo vacío) x 100% y se representó para cada concentración de péptido. El EC₅₀ de un péptido se define como la concentración a la que se observó una inhibición del 50% de la reducción de MTT y se calculó para cada péptido.

Referencias

1. Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico. 1993. Procedimientos de ensayos susceptibilidad antimicrobiana de dilución de bacterias que crecen en condiciones aeróbicas, 3ª ed. Norma aprobada M7-A3. Comité Nacional para las Normas de Laboratorio Clínico, Villanova, Pensilvania.

2. T. Mossman J. Immunol. Met. 1983, 65, 55-63

3. M. V. Berridge, Tan AS. Archives of Biochemistry & Biophysics 1993, 303, 474-482.

3.7 Resultados

Tabla 8. Concentraciones mínimas inhibitorias (MIC en µg/ml) y porcentajes de hemólisis a una concentración de 100 µg/ml de péptido

Ej.	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 27853	<i>Staphilococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Staphilococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i>	Hemolisis de hRBC
11	25	100	100	100	100	0,2
36	25	25	25	50	25	0,5
40	25	50	25	50	25	1,2
59	4,7	50	25	50	25	3,0
63	6,2	50	12,5	25	12,5	3,0
71	12,5	100	12,5	12,5	50 ,	1,2
87	6,2	6,2	9,4	9,4	12,5	3,7
101	12,5	50	>50	>50	50	0,2
103	9,4	25	25	25	12,5	18,3
105	6,2	9,4	12,5	6,2	6,2	31,0
106	12,5	6,2	25	12,5	12,5	1,4
107	25	6,2	12,5	9,4	12,5	10,4
109	50	25	50	50	12,5	3,2
112	25	50	25	25	25	2,6
113	50	100	100	100	100	9,2
119	50	25	>100	100	50	3,5
120	18,8	9,4	18,8	9,4	12,5	1,1
121	25	25	6,2	6,2	6,2	7,1
126	25	25	25	50	25	2,6
128	6,2	12,5	6,2	6,2	12,5	13,9
133	6,2	6,2	12,5	25	12,5	1,1
134	12,5	6,2	12,5	25	12,5	1,2
137	25	6,2	6,2	6,2	6,2	3,1
139	25	6,2	12,5	9,4	6,2	3,5
140	12,5	6,2	12,5	12,5	6,2	2,7
141	25	12,5	25	25	12,5	2,0
142	25	12,5	50	25	12,5	2,3
146	12,5	12,5	25	12,5	6,2	30,1
147	50	25	25	25	12,5	1,9
148	25	12,5	12,5	9,4	6,2	3,9
150	25	12,5	12,5	12,5	12,5	29,3
151	50	50	100	50	25	4,9
152	25	25	50	25	12,5	29,1
154	12,5	12,5	25	12,5	12,5	31,5
155	6,2	12,5	6,2	12,5	6,2	10,1
156	50	12,5	12,5	6,2	12,5	35,2
158	12,5	6,2	12,5	12,5	12,5	10,5

Ej.	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i>	Hemolisis de hRBC
159	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	21,7
161	25	12,5	6,2	6,2	12,5	3,7
163	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	24,6
165	6,2	12,5	25	18	12,5	0,2
168	12,5	12,5	25	25	12,5	1,1
172	6,2	25	25	25	12,5	1,0
173	12,5	25	6,2	12,5	12,5	27,4
175	12,5	6,2	12,5	12,5	12,5	2,4
177	25	12,5	25	25	12,5	4,1
182	12,5	6,2	6,2	25	12,5	6,2
185	12,5	6,2	6,2	6,2	12,5	17,6
186	6,2	3,1	6,2	6,2	6,2	11,5
187	12,5	100	50	100	25	0,3
197	12,5	3,1	6,2	6,2	6,2	3,4
203	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	33,0
205	6,2	6,2	12,5	6,2	6,2	27,0
206	6,2	6,2	12,5	12,5	6,2	8,5
207	50	50	25	50	25	0,1
208	12,5	6,2	6,2	6,2	12,5	18,4
209	12,5	6,2	12,5	12,5	18,8	6,4
210	12,5	6,2	25	25	25	1,9
214	12,5	6,2	12,5	12,5	12,5	1,0
216	12,5	6,2	12,5	25	12,5	1,4
217	18,8	6,2	12,5	25	12,5	1,7
218	25	6,2	25	25	25	2,2
219	12,5	12,5	50	50	25	2,6
220	12,5	18,8	25	25	12,5	2,3
222	12,5	6,2	12,5	12,5	6,2	2,2
223	6,2	12,5	12,5	25	12,5	2,7
224	6,2	12,5	18,8	25	12,5	3,7
225	6,2	12,5	12,5	25	12,5	4,4
228	12,5	6,2	6,2	6,2	12,5	6,3
229	12,5	6,2	3,1	6,2	6,2	4,8
230	6,2	6,2	6,2	9,4	12,5	1,7
232	6,2	12,5	9,4	6,2	9,4	1,5
233	9,4	12,5	9,4	6,2	12,5	37
234	6,2	12,5	6,2	3,1	12,5	33,9
242	6,2	12,5	6,2	12,5	12,5	19,4
244	3,1	12,5	6,2	6,2	12,5	22,7
250	6,2	6,2	12,5	12,5	12,5	0,7
251	6,2	9,4	6,2	12,5	12,5	4,1
254	12,5	6,2	6,2	12,5	12,5	11,7
256	3,1	3,1	6,2	6,2	6,2	2,7
257	6,2	6,2	6,2	6,2	25	19,6
258	6,2	6,2	6,2	6,2	12,5	23,6
259	6,2	6,2	6,2	6,2	12,5	18,0
267	12,5	6,2	6,2	12,5	12,5	3,4
277	12,5	25	50	50	50	5,3
278	12,5	12,5	50	50	50	4,9
279	12,5	12,5	50	100	25	1,8
280	12,5	4,7	100	100	50	1,1
281	12,5	12,5	25	50	25	1,6
282	6,2	1,6	12,5	12,5	12,5	0,7
285	25	50	12,5	25	25	28,5
286	25	1,5	100	100	100	1,1
287	50	3,1	25	25	25	1,7
290	25	6,2	50	100	25	1,3
291	25	12,5	100	100	100	1,3
292	25	3,1	100	100	50	1,5
293	25	6,5	50	100	50	2,0

Ej.	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i>	Hemólisis de hRBC
294	12,5	6,2	25	50	25	1,9
295	25	3,1	100	100	50	0,9
296	25	3,1	100	200	50	1,0
297	50	6,2	25	100	50	2,5
298	25	12,5	12,5	25	50	6,5
299	25	50,0	50,0	25	50,0	0,5

Tabla 9.

Concentración mínima inhibitoria (MIC en µg/ml) en medio Mueller-Hinton que contiene 1% de NaCl

Ej.	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 27853	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Candida albicans</i>
106	100	50	100	100	100
197	12,5	6,2	18,8	12,5	12,5
230	25	50	50	50	18,8
250	12,5	50	100	50	50
229	50	18,8	25	25	12,5
256	6,2	6,2	25	25	25

- 5 Varios compuestos que mostraron una preferencia hacia las bacterias gram-negativas se ensayaron frente a varias cepas de *Pseudomonas* tal como se muestra en la *Tabla 10*.

Tabla 10. Concentraciones mínimas inhibitorias (MIC en µg/ml) contra las cepas de *Pseudomonas*

MIC (µg/ml)	ej. 197	ej. 282	ej. 286	ej. 287	ej. 290	ej. 294	ej. 295	ej. 296
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	12,5	6,2	25	25	25	12,5	25	25
<i>Escherichia coli</i> ATCC 43827	12,5	12,5	12,5	25	25	12,5	12,5	12,5
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	3,1	1,6	3,1	6,2	6,2	3,1	3,1	3,1
<i>P. aeruginosa</i> VO7 14482	12,5	3,1	3,1	6,2	12,5	12,5	4,7	3,1
<i>P. aeruginosa</i> 15288	12,5	3,1	6,2	6,2	12,5	12,5	6,2	4,7
<i>P. aeruginosa</i> V02 15328	12,5	3,1	3,1	6,2	12,5	12,5	6,2	3,1
<i>P. aeruginosa</i> V09 16085	9,4	1,6	6,2	6,2	6,2	6,2	3,1	3,1
<i>Acinetobacter</i> V04 19905/1	12,5	6,2	6,2	12,5	12,5	6,2	6,2	6,2
<i>Acinetobacter</i> V 12 21143/1	12,5	3,1	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	9,4
<i>Acinetobacter</i> V12 21193/1	12,5	3,1	6,2	3,1	6,2	3,1	6,2	6,2

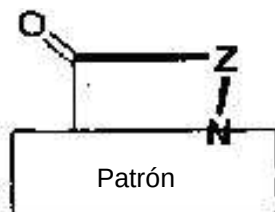
10

Tabla 11: Actividad anticancerosa (Valores de EC₅₀) en µg/ml

Ejemplo Ej.	Hela (µg/ml)	MCF (µg/ml)	Hemólisis de hRBC
80	337	n. d.	n. d.
106	43	39	1,4
170	24	41	n. d.
197	20	23	3,4
229	13	25	4,8
230	23	32	1,7
283	11	11	4,2
284	n. d.	23	17,1

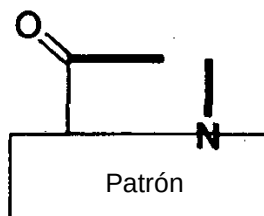
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general

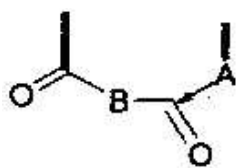


(I)

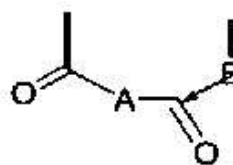
en el que



es un grupo de una de las fórmulas

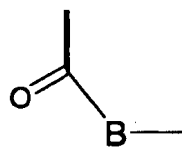


(a1)



(a2)

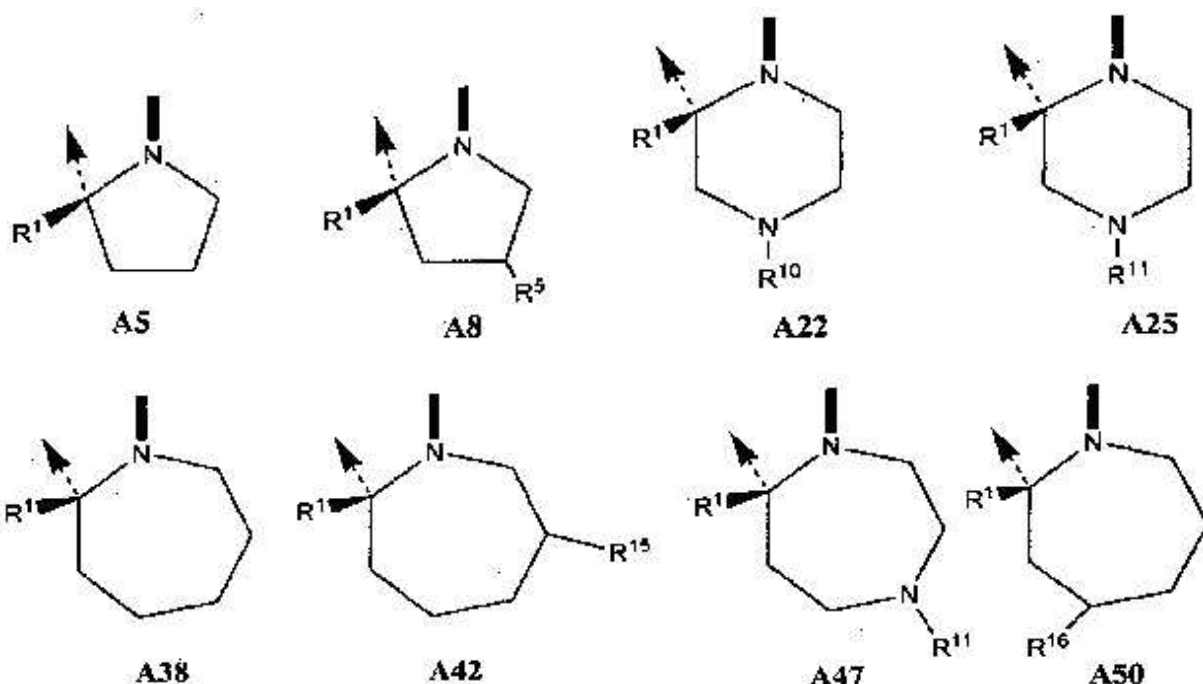
en el que



es el residuo de un L- α -aminoácido siendo B un resto de fórmula $-NR^{20}CH(R^{71})-$ o el enantiómero de uno de los grupos A5, A8, A22, A25, A38, A42, A47, y A50 tal como se definen más adelante;



es un grupo de una de las fórmulas

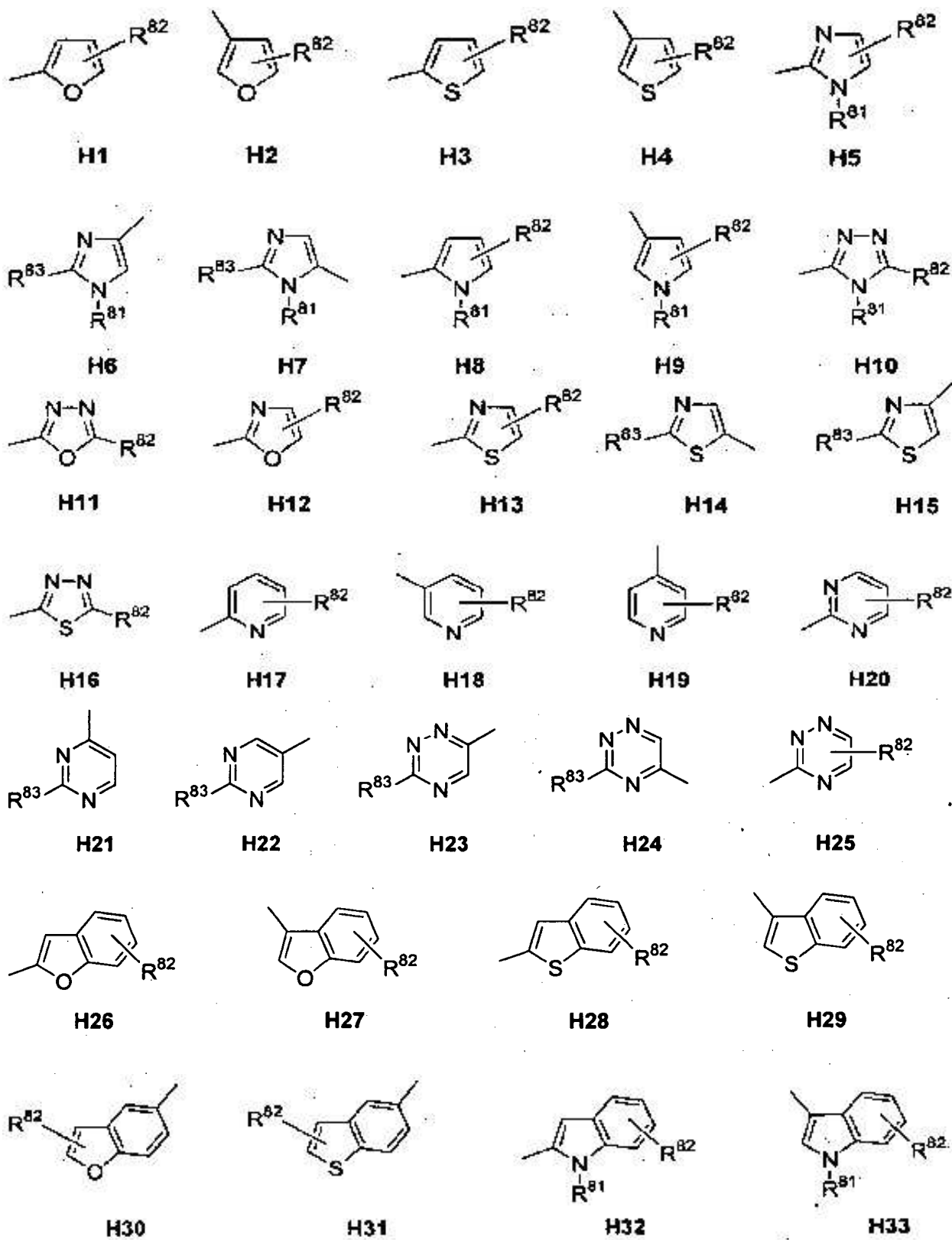


- 5 R^1 es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;
 R^5 es alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^8 es H; Cl; F; CF_3 ; NO_2 ; alquilo inferior; alqueniilo inferior; arilo; arilalquilo inferior; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$;
10 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$;
 R^{10} es alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
15 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{11} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{15} es alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
20 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{16} es alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
25 R^{20} es H; alquilo; alqueniilo; o arilalquilo inferior;
 R^{33} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{34} es H; alquilo inferior; arilo, o arilalquilo inferior;
30 R^{33} y R^{34} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;
 R^{50} es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;
 R^{51} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_pPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
35 R^{52} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_pPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{53} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;
40 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_pPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
 R^{54} es H; alquilo; alqueniilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$;
 $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R⁵⁵ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOR⁵⁷; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sNR³⁴R⁶³,
 -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOCONR⁷⁵R⁸²; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_s-COR⁶⁴; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)COOR⁵⁷; o
 -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCONR⁵⁸R⁵⁹;
 R⁵⁶ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOR⁵⁷; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sNR³⁴R⁶³,
 5 -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sOCONR⁷⁵R⁸²; -(CH₂)_m(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_s-COR⁶⁴; o
 -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCONR⁵⁸R⁵⁹;
 R⁵⁷ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior;
 R⁵⁸ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior;
 R⁵⁹ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior; o
 10 R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados conjuntamente pueden formar: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂; -(CH₂)₂S(CH₂)₂; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂;
 R⁶⁰ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior;
 R⁶¹ es alquilo; alquenilo; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; -(CH₂)_mOR⁵⁵; -(CH₂)_mNR³³R³⁴,
 -(CH₂)_mOCONR⁷⁵R⁸²; -(CH₂)_mNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²; -(CH₂)_oCOOR³⁷; -(CH₂)_oNR⁵⁸R⁵⁹; o -(CH₂)_oPO(COR⁶⁰)₂;
 R⁶² es alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, heteroarilo; o arilalquilo inferior;
 15 R⁶³ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; -COR⁶⁴,
 -COOR⁵⁷; -CONR⁵⁸R⁵⁹; -SO₂R⁶²; o -PO(OR⁶⁰)₂;
 R³⁴ y R⁶³ tomados conjuntamente pueden formar: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂; -(CH₂)₂S(CH₂)₂; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂;
 R⁶⁴ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior;
 -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁶⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁶⁶; o -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³⁴R⁶³; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR⁷⁵R⁸²,
 20 -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR⁷⁸R⁸²,
 R⁶⁵ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; -COR⁵⁷; -COOR⁵⁷; o
 -CONR⁵⁸R⁵⁹;
 R⁶⁶ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; arilalquilo inferior; heteroarilalquilo inferior; o -CONR⁵⁸R⁵⁹,
 m es 2-4; o es 0-4; p es 1-4; q es 0-2; r es 1 ó 2; s es 0 ó 1;

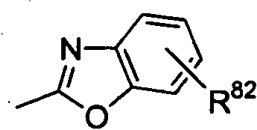
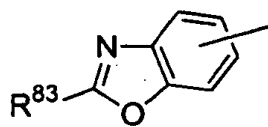
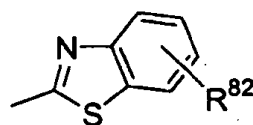
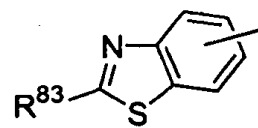
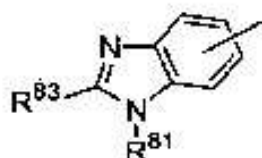
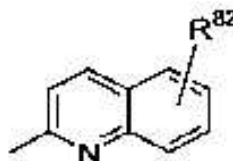
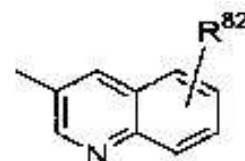
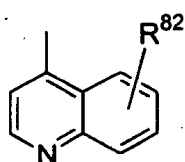
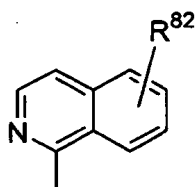
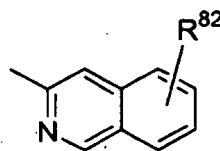
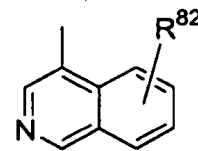
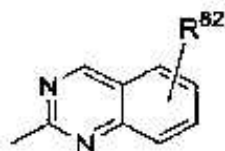
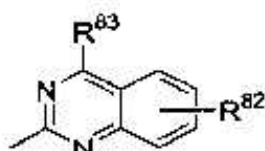
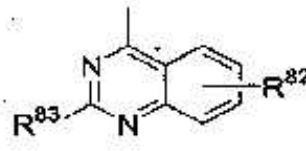
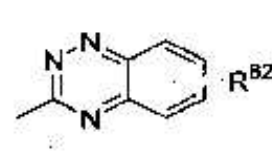
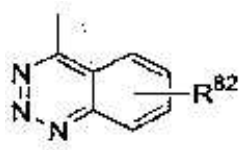
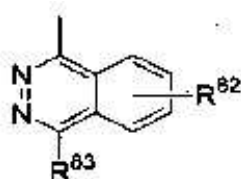
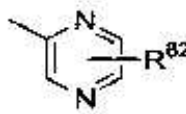
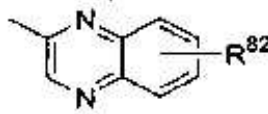
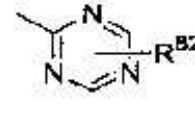
Z es una cadena de n de residuos de α -aminoácido, siendo n un número entero de 8 a 16, las posiciones de dichos residuos de aminoácidos en dichas cadenas se cuentan a partir del aminoácido N-terminal, con lo cual estos residuos de aminoácidos son, dependiendo de su posición en las cadenas, Gly o Pro, o de fórmula -A-CO-, o de fórmula -B-CO-, o de uno de los tipos

C: -NR²⁰CH(R⁷²)CO-;
 D: -NR²⁰CH(R⁷³)CO-;
 E: -NR²⁰CH(R⁷⁴)CO-;
 F: -NR²⁰CH(R⁸⁴)CO-; y
 35 H: -NR²⁰-CH(CO-)-(CH₂)₄₋₇-CH(CO-)-NR²⁰-; -NR²⁰-CH(CO-)-(CH₂)_pSS(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰-;
 -NR²⁰-CH(CO-)-(-(CH₂)_pNR²⁰CO(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰-;
 -NR²⁰-CH(CO-)-(-(CH₂)_pNR²⁰CONR²⁰(CH₂)_p-CH(CO-)-NR²⁰-;
 R⁷¹ es H; alquilo inferior; alqueno inferior; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³³R³⁴;
 40 -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR³³R⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCOOR⁷⁵; -(CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹;
 -(CH₂)_pPO(OR⁶²)₂; -(CH₂)_pSO₂R⁶²; o -(CH₂)_o-R⁸⁶;
 R⁷² es H; alquilo inferior; alqueno inferior; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁸⁵; o -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁸⁵;
 R⁷³ es -(CH₂)_oR⁷⁷; -(CH₂)_o(CH₂)_oR⁷⁷; -(CH₂)_iS(CH₂)_oR⁷⁷; o -(CH₂)_iNR²⁰(CH₂)_oR⁷⁷;
 R⁷⁴ es -(CH₂)_pNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_pC(=NR⁸⁰NR⁷⁸R⁷⁹); -(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 45 -(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄N=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰;
 50 -(CH₂)_o(CH₂)_mNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_o(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_o(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_o(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_o(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_o(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_o(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; -(CH₂)_o(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_o(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 55 -(CH₂)_iO(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iO(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_iO(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_iS(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_iS(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰;
 -(CH₂)_iS(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 60 -(CH₂)_iS(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_iS(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁸⁰COR⁶⁴;
 -(CH₂)_pNR⁸⁰COR⁷⁷; -(CH₂)_pNR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹; o -(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹;
 R⁷⁵ es alquilo inferior; alqueno inferior; o arilalquilo inferior;
 R³³ y R⁷⁵ tomados conjuntamente pueden formar: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂; -(CH₂)₂S(CH₂)₂; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂;
 R⁷⁵ y R⁸² tomados conjuntamente pueden formar: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂; -(CH₂)₂S(CH₂)₂; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂;
 65 R⁷⁶ es H; alquilo inferior; alqueno inferior; arilalquilo inferior; -(CH₂)_oOR⁷²; -(CH₂)_oSR⁷²; -(CH₂)_oNR³³R³⁴;
 -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵; -(CH₂)_oNR²⁰CONR³³R⁸²; -(CH₂)_oCOOR⁷⁵; -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹; -(CH₂



5

10

**H34****H35****H36****H37****H38****H39****H40****H41****H42****H43****H44****H45****H46****H47****H48****H49****H50****H51****H52****H53****H54**

R^{78} es H; alquilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior;

R^{78} y R^{82} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;

R^{79} es H; alquilo inferior; arilo; o arilalquilo inferior; o

R^{78} y R^{79} , tomados conjuntamente pueden ser $-(CH_2)_{2-7}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;

R^{80} es H; o alquilo inferior;

R^{81} es H; alquilo inferior; o arilalquilo inferior;

R^{82} es H; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; o arilalquilo inferior;

R^{83} y R^{82} tomados conjuntamente pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;

R^{83} es H; alquilo inferior; arilo; o $-NR^{78}R^{79}$;

R^{84} es $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOH$; $-(CH_2)_pCONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}CONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4CONR^{78}R^{79}$; o $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}CONR^{78}R^{79}$;

R^{85} es alquilo inferior; o alqueno inferior;

R^{86} es fenilo, p-hidroxifenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, p-benciloxifenilo, p-bifenilo o p-benzoilfenilo.

con la condición de que en dicha o dichas cadenas de Z residuos de n α -aminoácidos

- si n es 8, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 8 son:

- 5 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- P3: de tipo E o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de fórmula -A-CO-;
- P5: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- 10 - P6: de tipo D, o el residuo es Pro;
- P7: de tipo o de tipo C o de tipo D o de tipo E; y
- P8: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P2 y P7, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P4 y P5 son posibles además isómeros D;

15 - si n es 9, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 9 son:

- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- 20 - P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P5: de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- 25 - P8: de tipo E o de tipo D; y
- P9: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P2 y P8, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P4, P5 y P6 son posibles además isómeros D;

30 - si n es 10, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 10 son:

- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P3: de tipo C o de tipo E;
- 35 - P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P5: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- P6: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- P7: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Gly o Pro;
- P8: de tipo D o de tipo E;
- 40 - P9: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro; y
- P10: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F; o
- P3 y P8, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P5 y P6 son posibles además isómeros D;

- si n es 11, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 11 son:

- 45 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo C o de tipo D;
- P3: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- 50 - P5: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o P ro;
- P8: de tipo D o de tipo E o de tipo F;
- P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- 55 - P10: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
- P11: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P4 y P8 y/o P2 y P10, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P5, P6 y P7 son posibles además isómeros D;

60 - si n es 12, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 12 son:

- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro;
- 65 - P4: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- P5: de tipo E o de tipo D o de tipo C, o el residuo es Gly o Pro;

- P6: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula -B-CO-;
- P8: de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- 5 - P10: de tipo D o de tipo C, o el residuo es Pro;
- P11: de tipo E o de tipo D; y
- P12: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P4 y P9 y/o P2 y P11, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P6 y P7 son posibles además isómeros D;
- 10 - si n es 13, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 13 son:
- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- 15 P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P5: de tipo E o de tipo D, o el residuo es Gly o Pro;
- P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 20 P8: de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P11: de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P12: de tipo E o de tipo D o de tipo C; y
- 25 P13: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o P4 y P10 y/o P2 y P12, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P6, P7 y P8 son posibles además isómeros D;
- si n es 14, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 14 son:
- 30 - P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E;
- P4: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P5: de tipo E o de tipo D;
- 35 - P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- P9: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo C o de tipo D o de tipo E;
- 40 - P11: de tipo E o de tipo D o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P12: de tipo D o de tipo E;
- P13: de tipo E o de tipo C o de tipo D, o el residuo es Pro; y
- P14: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P5 y P10 y/o P3 y P12, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P7 y P8 son posibles además isómeros D;
- 45 - si n es 15, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 15 son:
- P1: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 50 P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- P5: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P6: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- 55 P7: de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P9: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- P10: de tipo E o de tipo D;
- P11: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- 60 P12: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P13: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P14: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
- P15: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- 65 P6 y P10 y/o P4 y P12 y/o P2 y P14, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P7, P8 y P9 son posibles además isómeros D; y

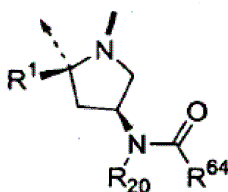
- si n es 16, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 a 16 son:

- P1: de tipo D, o de tipo E o de tipo C o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P2: de tipo E o de tipo F o de tipo D;
- 5 - P3: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P4: de tipo E o de tipo D o de tipo F;
- P5: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P6: de tipo E o de tipo D;
- P7: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Gly o Pro;
- 10 - P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A-CO-, o el residuo es Gly;
- P9: de tipo E o de fórmula -B-CO-, o el residuo es Gly;
- P10: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P11: de tipo E o de tipo C o de tipo D;
- P12: de tipo D o de tipo C o de tipo E, o el residuo es Pro;
- 15 - P13: de tipo E o de tipo C o de tipo F;
- P14: de tipo C o de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
- P15: de tipo E o de tipo C o de tipo D; y
- P16: de tipo C o de tipo D o de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro; o
- P6 y P11 y/o P4 y P13 y/o P2 y P15, tomados conjuntamente, pueden formar un grupo de tipo H; y en P8 y P9 son posibles además isómeros D;
- 20

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que A es un grupo de fórmula

25



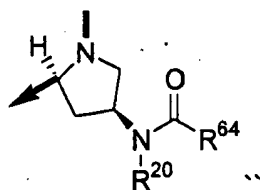
A8'

en la que R^{20} es H o alquilo inferior; y R^{64} es alquilo; alquenilo; arilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior.

- 30 3. Compuestos, según la reivindicación 2, en los que R^{64} es n-hexilo; n-heptilo; 4-(fenil)bencilo; difenilmetilo; 3-amino-propilo; 5-amino-pentilo; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; n-propilo; ciclohexilo; ciclohexilmetilo; n-butilo; fenilo; bencilo; (3-indolil)metilo; 2-(3-indolil)etilo; (4-fenil)fenilo; o n-nonilo.

- 35 4. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que B-CO es Ala; Arg; Asn; Cys; Gln; Gly; His; Ile; Leu; Lys; Met; Phe; Pro; Ser; Thr; Trp; Tyr; Val; Cit; Orn; tBuA; Sar; t-BuG; 4AmPhe; 3AmPhe; 2AmPhe; Phe(mC(NH₂)=NH; Phe(pC(NH₂)=NH; Phe(mNHC(NH₂)=NH; Phe(pNHC(NH₂)=NH; Phg; Cha; C₄al; C₅al; Nle; 2-Nal; 1-Nal; 4Cl-Phe; 3Cl-Phe; 2Cl-Phe; 3,4Cl₂Phe; 4F-Phe; 3F-Phe; 2F-Phe; Tic; Thi; Tza; Mso; AcLys; Dpr; A₂Bu; Dbu; Abu; Aha; Aib; Y(Bzl); Bip; S(Bzl); T(Bzl); hCha; hCys; hSer; hArg; hPhe; Bpa; Pip; OctG; MePhe; MeNle; MeAla; Melle; MeVal; o MeLeu.

- 40 5. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que B es un grupo, con configuración (L), de fórmula



A8''

- 45 en el que R^{20} es H; o alquilo inferior; y R^{64} es alquilo; alquenilo; arilo; arilalquilo inferior; o heteroarilalquilo inferior.

6. Compuestos, según la reivindicación 5, en los que R⁶⁴ es n-hexilo; n-heptilo; 4-(fenil)bencilo; difenilmetilo, 3-amino-propilo; 5-amino-pentilo; metilo; etilo; isopropilo; isobutilo; n-propilo; ciclohexilo; ciclohexilmetilo; n-butilo; fenilo; bencilo; (3-indolil)metilo; 2-(3-indolil)etilo; (4-fenil)fenilo; o n-nonilo.

5 7. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que en la cadena de Z residuos de α -aminoácido

- si n es 8, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 8 son:

- 10 - P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - P2: de tipo E; o de tipo D;
 - P3: de tipo E;
 - P4: de tipo E o de fórmula -A1-A69-CO-;
 - P5: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
 15 - P6: de tipo D;
 - P7: de tipo E; o de tipo D y
 - P8: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - en P4 y P5 son posibles además isómeros D;

20 - si n es 9, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 9 son:

- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - P2: de tipo E; o de tipo D;
 - P3: de tipo C;
 25 - P4: de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P5: de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P6: de tipo D o de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P7: de tipo E o de tipo D;
 - P8: de tipo E; o de tipo D y
 30 - P9: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - en P4, P5 y P6 son posibles además isómeros D;

- si n es 10, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 10 son:

- 35 - P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 - P2: de tipo E; o de tipo D;
 - P3: de tipo C;
 - P4: de tipo E o de tipo D;
 - P5: de tipo E o de fórmula -A1-A69-CO-;
 40 - P6: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
 - P7: de tipo D o de tipo E;
 - P8: de tipo D;
 - P9: de tipo E; o de tipo D y
 - P10: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 45 - en P5 y P6 son posibles además isómeros D;

- si n es 11, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 11 son:

- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 50 - P2: de tipo E; o de tipo D;
 - P3: de tipo D;
 - P4: de tipo E o de tipo C;
 - P5: de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P6: de tipo E, o el residuo es Pro;
 55 - P7: de tipo E, o el residuo es Pro;
 - P8: de tipo D o de tipo E;
 - P9: de tipo D;
 - P10: de tipo E; o de tipo D y
 - P11: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
 60 - en P5, P6 y P7 son posibles además isómeros D;

- si n es 12, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: de tipo C o de tipo E; o de tipo D; o de tipo F;
 65 - P2: de tipo E; o de tipo D;
 - P3: de tipo C o de tipo D;

- P4: de tipo E;
- P5: de tipo E; o de tipo C;
- P6: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- P7: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- 5 - P8: de tipo D;
- P9: de tipo E o de tipo D;
- P10: de tipo D;
- P11: de tipo E; o de tipo D y
- P12: de tipo C o de tipo E; o de tipo D; o de tipo F;
- 10 - en P6 y P7 son posibles además isómeros D;
- si n es 13, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 13 son:
- P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 15 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo C;
- P5: de tipo E o de tipo D;
- P6: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- 20 - P7: de tipo E, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo D, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo D;
- P10: de tipo E o de tipo C;
- P11: de tipo C o de tipo D;
- 25 - P12: de tipo E; o de tipo D y
- P13: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- en P6, P7 y P8 son posibles además isómeros D;
- si n es 14, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 14 son:
- 30 - P1: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- P4: de tipo D;
- 35 - P5: de tipo E;
- P6: de tipo E;
- P7: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- P8: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P9: de tipo D;
- 40 - P10: de tipo C;
- P11: de tipo E o de tipo D;
- P12: de tipo D o de tipo C;
- P13: de tipo E; o de tipo D y
- P14: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- 45 - en P7 y P8 son posibles además isómeros D;
- si n es 15, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 15 son:
- P1: de tipo C y de tipo D; o de tipo E;
- 50 - P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C y de tipo D;
- P4: de tipo E o de tipo C;
- P5: de tipo C;
- P6: de tipo E o de tipo D;
- 55 - P7: de tipo C, o el residuo es Pro;
- P8: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P9: de tipo E o de tipo F, o el residuo es Pro;
- P10: de tipo E;
- P11: de tipo C;
- 60 - P12: de tipo E o de tipo C;
- P13: de tipo D o de tipo C;
- P14: de tipo E; o de tipo D y
- P15: de tipo C y de tipo D; o de tipo E;
- en P7, P8 y P9 son posibles además isómeros D; y
- 65 - si n es 16, los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 16 son:

- P1: de tipo D; o de tipo E;
- P2: de tipo E; o de tipo D;
- P3: de tipo C o de tipo D;
- 5 - P4: de tipo E o de tipo D;
- P5: de tipo D;
- P6: de tipo E;
- P7: de tipo E o de tipo F;
- P8: de tipo E o de tipo F o de fórmula -A1-A69-CO-;
- 10 - P9: de tipo E o de fórmula -B-CO-;
- P10: de tipo D;
- P11: de tipo E;
- P12: de tipo D;
- P13: de tipo E o de tipo C;
- 15 - P14: de tipo C o de tipo D;
- P15: de tipo E; o de tipo D y
- P16: de tipo C o de tipo D; o de tipo E;
- en P8 y P9 son posibles además isómeros D.
- 20 8. Compuestos, según la reivindicación 7, en los que n es 12 y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
- P1: Leu; Arg; Lys; Tyr; Trp; Val; Gln; o 4-AmPhe;
- P2: Arg; Trp; o Gln;
- 25 - P3: Leu; Val; Ile; o Phe;
- P4: Lys; Arg; Gln; o Orn;
- P5: Lys; o Arg;
- P6: Arg; Y(Bzl); o ^DY(Bzl)
- P7: Arg;
- 30 - P8: Trp; Bip; 1-Nal; Y(Bzl); o Val;
- P9: Lys; Arg; Orn; Tyr; Trp; o Gln;
- P10: Tyr; T(Bzl); o Y(Bzl);
- P11: Arg; o Tyr; y
- P12: Val; Arg; 1-Nal; o 4-AmPhe.
- 35 9. Compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, en los que el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
- P1: Leu;
- 40 - P2: Arg;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- 45 - P7: Arg;
- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- 50 - P12: Val; o
- el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
- P1: Leu;
- 55 - P2: Arg;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- 60 - P7: Arg;
- P8: Y(Bzl);
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- 65 - P12: Val; o

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Arg;
- 5 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 10 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: 1-Nal; o

15 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Arg;
- 20 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 25 - P8: Bip;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: Val; o

30 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Arg;
- 35 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 40 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: T(Bzl);
- P11: Arg; y
- P12: Val; o

45 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Arg;
- 50 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 55 - P8: Trp;
- P9: Arg;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: Val; o

60 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Trp;
- 65 - P3: Leu;
- P4: Lys;

- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- P8: Bip;
- 5 - P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: Val; o
- 10 el patrón es ^DPro-Phe; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
 - P1: Leu;
 - P2: Arg;
 - P3: Leu;
 - 15 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - P6: Arg;
 - P7: Arg;
 - P8: Trp;
 - 20 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Arg; y
 - P12: Val; o
 - 25 el patrón es ^DPro-(2R,4S)-4-[n-hexilcarbonilamino]-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
 - P1: Leu;
 - P2: Arg;
 - 30 - P3: Leu;
 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - P6: Arg;
 - P7: Arg;
 - 35 - P8: Trp;
 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Arg; y
 - P12: Val; o
 - 40 el patrón es ^DPro-(2R,4S)-4-[ciclohexilcarbonilamino]-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
 - P1: Leu;
 - 45 - P2: Arg;
 - P3: Leu;
 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - P6: Arg;
 - 50 - P7: Arg;
 - P8: Trp;
 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Arg; y
 - 55 - P12: Val; o
 - el patrón es de fórmula (c1) en la que R²⁰ es H; R³⁵ es metilo; R³⁶ es metoxi; R³⁷ es H y R³⁸ es H; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
 - 60 - P1: Leu;
 - P2: Arg;
 - P3: Leu;
 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - 65 - P6: Arg;
 - P7: Arg;

- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: Val; o

5

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Arg;
- P2: Trp;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Val; o

10

15

20

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Trp;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

25

30

35

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; y los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Arg;
- P2: Trp;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

40

45

50

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Leu;
- P2: Arg;
- P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: ^DY(Bzl);
- P7: Arg;
- P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Arg; y
- P12: Val; o

55

60

65

el patrón es ^DPro- ^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Arg;
- P2: Bip;
- 5 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 10 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Lys;
- P2: Trp;
- 20 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 25 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Tyr;
- P2: Trp;
- 35 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 40 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

el patrón es ^DPro- ^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Trp;
- P2: Trp;
- 50 - P3: Leu;
- P4: Lys;
- P5: Lys;
- P6: Arg;
- P7: Arg;
- 55 - P8: Trp;
- P9: Lys;
- P10: Tyr;
- P11: Tyr; y
- P12: Arg; o

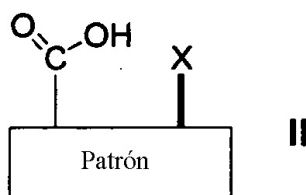
el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:

- P1: Val;
- P2: Trp;
- 65 - P3: Leu;
- P4: Lys;

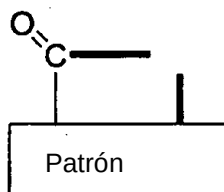
- 5 - P5: Lys;
 - P6: Arg;
 - P7: Arg;
 - P8: Trp;
 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Tyr; y
 - P12: Arg o
- 10 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
- 15 - P1: Gln;
 - P2: Trp;
 - P3: Leu;
 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - P6: Arg;
 - P7: Arg;
 - P8: Trp;
 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Tyr; y
 - P12: Arg; o
- 20 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Tyr; y
 - P12: Arg; o
- 25 el patrón es ^DPro-^LPro; n es 12; los residuos de aminoácidos en las posiciones 1 - 12 son:
- 30 - P1: Leu;
 - P2: Arg;
 - P3: Leu;
 - P4: Lys;
 - P5: Lys;
 - P6: Y(Bzl);
 - P7: Arg;
 - P8: Trp;
 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Arg; y
 - P12: Val.
- 35 - P9: Lys;
 - P10: Tyr;
 - P11: Arg; y
 - P12: Val.
- 40 10. Enantiómeros de los compuestos de fórmula Ia y Ib, según la reivindicación 1.
11. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como sustancias terapéuticamente activas.
- 45 12. Composición farmacéutica que contiene un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un portador farmacéuticamente inerte.
13. Composiciones, según la reivindicación 12, en una forma adecuada para su administración oral, tópica, transdermal, por inyección, bucal, transmucosal, pulmonaria o por inhalación.
- 50 14. Composiciones, según las reivindicaciones 12 ó 13, en forma de tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, líquidos, geles, apósitos, cremas, ungüentos, jarabes, emulsiones, suspensiones, aerosoles, nebulizadores o supositorios.
- 55 15. Utilización de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones, siendo en particular dichas infecciones pulmonares de fibrosis quística, o para la fabricación de un medicamento útil contra células malignas para el tratamiento del cáncer.
- 60 16. Utilización de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como desinfectantes o conservantes de productos alimenticios, cosméticos y medicamentos.
17. Utilización de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la prevención de la colonización microbiana de superficies.
- 65

18. Procedimiento para la fabricación de los compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende

- (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado apropiadamente protegido en N de un aminoácido que, en el producto final deseado está en la posición $n/2$, $n/2 + 1$ o $n/2 - 1$ si n es un número par y, respectivamente, en la posición $n/2 + 1/2$ o $n/2 - 1/2$ si n es un número impar, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
- (c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado de aminoácido apropiadamente protegido en N que en el producto final deseado está una posición más cerca del residuo de aminoácido N-terminal, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de este modo;
- (e) repetir, si es necesario, las etapas (c) y (d) hasta que se haya introducido el residuo de aminoácido N-terminal; (f) acoplar el producto obtenido de este modo a un compuesto de fórmula general



en la que



es tal como se define anteriormente y X es un grupo protector de N o, alternativamente

- (fa) acoplar el producto obtenido en la etapa (d) o (e) con un derivado apropiadamente protegido en N de un aminoácido de la fórmula general



- en la que B y A son tal como se han definido anteriormente, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (fb) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo; y
- (fc) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado apropiadamente protegido en N de un aminoácido de la anterior fórmula general IV y, respectivamente, III, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (g) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (f) o (fc);
- (h) acoplar el producto obtenido de este modo a un derivado apropiadamente protegido en N del aminoácido que, en el producto final deseado está en la posición n, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (i) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
- (j) acoplar el producto obtenido de este modo a un derivado apropiadamente protegido en N del aminoácido que, en el producto final deseado es una posición posterior a la posición n, estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado del aminoácido protegido en N, igualmente protegido de forma apropiada;
- (k) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
- (l) repetir, si son necesarias, las etapas (j) y (k) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácidos;
- (m) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcional protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el o los grupos reactivos liberados de este modo;
- (o) separar el producto obtenido de este modo del soporte sólido;
- (p) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
- (q) si, se desea
- formar una o varios enlaces intercatenarios entre cadenas laterales de residuos de aminoácidos apropiados en posiciones opuestas de la región de cadena β ;
- (r) eliminar cualquier grupo protector presentes en los grupos funcionales de los miembros de la cadena de residuos de aminoácidos y, si se desea, cualquier grupo o grupos protectores que pueden estar presente también en la molécula; y

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

- 5 19. Modificación del procedimiento, según la reivindicación 18, para la fabricación de los compuestos, según la reivindicación 10, en el que se utilizan enantiómeros de todos los materiales de partida quirales.