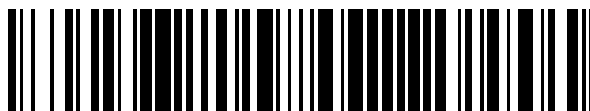


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 817**

51 Int. Cl.:

C07K 7/64

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011** **E 11702229 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2531520**

54 Título: **Miméticos de péptido fijados a un molde con actividad moduladora de CXCR7**

30 Prioridad:

05.02.2010 WO PCT/EP2010/051417

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

19.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOMBERT, FRANK, OTTO;
LEDERER, ALEXANDER;
LÖWE, RALF;
OBRECHT, DANIEL;
ROMAGNOLI, BARBARA;
ZIMMERMANN, JOHANN y
PATEL, KALPANA**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 586 817 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

Miméticos de péptido fijados a un molde con actividad moduladora de CXCR7

5 La presente invención da a conocer nuevos miméticos de péptido que incorporan una cadena de residuos de α -aminoácido, tal como se define a continuación, unidos a un molde que proporciona limitaciones estructurales específicas para una conformación de horquilla β . Estos miméticos de horquilla β fijados a un molde presentan una actividad moduladora selectiva sobre el receptor CXCR7 y, de este modo, son útiles en el tratamiento de una
10 variedad de enfermedades y trastornos mediados por la actividad de CXCR7, o apoyados a través de la misma, o en el apoyo de tratamientos terapéuticos de afecciones específicas de la enfermedad de causa principalmente diferente. La presente invención se refiere a procedimientos de utilización de estos compuestos en el tratamiento de las diversas enfermedades y trastornos, a composiciones farmacéuticas y a formas que comprenden estos compuestos y a procedimientos eficaces para la preparación y producción de estos compuestos y sus intermedios.

15 Muchos procedimientos biológicos médicamente relevantes están mediados por la transducción de señales que implica quimiocinas y sus receptores, por ejemplo el reclutamiento específico en tejido de los leucocitos a los sitios de inflamación. En cuanto a otros pares de ligando/receptor de su superfamilia, los GPCR, para algunos receptores el alcance completo de la actividad aguas abajo y, a veces, la función específica del órgano sigue aún sin entenderse completamente. Uno de estos GPCR recientemente identificados es el receptor de quimiocina CXCR7 (RDC1), que se une con alta afinidad a las quimiocinas inflamatorias y de conducción CXCL11 (ITAC) y CXCL12 (SDF-1) (K. Balabanian, B. Lagane y otros, J. Biol. Chem. 2005, 280, 35760-35766).

20 La CXCL12 también se une a otro receptor de quimiocina, CXCR4, y se ha demostrado que el eje CXCL12/CXCR4 desempeña un papel crucial en diferentes enfermedades inflamatorias y cáncer. El reciente descubrimiento de que la CXCL12 se une tanto a CXCR4 como a CXCR7 indica que las funciones fisiológicas y patológicas de CXCL12 podrían estar mediadas por dos receptores distintos (C. Dambly-Chaudière y otros, BMC Dev. Biol. 2007, 7-23).

25 A diferencia de CXCR4, CXCR7 no induce respuestas de quimiocina habituales, tales como la movilización de calcio. En cambio, descubrimientos recientes indican que el receptor tiene una función clave en la generación de un gradiente local de CXCL12 para la migración dependiente de CXCR4 mediante la captura de CXCL12. Estas observaciones parecen estar a favor de un papel principal de CXCR7 como receptor señuelo ("CXCL12 sink") con la función crítica de depurar el exceso de CXCL12 mediante internalización (B. Boldajipour, H. Mahabaleshwar y otros, Cell, 2008, 132, 463-73; Cell Adh. Migr. 2008, 2, 69-70). Además, se ha observado que CXCR7 puede modular la actividad de CXCR4 mediante la formación de heterodímeros y que puede activar otras vías de señalización intracelular (A. Levoye, K. Balabanian y otros, Blood 2009, 113, 6085-93).

30 Como consecuencia de la estrecha relación funcional entre los dos receptores, CXCR7 puede estar implicado en las mismas afecciones patológicas en las que se ha observado que CXCR4 desempeña un papel importante. En particular, CXCR7 se expresa de manera destacada en una variedad de tumores y sus respectivas líneas celulares tumorales (por ejemplo, próstata, vejiga, cáncer de mama, mieloma múltiple, rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón no microcítico); su nivel de expresión, a menudo, se correlaciona con el crecimiento del tumor y, además, con la capacidad de invasión. Se han sugerido dos mecanismos principales para el papel de CXCR7 en el desarrollo y la metástasis tumoral: 1) aumento de la proliferación y supervivencia de células de cáncer, que puede estar apoyado por un efecto proangiogénico; 2) CXCR7 favorece la adhesión y la migración transendotelial de células cancerosas
35 junto con la migración mediada por CXCR4.

40 Además, estudios recientes sugieren que CXCR7 también puede estar implicado en la artritis reumatoide, otras enfermedades inflamatorias crónicas y/o autoinmunes (G. Graham y otros, Curr. Mol. Med. 2009, 9 (2), 86-93) o la hipertensión arterial pulmonar, ya que se regula por incremento en ciertos tejidos específicos, tales como en los pulmones en condiciones hipóxicas (C.M. Costello, P. McLoughlin y otros, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2008, 295 (2), 272-284).

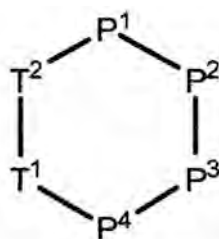
45 Ahora, la presente invención da a conocer nuevas entidades químicas para una posible utilización como ligandos potentes, selectivos y con capacidad farmacológica para el receptor de GPC, CXCR7. En los compuestos descritos a continuación, se utiliza una estrategia especial para estabilizar las conformaciones de horquilla β en miméticos con un esqueleto con horquillas β cíclicas que muestran actividad selectiva contra el receptor CXCR7. Esto implica el trasplante de una secuencia en bucle de un biopolímero natural o no natural sobre un molde, cuya función es restringir el esqueleto en bucle del péptido a una geometría en horquilla β .

50 En la bibliografía se han descrito péptidos miméticos en horquilla unidos a un molde (D. Obrecht, J. A. Robinson, Adv. Med. Chem. 1999, 4, 1-68; J. A. Robinson, Syn. Lett. 2000, 4, 429-441) y se ha establecido la capacidad de generar miméticos de péptido con horquilla β 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 con horquilla, que, a su vez, facilitan
55 considerablemente los estudios de estructura-actividad y, por lo tanto, el descubrimiento de nuevas moléculas con

una actividad agonista y antagonista potente y, en especial, selectiva.

Existen pocos estudios en el sector que describen péptidos tetrámeros unidos a un molde como agonistas y/o antagonistas de los GPCR en general (por ejemplo, el documento WO2008092281). La presente invención da a conocer ahora nuevos compuestos, que difieren significativamente en la estructura y muestran una actividad biológica elevada y una selectividad sorprendente para un nuevo receptor específico en este sector, en particular, para el receptor CXCR7.

La presente invención se refiere a nuevos miméticos de péptido con horquilla β de la fórmula general (I)

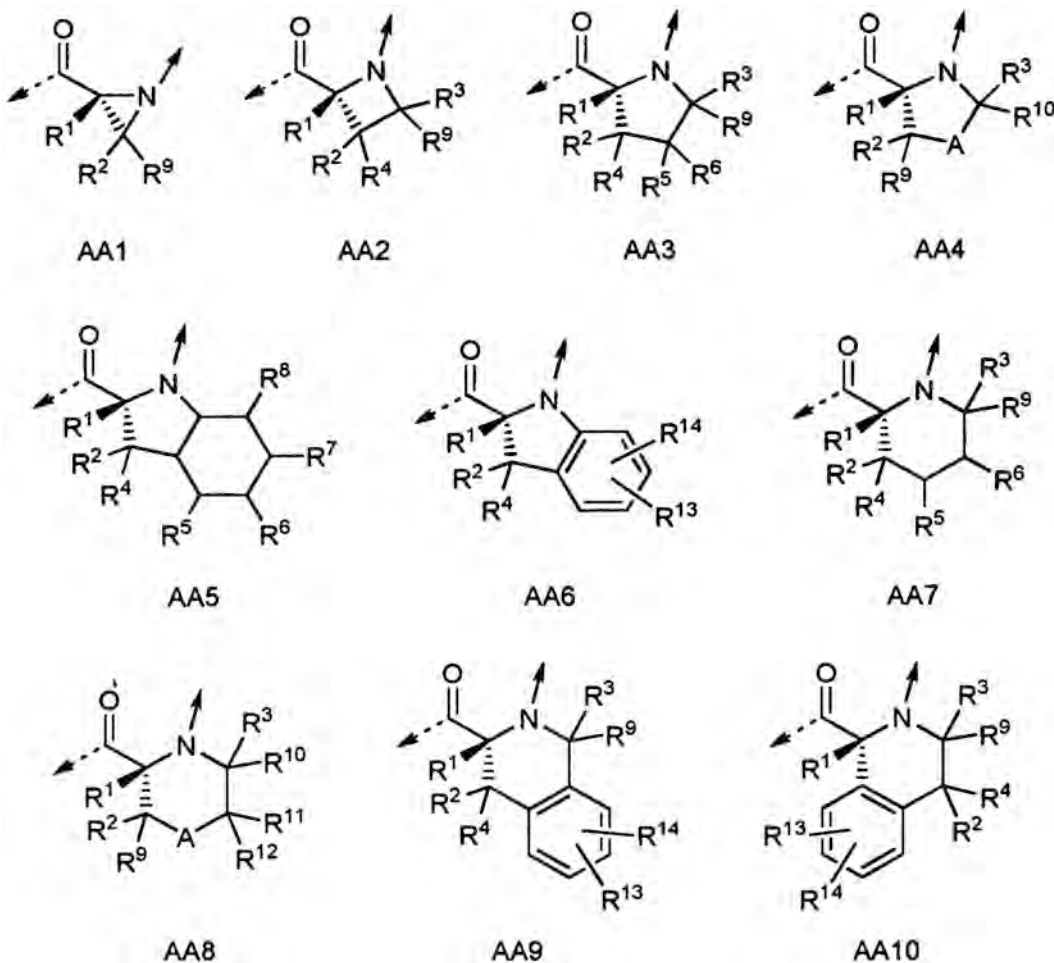


(I)

en la que los elementos individuales T o P están conectados en cualquier dirección desde el punto de unión del carbonilo (C=O) al nitrógeno (N) del siguiente elemento y en la que

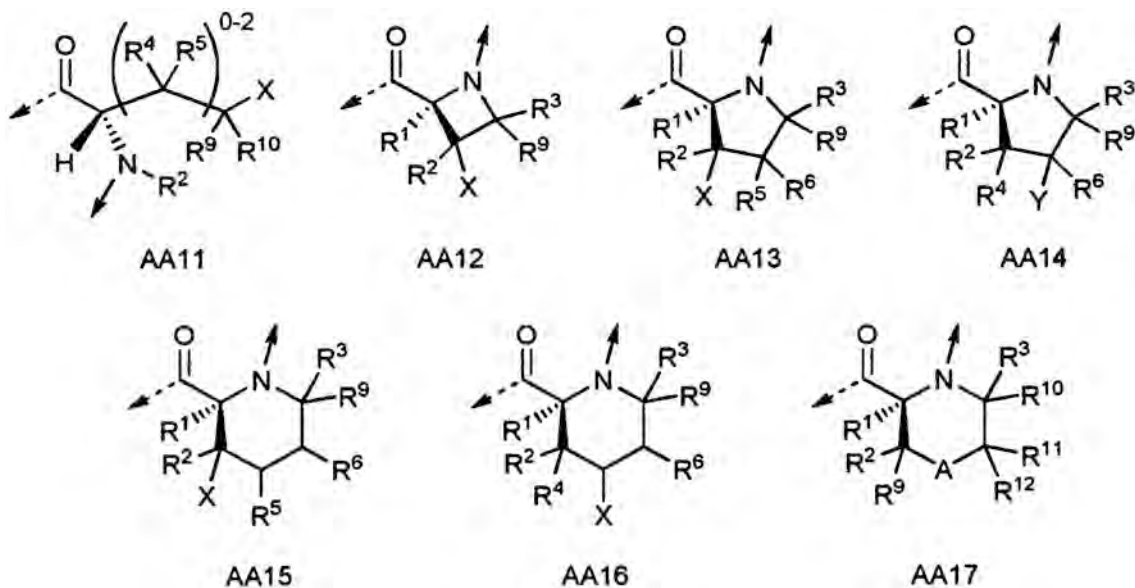
- bien,

T¹ es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas



y

T² es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

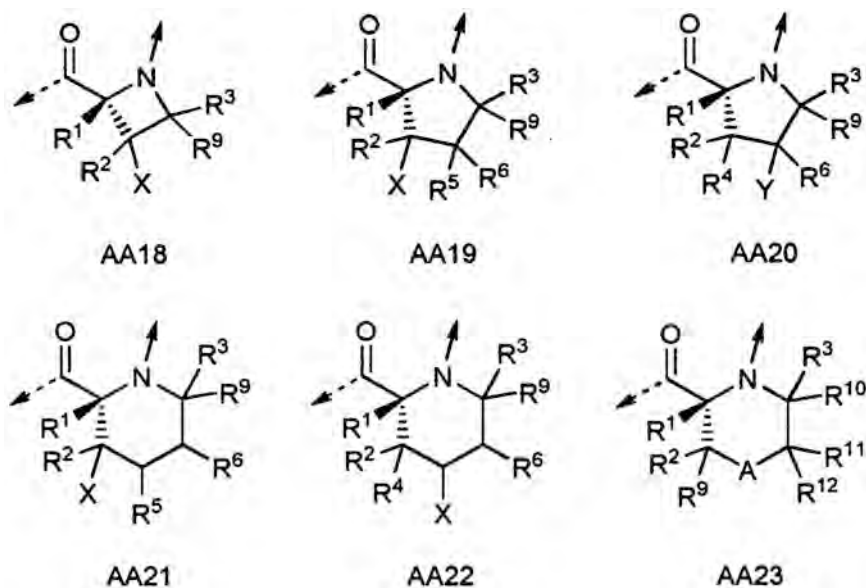


5

- o bien,

T¹ es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

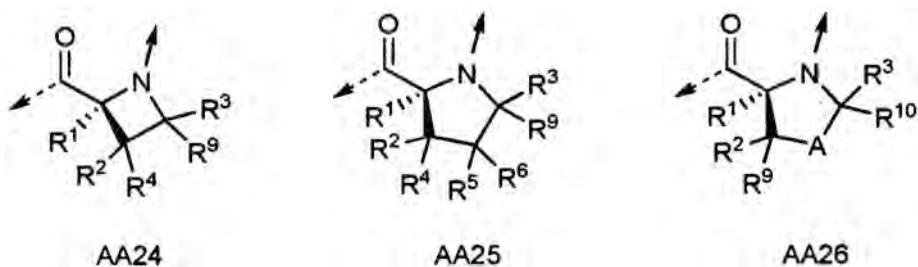
10

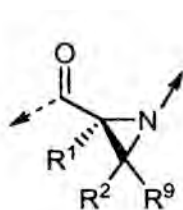


y

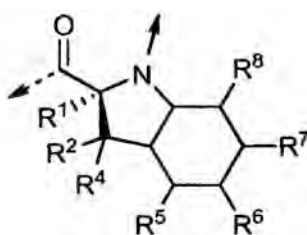
T² es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas AA11 a AA17, anteriormente en el presente documento, o un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

15

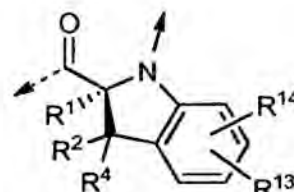




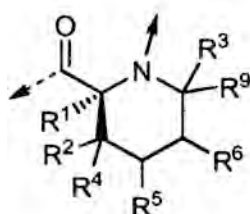
AA27



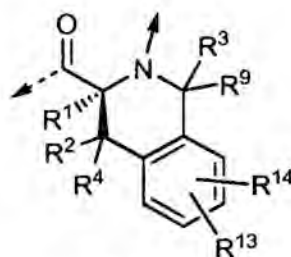
AA28



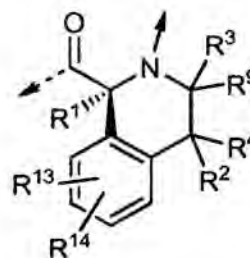
AA29



AA30



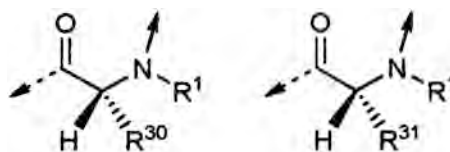
AA31



AA32

P¹, P³ y P⁴ son, de manera independiente, -NR¹CH(R²⁹)CO-; -NR¹CH(R³⁰)CO-; o -NR¹CH(R³¹)CO-;
P² es un residuo de α-aminoácido de una de las fórmulas

5



AA33

AA34

A es O; NR¹⁷; S; SO; o SO₂;

X es OH; NH₂; OR¹⁶; NR¹R¹⁶; o NR¹⁷R¹⁸;

Y es NH₂; F; OR¹⁶; NR¹R¹⁶; o NR¹⁷R¹⁸;

R¹, R² y R³ son, de manera independiente, H; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷;

-(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷;

-(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸;

-(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o -(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵; o

R⁴ y R² tomados juntos pueden formar =O; -(CHR¹⁵)_p; -(CH₂)_nO(CH₂)_m; -(CH₂)_nS(CH₂)_m; o -(CH₂)_nNR¹(CH₂)_m; o R⁴

y R⁵; R⁵ y R⁶; R⁶ y R⁷; R⁷ y R⁸; o R⁶ y R⁹ tomados juntos pueden formar: -(CHR¹⁵)_p; -(CH₂)_nO(CH₂)_m;

-(CH₂)_nS(CH₂)_m; o -(CH₂)_nNR¹(CH₂)_m; o

R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, X;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷;

-(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷;

-(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸;

-(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o -(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵; o

R¹¹ y R¹² tomados juntos pueden formar =O; o =NR¹;

R¹³ y R¹⁴ son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; CF₃; OCF₃; OCHF₂; CN; NO₂; alquilo inferior; alqueno inferior;

arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸;

-(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸;

-(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o

-(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵;

R¹⁵ es H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior;

heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹)_nOR¹⁷;

-(CHR¹)_nSR¹⁷; -(CHR¹)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nNR²⁰C(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹)_nCONR¹⁷R¹⁸;

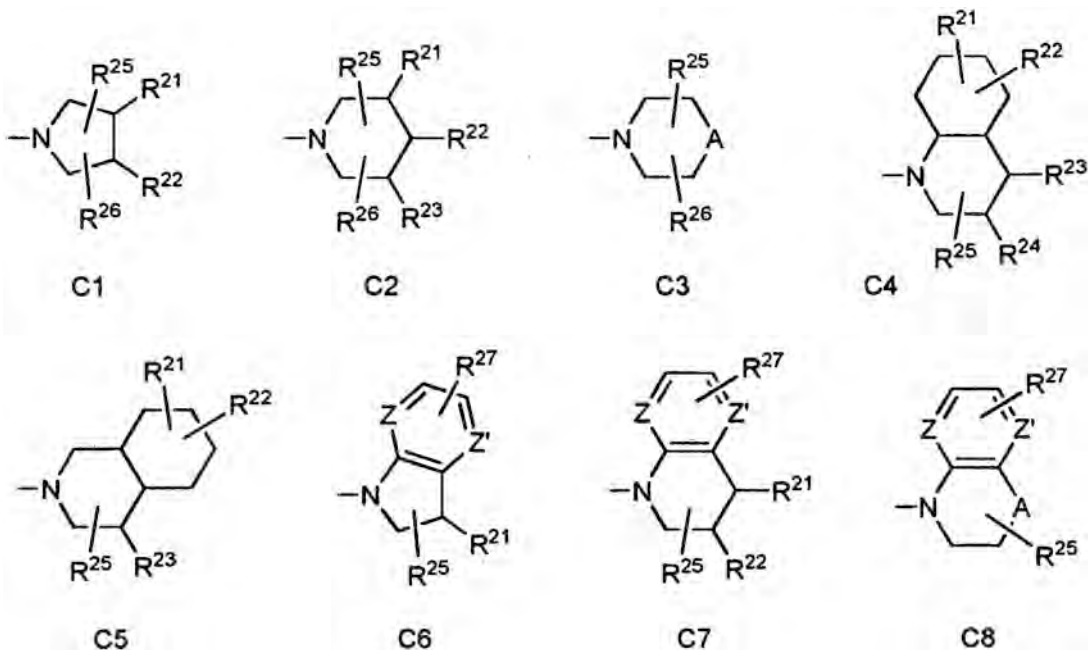
-(CHR¹)_nSO₂R¹⁷; o -(CHR¹)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸;

R¹⁶ es CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior;

heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; heteroaril-heterocicloalquilo; $-(CHR^1)_sOR^{17}$; $-(CHR^1)_sSR^{17}$; $-(CHR^1)_sNR^{17}R^{18}$; $-C(HR^1)_oCOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$; o $-(CHR^1)_oSO_2R^{17}$;

5 R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} son, de manera independiente, H; alquilo inferior; alqueno inferior; alcoxi inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o

los elementos estructurales $-NR^{17}R^{18}$ y $-NR^{19}R^{20}$ pueden formar, de manera independiente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o un grupo de una de las fórmulas



Z , Z' y Z'' son, de manera independiente, $-CR^{39}$, o N;

15 R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son, de manera independiente, H; F; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CHR^1)_oOR^{17}$; $-(CHR^1)_oSR^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oOCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}CONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}COR^{17}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oPO(OR^2)_2$; $-(CHR^1)_oSO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}SO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oSO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oR^{38}$; o $-(CHR^1)_oO(CHR^2)_mR^{38}$;

20 R^{25} y R^{26} son, de manera independiente, H; F; CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CHR^1)_oOR^{17}$; $-(CHR^1)_oSR^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oOCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}CONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}COR^{17}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oPO(OR^2)_2$; $-(CHR^1)_oSO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}SO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oSO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oR^{38}$; o $-(CHR^1)_oO(CHR^2)_mR^{38}$;

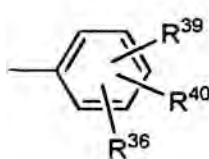
25 R^{27} es H; F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; $OCHF_2$; CN; NO_2 ; alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CHR^1)_oOR^{17}$; $-(CHR^1)_oSR^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oOCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}CONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}COR^{17}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oPO(OR^2)_2$; $-(CHR^1)_oSO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oNR^{17}SO_2R^{17}$; $-(CHR^1)_oSO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CHR^1)_oR^{38}$; o $-(CHR^1)_oO(CHR^2)_mR^{38}$;

30 R^{29} es H; alquilo; alqueno; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; $-(CHR^4)_oOR^{17}$; $-(CHR^4)_oSR^{17}$; o $-(CHR^4)_oNR^{17}R^{18}$;

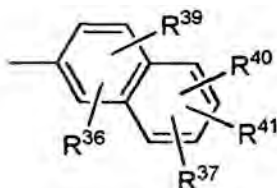
R^{30} es $-(CR^1R^4)_nR^{35}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{35}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{35}$; o $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_mR^{35}$;
 R^{31} es alquilo; alqueno; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{16}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{32}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}COR^{18}$;
 $-(CH_2)_qC(=NR^{15})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_qC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_qC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$;
 $-(CR^1R^{15})_qNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{20}C(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CR^1R^{15})_qOR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qOR^{32}$;
35 $-(CR^1R^{15})_qSR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2R^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}SO_2R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{17}R^{16}$;
 $-(CR^1R^{15})_qNR^{19}SO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qPO(OR^2)_2$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$;
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$;
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{19}R^{20}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$;
 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$;
40 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qCOOR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qCONR^{17}R^{18}$; o $-(CR^1R^{15})_qCOR^{33}$;

R^{32} es $-COR^{29}$; $-COR^{30}$; $-CO(CR^1R^{15})_oR^{17}$; $-CO(CR^1R^{15})_oOR^{17}$; $-CO(CR^1R^{15})_oNR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{15})_oNR^{17}R^{16}$;
 $-CO(CR^1R^{29})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{30})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{34})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$;
 $-CO(CHR^1)_oCONR^{17}SO_2R^{18}$; $-CO(CR^1R^{15})_oNR^{17}SO_2R^{18}$; $-CONR^1(CHR^1)_nNR^2(CHR^1)_mR^{16}$;

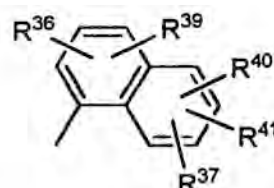
- $-\text{CO}(\text{CHR}^{17})_n\text{O}(\text{CHR}^{15})_m\text{R}^{16}$; $-\text{CONR}^1(\text{CHR}^{17})_n\text{O}(\text{CHR}^{15})_m\text{R}^{16}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{29}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{30}$; $-\text{SO}_2(\text{CR}^1\text{R}^{15})_o\text{R}^{17}$; o
 $-\text{SO}_2(\text{CR}^1\text{R}^{15})_o\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.
 R^{33} es $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{29})\text{COOR}^{17}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{29})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{30})\text{COOR}^{17}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{30})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{34})\text{COOR}^{17}$; o $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{34})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 R^{34} es $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{OR}^{17}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SR}^{17}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{R}^{17}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{PO}(\text{OR}^1)_2$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{COOR}^{17}$; o $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 R^{35} es un grupo arilo de una de las fórmulas



AR1

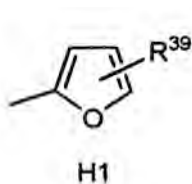


AR2

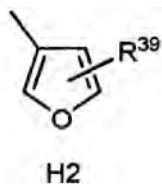


AR3

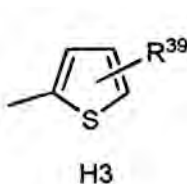
o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



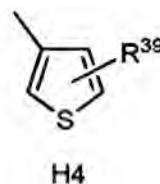
H1



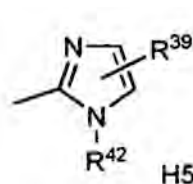
H2



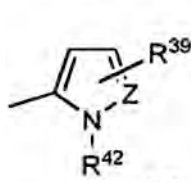
H3



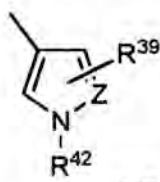
H4



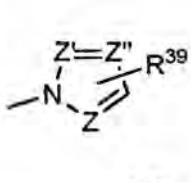
H5



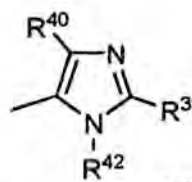
H6



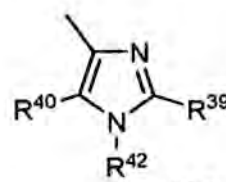
H7



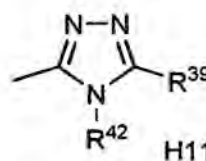
H8



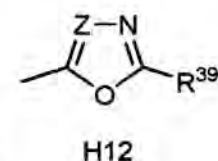
H9



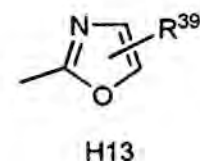
H10



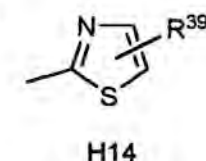
H11



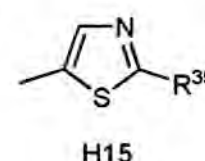
H12



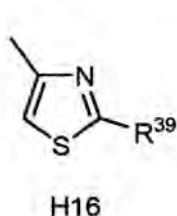
H13



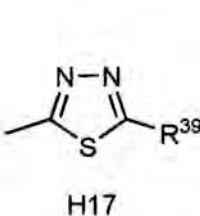
H14



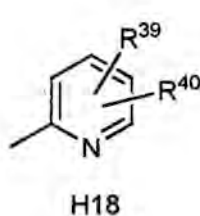
H15



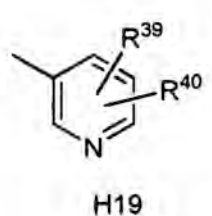
H16



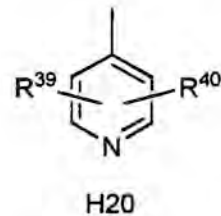
H17



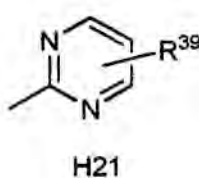
H18



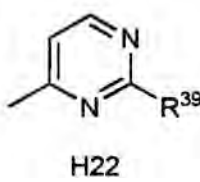
H19



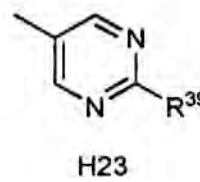
H20



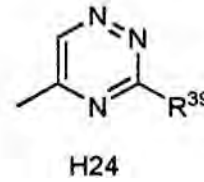
H21



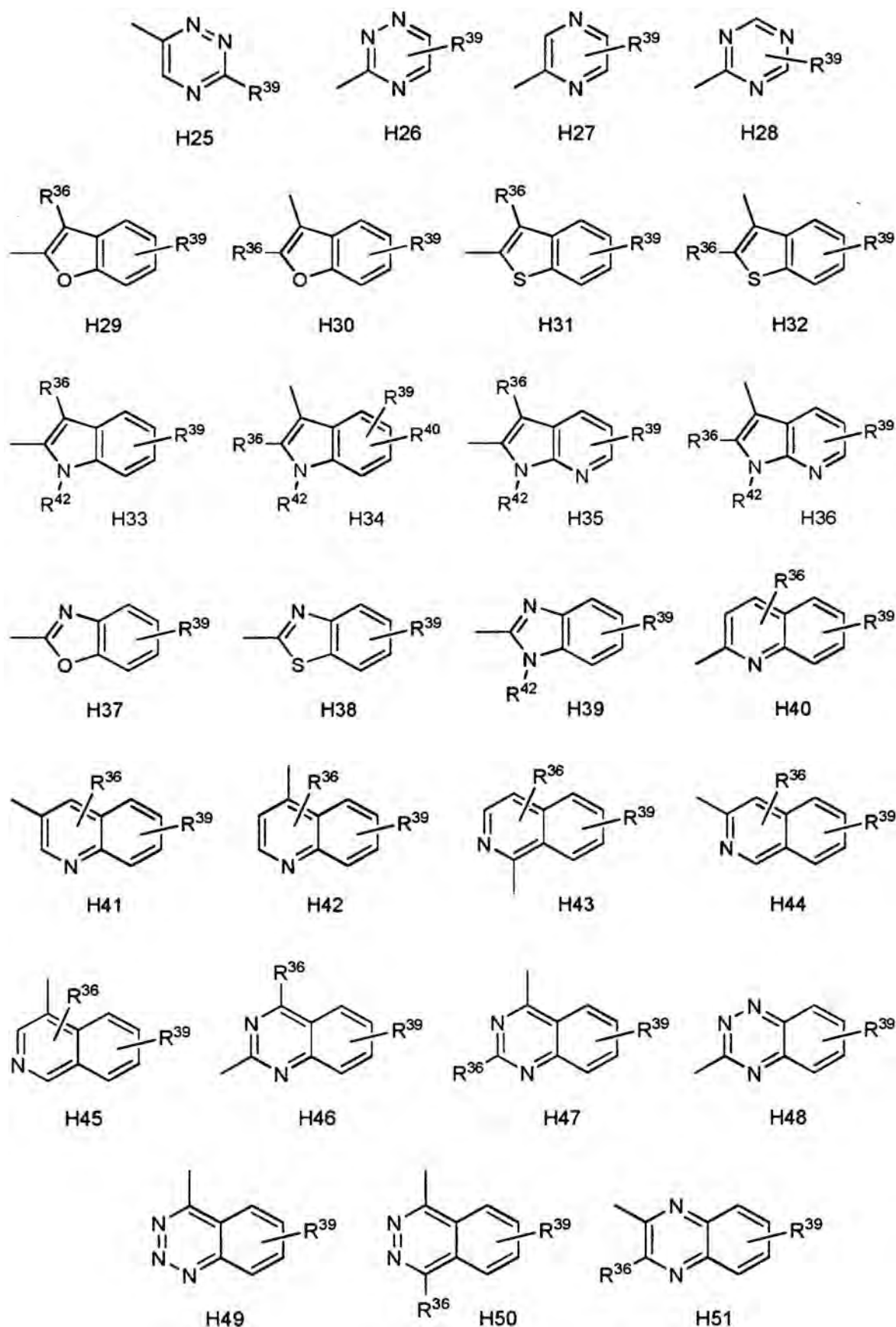
H22



H23

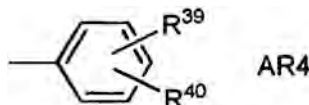


H24



5 R^{36} y R^{37} son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; $OCHF_2$; CN; NO_2 ; alquilo inferior; alquienilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CH_2)_6R^{36}$; $-(CH_2)_6OR^{17}$; $-O(CH_2)_6R^{36}$; $-(CH_2)_6SR^{17}$;

$-(CH_2)_oNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oNR^1CONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oNR^1COR^{17}$; $-(CH_2)_oCOOR^{17}$;
 $-(CH_2)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oPO(OR^1)_2$; $-(CH_2)_oSO_2R^{16}$; o $-(CH_2)_oCOR^{17}$;
 R^{38} es un grupo arilo de la fórmula



R^{39} , R^{40} y R^{41} son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; $-NR^1R^{17}$;
 $-(CH_2)_oCOOR^{17}$; $-(CH_2)_oCONR^1R^{17}$; alquilo inferior; alcoxi inferior; o alquenilo inferior;
 R^{42} es H; alquilo inferior; o aril-alquilo inferior; n y m son, de manera independiente, un número entero de 0-5 con la
 condición de que $n + m \leq 6$; o es 0-4; p es 2-6; q es 1-6; r es 1-3; s es 0-4
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cada grupo individual " R^x " con el mismo número índice x para $x = 1-42$ en una fórmula específica se selecciona, de
 manera independiente, y, por lo tanto, estos grupos son los mismos o diferentes.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo", por sí solo o en combinaciones (es decir, como parte de
 otro grupo, tal como "arilalquilo") designa radicales de hidrocarburos saturados, de cadena lineal o ramificada que
 tienen hasta 12, de manera preferente, hasta 8, átomos de carbono y pueden estar, de manera opcional, sustituidos.
 Según una realización preferente de la presente invención, "alquilo" es "alquilo inferior", que designa grupos alquilo
 que tienen hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquenilo", por sí solo o en combinaciones, designa radicales de hidrocarburos de cadena lineal o
 ramificada que tienen hasta 12, de manera preferente, hasta 8, átomos de carbono y que contienen, como mínimo,
 uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro dobles enlaces olefínicos. Dichos restos alquenilo
 están, de manera opcional, sustituidos y pueden existir como configuraciones *E* o *Z*, las cuales son, ambas, parte de
 la presente invención.

El término "cicloalquilo", por sí solo o en combinaciones, se refiere a un resto alicíclico saturado o parcialmente
 insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono y puede estar, de manera opcional, sustituido. Entre los
 ejemplos de este resto se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, ciclohexilo, norbonilo, decalilo y similares.

El término "heterocicloalquilo", por sí solo o en combinaciones, describe un resto monocíclico o bicíclico saturado o
 parcialmente insaturado que tiene de tres a nueve átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos en el
 anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Este término incluye, por ejemplo, morfolino, piperazino,
 azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, octahidro-1*H*-indolilo, 1,7-diazaespiro[4.4]nonano y similares.
 Dicho anillo o anillos de heterocicloalquilo pueden estar, de manera opcional, sustituidos.

El término "arilo", por sí solo o en combinaciones, designa radicales de hidrocarburo carbocíclicos aromáticos que
 contienen uno o dos anillos de seis elementos, tales como fenilo o naftilo, que pueden estar, de manera opcional,
 sustituidos con hasta tres sustituyentes, tales como Br, Cl, F, CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $N(CH_3)_2$, NO_2 , alquilo inferior,
 alquenilo inferior, fenilo o fenoxi. El término "heteroarilo", por sí solo o en combinaciones, designa radicales
 heterocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de cinco y/o seis elementos, conteniendo, como mínimo,
 uno de ellos hasta cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que comprende O, S y N, y en el que los radicales
 heteroarilo o formas tautoméricas de los mismos pueden estar unidos a través de cualquier átomo adecuado. Dicho
 anillo o anillos heteroarilo están, de manera opcional, sustituidos, por ejemplo, tal como se ha indicado anteriormente
 para "arilo".

El término "arilalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha
 definido anteriormente, sustituido por un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de
 restos arilalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo,
 2-fenilpropilo y similares. De manera similar, el término "aril-alquilo inferior", se refiere al resto anterior, pero en el
 que el grupo alquilo es un grupo "alquilo inferior".

El término "heteroarilalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, tal como se
 ha definido anteriormente, sustituido por un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente. De manera
 análoga, el término "heteroaril-alquilo inferior", se refiere al resto anterior, pero en el que el grupo alquilo es un grupo
 "alquilo inferior".

El término "aril-cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como
 se ha definido anteriormente, sustituido o anillado por un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente. Entre los
 ejemplos de restos aril-cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, fenilciclopentilo,
 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

El término "aril-heterocicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido o anillado por un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de restos aril-heterocicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y similares.

El término "heteroaril-cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, sustituido o anillado por un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de restos heteroaril-cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo y similares.

El término "heteroaril-heterocicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicloalquilo tal como se ha definido anteriormente, sustituido o anillado por un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de restos heteroaril-heterocicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, 4-(tiazol-2-il)piperazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

Los términos "cicloalquil-arilo", "heterocicloalquil-arilo", "cicloalquil-heteroarilo", y "heterocicloalquil-heteroarilo", tal como se utilizan en el presente documento, se definen de forma análoga a los términos "aril-cicloalquilo", "aril-heterocicloalquilo", "heteroaril-cicloalquilo" y "heteroaril-heterocicloalquilo", tal como se han definido anteriormente, pero conectados en la dirección opuesta, por ejemplo, en lugar de 4-(tiazol-2-il)piperazinilo, el término se refiere a 2-(piperazin-1-il)tiazolilo y similares.

Los términos "alcoxi" y "ariloxi", por sí solos o en combinaciones, se refieren a los grupos de -O-alquilo y -O-arilo, respectivamente, en los que un grupo alquilo o un grupo arilo son tal como se han definido anteriormente.

La expresión "de manera opcional sustituido" pretende significar que un grupo, tal como, aunque sin limitarse a los mismos, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi y ariloxi, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados, de manera independiente, entre, aunque sin limitarse a los mismos, por ejemplo, amino (-NH₂), dimetilamino, nitro (-NO₂), halógeno (F, Cl, Br, I), CF₃, ciano (-CN), hidroxilo, metoxi, oxo (=O), carboxi, fenilo, feniloxi, bencilo, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, etc.

El término "inferior" designa radicales y compuestos que tienen hasta 6 átomos de carbono. De este modo, por ejemplo, el término "alquilo inferior" designa radicales de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo y similares.

Los miméticos de péptido de la presente invención también pueden ser diastereómeros (por ejemplo, epímeros) de los compuestos de fórmula (I) basándose en los centros quirales, en los que la estereoquímica absoluta no está definida de manera explícita en la descripción anterior. Estos estereoisómeros se pueden preparar mediante una modificación del procedimiento descrito a continuación, en la que se utilizan epímeros o enantiómeros de materiales de partida quirales. En el caso de estereoquímica ambigua en la descripción anterior, cada epímero individual es parte de la presente invención, así como la mezcla de ambos.

Una realización adicional de la presente invención también pueden incluir compuestos, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene un número de masa atómica o másico diferente del número de masa atómica o másico que se encuentra normalmente en la naturaleza, por ejemplo, compuestos enriquecidos en ²H (D), ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹²⁷I, etc. Estos análogos isotópicos y sus sales y formulaciones farmacéuticas se consideran agentes útiles en el tratamiento y/o diagnóstico, por ejemplo, aunque sin limitarse a los mismos, en los que un ajuste del tiempo de semivida *in vivo* podría conducir a una pauta de dosificación optimizada.

Una realización particular de la presente invención se refiere a derivados de fórmula general (I), en los que de manera específica

R¹⁶ es CF₃; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹)_sOR¹⁷; -(CHR¹)_sSR¹⁷; -(CHR¹)_sNR¹⁷R¹⁸; -C(HR¹)_oCOR¹⁷; -(CHR¹)_oCOOR¹⁷; -(CHR¹)_oCONR¹⁷R¹⁸; o -(CHR¹)_oSO₂R¹⁷; R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son, de manera independiente, H; alquilo inferior; alquenilo inferior; alcoxi inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior; o los elementos estructurales -NR¹⁷R¹⁸ y -NR¹⁹R²⁰ pueden formar, de manera independiente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o un grupo de una de las fórmulas anteriores C1 a C8; R³¹ es alquilo; alquenilo; -(CR¹R¹⁵)_qNR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_qNR²R¹⁶; -(CR¹R¹⁵)_qNR¹⁷COR¹⁸; -(CH₂)_qC(=NR¹⁵)NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_qNR²⁰C(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_qOR¹⁷; -(CR¹R¹⁵)_qSR¹⁷; -(CR¹R¹⁵)_qSO₂R¹⁷; -(CR¹R¹⁵)_qNR¹⁷SO₂R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_qSO₂NR²R¹⁶; -(CR¹R¹⁵)_qSO₂NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nO(CH₂)_mNR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nO(CH₂)_mC(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nO(CH₂)_mNR²⁰C(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nS(CH₂)_mNR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nS(CH₂)_mNR²⁰C(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; o -(CR¹R¹⁵)_qCONR¹⁷R¹⁸; o -(CR¹R¹⁵)_qCOR³³;

s es 2-4

con todos los otros elementos de la fórmula (I) tal como se han descrito anteriormente.

En una realización particular de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen de la siguiente manera

- 5 T^1 es ^DPro ; ^DPip ; ^DTic ; ^DTiq ; ^DOic ; ^DAzt ; $^D\text{Pro}((3R)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((3S)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((3R)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((3S)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4R)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((4S)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((4R)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4S)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4S)\text{NHBz})$; o ^DMor ;
 T^2 es Thr; *alo*Thr; Ser; hSer; $\text{Pro}((3R)\text{OH})$; $\text{Pro}((3S)\text{OH})$; Hyp(Bn); (4S)-Hyp(Bn); $\text{Pro}((3R)\text{NH}_2)$; $\text{Pro}((3S)\text{NH}_2)$; $\text{Pro}((4R)\text{NH}_2)$; $\text{Pro}((4S)\text{NH}_2)$; $\text{Pro}((4S)\text{F})$; $\text{Pro}((4S)\text{NHBz})$; o Mor; o
 10 cuando T^1 es $^D\text{Pro}((3R)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((3S)\text{OH})$; $^D\text{Pro}((3R)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((3S)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4R)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4S)\text{NH}_2)$; $^D\text{Pro}((4S)\text{NHBz})$; o ^DMor
 entonces T^2 puede ser, además, Pro; Pip; Tic; Tiq; Oic; o Azt;
 P^1 , P^3 y P^4 son, de manera independiente, Ala; Arg; Asn; Asp; Cit; Cys; Glu; Gln; Gly; His; Ile; Leu; Lys; Met; Orn;
 Phe; Pro; Ser; Thr; Trp; Tyr; Val; Abu; Agb; Agp; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Pr); Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(Ppz); Ala(1Piraz);
 15 Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Ala(Tet); Azt; Bbta; Bip; Cha; Chg; Dab; Dab(Ac); Dab(*c*Pr); Dab(*i*Pr);
 Dab(4Me₂NPhSO₂); Dab(MeOEtNCO); Dab(MePpzCO); Dab(MeSO₂); Dab(morphCO); Dab(1Nal); Dab(2Nal); Dap;
 Dap(CONH₂); Dap(MeOEt); Dap((MeOEt)₂); Deg; Gly(*t*Bu); hArg; hCha; hCys; hHis; hLys; hPhe; hSer; hSer(Me);
 hTrp; hTyr; His(Me); His(Bn); Hyp(Bn); (4S)-Hyp(Bn); Hyp(4BrBn); Hyp(3CNBn); Hyp(4CNBn); Hyp(CONHPh);
 Hyp(Ph); Lys(Ac); Lys(Bz); Lys(*c*Pr); Lys(*i*Pr); Lys(Me); Lys(Nic); Lys(5R₂OH); Lys(4Oxa); Met(O₂); 1Nal; 2Nal; Nle;
 20 Nle (60Bn); OctG; Oic; Orn(*c*Pr); Orn(*i*Pr); 2Pal; 3Pal; 4Pal; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F);
 Phe(3F); Phe(4F); Phe(4CN); Phe(4CF₃); Phe(4COOMe); Phg; Pip; $\text{Pro}((4R)\text{Bn})$; $\text{Pro}((4S)\text{F})$; $\text{Pro}((4S)\text{cHex})$;
 Pro(5,5Me₂); Ser(Bn); Ser(Me); Thi; *alo*Thr; Thr(Bn); Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br);
 Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(4MeOCOBn); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); Tza;
 25 Gln(Alk1); Gln(Alk2); Gln(Alk3); Gln(Alk4); Gln(Alk5); Gln(Alk6); Gln(Alk7); Gln(Alk8); Gln(Alk9); Gln(Alk10);
 Gln(Alk11); Gln(Alk12); Gln(Alk13); Gln(Alk14); Gln(Alk15); Gln(Alk16); Gln(Alk17); Gln(Alk18); Gln(Alk19);
 Gln(Alk20); Gln(Alk21); Gln(Alk22); Gln(Alk23); Gln(Alk24); Gln(Alk25); Gln(Alk26); Gln(Alk27); Gln(Alk28);
 Gln(Alk29); Gln(Alk30); Gln(Alk31); Gln(Alk32); Gln(Alk33); Gln(Alk34); Glu(cN1); Glu(cN2); Glu(cN3); Glu(cN4);
 Glu(cN5); Glu(cN6); Glu(cN7); Glu(cN8); Glu(cN9); Glu(cN10); Glu(cN11); Glu(cN12); Glu(cN13); Glu(cN14);
 Glu(cN15); Glu(cN16); Glu(cN17); Lys(Ar1); Lys(Ar2); Lys(Ar3); Lys(Ar4); Lys(Ar5); Lys(Ar6); Lys(Ar7); Lys(Ar8);
 30 Lys(Ar9); Lys(Ar10); Lys(Ar11); Lys(Ar12); Orn(Ar1); Orn(Ar2); Orn(Ar3); Orn(Ar4); Orn(Ar5); Orn(Ar6); Orn(Ar7);
 Orn(Ar8); Orn(Ar9); Orn(Ar10); Orn(Ar11); Orn(Ar12); Dab(Ar1); Dab(Ar2); Dab(Ar3); Dab(Ar4); Dab(Ar5); Dab(Ar6);
 Dab(Ar7); Dab(Ar8); Dab(Ar9); Dab(Ar10); Dab(Ar11); Dab(Ar12); Dab(S1); Dab(S2); Dab(S3); Dab(S4); Dab(S5);
 Dab(S6); Dab(S7); Dab(S8); Dab(S9); Dab(S10); Dab(S11); Dab(S12); Dab(S13); Dab(S14); Dab(S15); Dab(S16);
 Dab(S17); Dab(S18); Dab(A1); Dab(A2); Dab(A3); Dab(A4); Dab(A5); Dab(A6); Dab(A7); Dab(A8); Dab(A9);
 Dab(A10); Dab(A11); Dab(A12); Dab(A13); Dab(A14); Dab(A15); Dab(A16); Dab(A17); Dab(A18); Dab(A19);
 35 Dab(A20); Dab(A21); Dab(A22); Dab(A23); Dab(A24); Dab(A25); Dab(A26); Dab(A27); Dab(A28); Dab(A29);
 Dab(A30); Dab(A31); Dab(A32); Dab(A33); Dab(A34); Dab(A35); Dab(A36); Dab(A37); Dab(A38); Dab(A39);
 Dab(A40); Dab(A41); Dab(A42); Dab(A43); Dab(A44); Dab(A45); Dab(A46); Dab(A47); Dab(A48); Dab(A49);
 Dab(A50); Dab(A51); Dab(A52); Dab(A53); Dab(A54); Dab(A55); Orn(A1); Orn(A2); Orn(A3); Orn(A4); Orn(A5);
 Orn(A6); Orn(A7); Orn(A8); Orn(A9); Orn(A10); Orn(A11); Orn(A12); Orn(A13); Orn(A14); Orn(A15); Orn(A16);
 40 Orn(A17); Orn(A18); Orn(A19); Orn(A20); Orn(A21); Orn(A22); Orn(A23); Orn(A24); Orn(A25); Orn(A26); Orn(A27);
 Orn(A28); Orn(A29); Orn(A30); Orn(A31); Orn(A32); Orn(A33); Orn(A34); Orn(A35); Orn(A36); Orn(A37); Orn(A38);
 Orn(A39); Orn(A40); Orn(A41); Orn(A42); Orn(A43); Orn(A44); Orn(A45); Orn(A46); Orn(A47); Orn(A48); Orn(A49);
 Orn(A50); Orn(A51); Orn(A52); Orn(A53); Orn(A54); Orn(A55); Orn(A56); Asn(Alk1); Asn(Alk2); Asn(Alk3); Asn(Alk4);
 Asn(Alk5); Asn(Alk6); Asn(Alk7); Asn(Alk8); Asn(Alk9); Asn(Alk10); Asn(Alk11); Asn(Alk12); Asn(Alk13); Asn(Alk14);
 45 Asn(Alk15); Asn(Alk16); Asn(Alk17); Asn(Alk18); Asn(Alk19); Asn(Alk20); Asn(Alk21); Asn(Alk22); Asn(Alk23);
 Asn(Alk24); Asn(Alk25); Asn(Alk26); Asn(Alk27); Asn(Alk28); Asn(Alk29); Asn(Alk30); Asn(Alk31); Asn(Alk32);
 Asn(Alk33); Asn(Alk34); Asp(cN1); Asp(cN2); Asp(cN3); Asp(cN4); Asp(cN5); Asp(cN6); Asp(cN7); Asp(cN8);
 Asp(cN9); Asp(cN10); Asp(cN11); Asp(cN12); Asp(cN13); Asp(cN14); Asp(cN15); Asp(cN16); Asp(cN17); Dap(Ar1);
 Dap(Ar2); Dap(Ar3); Dap(Ar4); Dap(Ar5); Dap(Ar6); Dap(Ar7); Dap(Ar8); Dap(Ar9); Dap(Ar10); Dap(Ar11);
 50 Dap(Ar12); Dap(S1); Dap(S2); Dap(S3); Dap(S4); Dap(S5); Dap(S6); Dap(S7); Dap(S8); Dap(S9); Dap(S10);
 Dap(S11); Dap(S12); Dap(S13); Dap(S14); Dap(S15); Dap(S16); Dap(S17); Dap(S18); Dap(A1); Dap(A2); Dap(A3);
 Dap(A4); Dap(A5); Dap(A6); Dap(A7); Dap(A8); Dap(A9); Dap(A10); Dap(A11); Dap(A12); Dap(A13); Dap(A14);
 Dap(A15); Dap(A16); Dap(A17); Dap(A18); Dap(A19); Dap(A20); Dap(A21); Dap(A22); Dap(A23); Dap(A24);
 Dap(A25); Dap(A26); Dap(A27); Dap(A28); Dap(A29); Dap(A30); Dap(A31); Dap(A32); Dap(A33); Dap(A34);
 55 Dap(A35); Dap(A36); Dap(A37); Dap(A38); Dap(A39); Dap(A40); Dap(A41); Dap(A42); Dap(A43); Dap(A44);
 Dap(A45); Dap(A46); Dap(A47); Dap(A48); Dap(A49); Dap(A50); Dap(A51); Dap(A52); Dap(A53); Dap(A54); o
 Dap(A55);
 P^2 es ^DArg ; $^D\text{hArg}$; ^DAgb ; ^DLys ; ^DOrn ; ^DCit ; ^DThr ; ^DDab ; ^DPhe ; $^D\text{Phe}(4\text{CF}_3)$; ^DTrp ; ^DHis ; ^DTyr ; ^D2Pal ; ^D3Pal ; ^D4Pal ;
 $^D\text{Lys}(\text{Ar}1)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}2)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}3)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}4)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}5)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}6)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}7)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}8)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}9)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}10)$;
 60 $^D\text{Lys}(\text{Ar}11)$; $^D\text{Lys}(\text{Ar}12)$; $^D\text{Orn}(\text{A}41)$; $^D\text{Orn}(\text{A}56)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}1)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}2)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}3)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}4)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}5)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}6)$;
 $^D\text{Orn}(\text{Ar}7)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}8)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}9)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}10)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}11)$; $^D\text{Orn}(\text{Ar}12)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}1)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}2)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}3)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}4)$;
 $^D\text{Dab}(\text{Ar}5)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}6)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}7)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}8)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}9)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}10)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}11)$; $^D\text{Dab}(\text{Ar}12)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}1)$;
 $^D\text{Dap}(\text{Ar}2)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}3)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}4)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}5)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}6)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}7)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}8)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}9)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}10)$; $^D\text{Dap}(\text{Ar}11)$;
 o $^D\text{Dap}(\text{Ar}12)$;
 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización aún más particular de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen de la siguiente manera

T¹ es ^DPro; ^DPip; ^DTic; ^DTiq; ^DOic; ^DAzt; ^DPro((3R)OH); ^DPro((3S)OH); ^DPro((3R)NH₂); ^DPro((3S)NH₂); ^DPro((4R)OH); ^DPro((4S)OH); ^DPro((4R)NH₂); ^DPro((4S)NH₂); ^DPro((4S)NHBz); o ^DMor;

5 T² es Thr; *alo*Thr; Ser; hSer; Pro((3R)OH); Pro((3S)OH); Hyp(Bn); (4S)-Hyp(Bn); Pro((3R)NH₂); Pro((3S)NH₂); Pro((4R)NH₂); Pro((4S)NH₂); Pro((4S)F); Pro((4S)NHBz); o Mor; o cuando T¹ es ^DPro((3R)OH); ^DPro((3S)OH); ^DPro((3R)NH₂); ^DPro((3S)NH₂); ^DPro((4R)NH₂); ^DPro((4S)NH₂); ^DPro((4S)NHBz); o ^DMor

entonces T² puede ser, además, Pro; Pip; Tic; Tiq; Oic; o Azt;

10 P¹ es Ile; Nle; Leu; Val; Chg; Cha; Abu; Ala; Ala (cPr); Ala (1Piraz); Ala (Tet); Trp; 1Nal; 2Nal; Phe; Tyr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; Thr; His; Arg; hArg; Agb; Pip; Orn(Ar2); u Orn(A56);

P² es ^DArg; ^DhArg; ^DAgb; ^DLys; ^DOrn; ^DCit; ^DThr; ^DDab; ^DDap; ^DPhe; ^DTrp; ^DHis; ^DTyr; ^D2Pal; ^D3Pal; o ^D4Pal;

P³ es Arg; hArg; Agb; Agp; Lys; Orn; Orn(A41); Orn(A56); Orn(Ar2); Orn(Ar4); Orn(Ar7); Cit; Thr; Dab; Dap; Phe; Trp; His; Tyr; o Ile

15 P⁴ es Trp; His; Phe; Phe(4CF₃); 1Nal; 2Nal; Tyr; Leu; Ile; Arg; hArg; Lys; Dab; Dap; Orn; Orn(A56); u Orn(Ar7); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización aún más específica de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen de la siguiente manera

20 T¹ es ^DPro; ^DPip; ^DTic; ^DPro((4S)OH); ^DPro((4R)NH₂); o ^DPro((4S)NH₂);

T² es Thr; *alo*Thr; Ser; hSer; Pro((3S)OH); (4S)-Hyp(Bn); Pro((4R)NH₂); Pro((4S)NH₂); Pro((4S)F); Pro((4S)NHBz); o Mor;

P¹ es Ile; Nle; Leu; Val; Chg; Cha; Abu; Ala; Trp; 1Nal; Tyr; 3Pal; Thr; His; Arg; hArg; Agb; Pip; Ala(1Piraz); Ala(Tet); Orn(Ar2); u Orn(A56);

25 P² es ^DArg; ^DLys; ^DOrn; ^DCit; ^DThr; ^DDab; ^DPhe; ^DTrp; ^DHis; o ^D3Pal;

P³ es Arg; hArg; Agb; Agp; Lys; Orn; Orn(A41); Orn(A56); Orn(Ar2); Orn(Ar4); Orn(Ar7); Dab; Trp; o His;

P⁴ es Trp; His; Phe; Phe(4CF₃); 1Nal; 2Nal; Tyr; Ile; Arg; hArg; Lys; Dab; Orn; Orn(A56); u Orn(Ar7); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 A continuación, en el presente documento se indica una lista de abreviaturas, correspondientes a la práctica habitual adoptada, en general, para aminoácidos, o los residuos de los cuales, que son adecuadas para los fines de la presente invención y a las que se hace referencia en el presente documento.

35 A pesar de esta determinación específica de aminoácidos, cabe indicar que, para un experto en la materia, es evidente que los derivados de estos aminoácidos, que presentan propiedades estructurales y físico-químicas parecidas, conducen a análogos funcionales con una actividad biológica similar y, por lo tanto, aún forman parte de la esencia de la presente invención.

40	Ala	L-Alanina
	Arg	L-Arginina
	Asn	L-Asparagina
	Asp	Ácido L-aspartico
	Cit	L-Citrulina
	Cys	L-Cisteína
45	Glu	Ácido L-glutámico
	Gln	L-Glutamina
	Gly	Glicina
	His	L-Histidina
	Ile	L-Isoleucina
50	Leu	L-Leucina
	Lys	L-Lisina
	Met	L-Metionina
	Orn	L-Ornitina
	Phe	L-Fenilalanina
55	Pro	L-Prolina
	Ser	L-Serina
	Thr	L-Treonina
	Trp	L-Triptófano
	Tyr	L-Tirosina
60	Val	L-Valina
	Abu	Ácido (S)-2-aminobutanoico
	Agb	Ácido (S)-2-amino-4-guanidinobutanoico
	Agp	Ácido (S)-2-amino-3-guanidinopropanoico
65	Ala(tBu)	Ácido (S)-2-amino-4,4-dimetilpentanoico
	Ala(cPr)	Ácido (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico

	Ala(2Furilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(furan-2-il)propanoico
	Ala(3Furilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(furan-3-il)propanoico
	Ala(Ppz)	Ácido (S)-2-amino-3-(piperazin-1-il)propanoico
	Ala(1Piraz)	Ácido (S)-2-amino-3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)propanoico
5	Ala(2Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinofin-2-il)propanoico
	Ala(3Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinolin-3-il)propanoico
	Ala(4Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinolin-4-il)propanoico
	Ala(Tet)	Ácido (S)-2-amino-3-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)propanoico
	Azt	Ácido (S)-azetidina-2-carboxílico
10	Bbta	Ácido (S)-2-amino-3-(1-benzotiofen-3-il)propanoico
	Bip	Ácido (S)-2-amino-3-(4-bifenilil)propanoico
	Cha	Ácido (S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico
	Dab	Ácido (S)-2,4-diaminobutanoico
	Dab(Ac)	Ácido (S)-4-acetamido-2-aminobutanoico
15	Dab(cPr)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopropilamino)butanoico
	Dab(<i>i</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-4-(isopropilamino)butanoico
	Dab(4Me ₂ NPhSO ₂)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butanoico
	Dab(MeOEtNCO)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(2-metoxietil)ureido)butanoico
	Dab(MePpzCO)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-carboxamido)butanoico
20	Dab(MeSO ₂)	Ácido (S)-2-amino-4-(metilsulfonamido)butanoico
	Dab(morphCO)	Ácido (S)-2-amino-4-(morfolin-4-carboxamido)butanoico
	Dab(1Nal)	Ácido (S)-2-amino-4-((S)-2-amino-3-(naftalen-1-il)propanamido)-butanoico
	Dab(2Nal)	Ácido (S)-2-amino-4-((S)-2-amino-3-(naftalen-2-il)-propanamido)-butanoico
	Dap	Ácido (S)-2,4-diaminopropanoico
25	Dap(CONH ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-ureidopropanoico
	Dap(MeOEt)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-metoxietilamino)propanoico
	Dap((MeOEt) ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(bis(2-metoxietil)amino)propanoico
	Deg	Ácido 2-amino-2-etilbutanoico
	Gly(<i>t</i> Bu)	Ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico
30	hArg	Ácido (S)-2-amino-6-guanidinohexanoico
	hCha	Ácido (S)-2-amino-4-ciclohexilbutanoico
	hCys	Ácido (S)-2-amino-4-mercaptobutanoico
	hHis	Ácido (S)-2-amino-4-(1 <i>H</i> -imidazol-5-il)butanoico
	hLys	Ácido (S)-2,7-diaminoheptanoico
35	hPhe	Ácido (S)-2-amino-4-fenilbutanoico
	hSer	Ácido (S)-2-amino-4-hidroxibutanoico
	hSer(Me)	Ácido (S)-2-amino-4-metoxibutanoico
	hTrp	Ácido (S)-2-amino-4-(1 <i>H</i> -indol-3-il)butanoico
	hTyr	Ácido (S)-2-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoico
40	His(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)propanoico
	His(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-bencil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)propanoico
	Hyp(Bn)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
	(4 <i>S</i>)-Hyp(Bn)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
45	Hyp(4BrBn)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-bromobenciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
	Hyp(3CNBn)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(3-cianobenciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
	Hyp(4CNBn)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-cianobenciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
	Hyp(CONHPh)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(fenilcarbamoilo)pirrolidin-2-carboxílico
	Hyp(Ph)	Ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-fenoxipirrolidin-2-carboxílico
50	Lys(Ac)	Ácido (S)-6-acetamido-2-aminohexanoico
	Lys(Bz)	Ácido (S)-2-amino-6-benzamidohexanoico
	Lys(cPr)	Ácido (S)-2-amino-6-(ciclopropilamino)hexanoico
	Lys(<i>i</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-6-(isopropilamino)hexanoico
	Lys(Me)	Ácido (S)-2-amino-6-(metilamino)hexanoico, ácido (S)-2-amino-6-(nicotinamido)hexanoico
	Lys((5 <i>R</i>)-OH)	Ácido (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,6-diamino-5-hidroxihexanoico
55	Lys(40xa)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-aminoeto)propanoico
	Met(O ₂)	Ácido (S)-2-amino-4-(metilsulfonil)butanoico
	Mor	Ácido (S)-morfolin-3-carboxílico
	1Nal	Ácido (S)-2-amino-3-naftalen-1-ilpropanoico
	2Nal	Ácido (S)-2-amino-3-naftalen-2-ilpropanoico
60	Nle	Ácido (S)-2-amino-hexanoico
	Nle(6OBn)	Ácido (S)-2-amino-6-(benciloxi)hexanoico
	OctG	Ácido (S)-2-aminodecanoico
	Oic	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-octahidro-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico
	Orn(cPr)	Ácido (S)-2-amino-5-(ciclopropilamino)pentanoico
65	Orn(<i>i</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-5-(isopropilamino)pentanoico
	2Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-2-il)-propiónico

	3Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-3-il)-propiónico
	4Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-propiónico
	Phe(2Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoico
	Phe(3Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propanoico
5	Phe(4Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico
	Phe(3,4Cl ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propanoico
	Phe(2F)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-fluorofenil)propanoico
	Phe(3F)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propanoico
	Phe(4F)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico
10	Phe(4CN)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenil)propanoico
	Phe(4CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil))propanoico
	Phe(4COOMe)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(metoxycarbonil)fenil)propanoico
	Phg	Ácido (S)-2-amino-2-fenilacético
	Pip	Ácido (S)-piperidin-2-carboxílico
15	Pro((4R)Bn)	Ácido (2S,4R)-4-bencilpirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4S)F)	Ácido (2S,4S)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4S)cHex)	Ácido (2S,4S)-4-ciclohexilpirrolidin-2-carboxílico
	Pro((3R)NH ₂)	Ácido (2S,3R)-3-aminopirrolidin-2-carboxílico
	Pro((3S)NH ₂)	Ácido (2S,3S)-3-aminopirrolidin-2-carboxílico
20	Pro((4R)NH ₂)	Ácido (2S,4R)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4S)NH ₂)	Ácido (2S,4S)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4S)NHBz)	Ácido (2S,4S)-4-benzamidopirrolidin-2-carboxílico
	Pro(5,5Me ₂)	Ácido (S)-3,3-dimetilpirrolidin-2-carboxílico
	Pro((3R)OH)	Ácido (2S,3R)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
25	Pro((3S)OH)	Ácido (2S,3S)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
	Ser(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(benciloxi)propanoico
	Ser(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-metoxi-propanoico
	Thi	Ácido (S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoico
	aloThr	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxibutanoico
30	Thr(Bn)	Ácido (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)butanoico
	Thz	Ácido (4R)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico
	Thz(5,5Me ₂)	Ácido (4R)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico
	Tic	Ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
	Tic(7OH)	Ácido (3S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
35	Tiq	Ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico
	Trp(7Aza)	Ácido (R)-2-amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propanoico
	Trp(5Br)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-bromo-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(6Br)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-bromo-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(6CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)propanoico
40	Trp(5Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(6Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(5,6Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(5OH)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)propanoico
	Tyr(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoico
45	Tyr(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico
	Tyr(4MeOCOBn)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(4-(metoxycarbonil)benciloxi)fenil)-propanoico
	Tyr(Ph)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-fenoxifenil)propanoico
	Tyr(4OHPh)	Ácido (S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxifenoxi)fenil]propanoico
	Tza	Ácido (S)-2-amino-3-(tiazol-4-il)propanoico
50	Asn(Alk1)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)butanoico
	Asn(Alk2)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopentilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk3)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclohexilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk4)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)butanoico
55	Asn(Alk5)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-hidroxietilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk6)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-metoxietilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk7)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-aminoetilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk8)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(dimetilamino)etilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk9)	Ácido (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(metil)amino)-4-oxobutanoico
60	Asn(Alk10)	Ácido (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk11)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-aminopropilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk12)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(dimetilamino)propilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk13)	Ácido (S)-2-amino-4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk14)	Ácido (S)-4-(3-acetamidopropilamino)-2-amino-4-oxobutanoico
65	Asn(Alk15)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)butanoico
	Asn(Alk16)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-morfolinoetilamino)-4-oxobutanoico

	Asn(Alk17)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-morfolinopropilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk18)	Ácido (S)-2-amino-4-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk19)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)butilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk20)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(piperidin-4-ilmetilamino)butanoico
5	Asn(Alk21)	Ácido (S)-2-amino-4-(metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk22)	Ácido (2S)-2-amino-4-(metil(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk23)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(tiazol-2-ilmetilamino)butanoico
	Asn(Alk24)	Ácido (S)-2-amino-4-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk25)	Ácido (S)-2-amino-4-(bencilamino)-4-oxobutanoico
10	Asn(Alk26)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-(metilsulfonyl)bencilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk27)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(piridin-3-ilmetilamino)butanoico
	Asn(Alk28)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(4-(trifluorometil)bencilamino)butanoico
	Asn(Alk29)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-metoxibencilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk30)	Ácido (S)-2-amino-4-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilamino)-4-oxobutanoico
15	Asn(Alk31)	Ácido (S)-2-amino-4-((4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-metilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk32)	Ácido (S)-4-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-2-amino-4-oxobutanoico
	Asn(Alk33)	Ácido (2S)-2-amino-4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-4-oxobutanoico
	Asn(Alk34)	Ácido (2S)-2-amino-4-oxo-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-butanoico
20	Asp(cN1)	Ácido (S)-2-amino-4-(azetidín-2-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN2)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanoico
	Asp(cN3)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butanoico
	Asp(cN4)	Ácido (S)-2-amino-4-morfolino-4-oxobutanoico
25	Asp(cN5)	Ácido (S)-2-amino-4-oxo-4-(piperazin-1-il)butanoico
	Asp(cN6)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN7)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN8)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN9)	Ácido (2S)-2-amino-4-(7-metil-1,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-il)-4-oxobutanoico
30	Asp(cN10)	Ácido (S)-2-amino-4-(indolín-1-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN11)	Ácido (S)-2-amino-4-(5,6-dihidro-2,7-naftiridin-7(8H)-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN12)	Ácido (S)-2-amino-4-(3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN13)	Ácido (S)-2-amino-4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN14)	Ácido (S)-4-(4-(1H-imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-amino-4-oxobutanoico
35	Asp(cN15)	Ácido (S)-4-(4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-2-amino-4-oxobutanoico
	Asp(cN16)	Ácido (S)-2-amino-4-(1,4-oxazepan-4-il)-4-oxobutanoico
	Asp(cN17)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-4-oxobutanoico
40	Gln(Alk1)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetilamino)pentanoico
	Gln(Alk2)	Ácido (S)-2-amino-5-(ciclopentilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk3)	Ácido (S)-2-amino-5-(ciclohexilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk4)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pentanoico
	Gln(Alk5)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-hidroxi-etilamino)-5-oxopentanoico
45	Gln(Alk6)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-metoxietilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk7)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-aminoetilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk8)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(dimetilamino)etilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk9)	Ácido (S)-2-amino-5-((2-metoxietil)(metil)amino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk10)	Ácido (S)-2-amino-5-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk11)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-aminopropilamino)-5-oxopentanoico
50	Gln(Alk12)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(dimetilamino)propilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk13)	Ácido (S)-2-amino-5-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk14)	Ácido (S)-5-(3-acetamidopropilamino)-2-amino-5-oxopentanoico
	Gln(Alk15)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(2-(pirrolidin-1-il)etilamino)pentanoico
	Gln(Alk16)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-morfolinoetilamino)-5-oxopentanoico
55	Gln(Alk17)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-morfolinopropilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk18)	Ácido (S)-2-amino-5-(1,3-dihidroxiopropan-2-ilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk19)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-hidroxi-3-(hidroximetil)butilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk20)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(piperidin-4-ilmetilamino)pentanoico
	Gln(Alk21)	Ácido (S)-2-amino-5-(metil((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-5-oxopentanoico
60	Gln(Alk22)	Ácido (2S)-2-amino-5-(metil(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk23)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(tiazol-2-ilmetilamino)pentanoico
	Gln(Alk24)	Ácido (S)-2-amino-5-((1-metil-1H-imidazol-4-il)metilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk25)	Ácido (S)-2-amino-5-(bencilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk26)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)bencilamino)-5-oxopentanoico
65	Gln(Alk27)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(piridin-3-ilmetilamino)pentanoico
	Gln(Alk28)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(4-(trifluorometil)bencilamino)pentanoico

	Gln(Alk29)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-metoxibencilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk30)	Ácido (S)-2-amino-5-((1-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk31)	Ácido (S)-2-amino-5-((4-metil-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-metilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk32)	Ácido (S)-5-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etilamino)-2-amino-5-oxopentanoico
5	Gln(Alk33)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-5-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino)-5-oxopentanoico
	Gln(Alk34)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-5-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-pentanoico
	Glu(cN1)	Ácido (S)-2-amino-5-(azetidín-1-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN2)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(pirrolidin-1-il)pentanoico
10	Glu(cN3)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico
	Glu(cN4)	Ácido (S)-2-amino-5-morfolino-5-oxopentanoico
	Glu(cN5)	Ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-(piperazin-1-il)pentanoico
	Glu(cN6)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN7)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-oxopentanoico
15	Glu(cN8)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN9)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-5-(7-metil-1,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN10)	Ácido (S)-2-amino-5-(indolin-1-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN11)	Ácido (S)-2-amino-5-(5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8 <i>H</i>)-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN12)	Ácido (S)-2-amino-5-(3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2 <i>H</i>)-il)-5-oxopentanoico
20	Glu(cN13)	Ácido (S)-2-amino-5-(5,6-dihidroimidazo[1,2- <i>a</i>]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN14)	Ácido (S)-5-(4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)piperidin-1-il)-2-amino-5-oxopentanoico
	Glu(cN15)	Ácido (S)-5-(4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-il)piperidin-1-il)-2-amino-5-oxopentanoico
	Glu(cN16)	Ácido (S)-2-amino-5-(1,4-oxazepan-4-il)-5-oxopentanoico
	Glu(cN17)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-5-oxopentanoico
25	Lys(Ar1)	Ácido (S)-2-amino-6-(piridin-2-ilamino)hexanoico
	Lys(Ar2)	Ácido (S)-2-amino-6-(pirimidin-2-ilamino)hexanoico
	Lys(Ar3)	Ácido (S)-2-amino-6-(1,2,4-triazin-3-ilamino)hexanoico
	Lys(Ar4)	Ácido (S)-2-amino-6-(piridin-2-ilmetilamino)hexanoico
30	Lys(Ar5)	Ácido (S)-2-amino-6-(pirimidin-2-ilmetilamino)hexanoico
	Lys(Ar6)	Ácido (S)-2-amino-6-(bis(pirimidin-2-ilmetil)amino)hexanoico
	Lys(Ar7)	Ácido (S)-2-amino-6-(((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)amino)hexanoico
	Lys(Ar8)	Ácido (S)-2-amino-6-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)hexanoico
	Lys(Ar9)	Ácido (S)-2-amino-6-(((1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)metil)amino)hexanoico
35	Lys(Ar10)	Ácido (S)-2-amino-6-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)hexanoico
	Lys(Ar11)	Ácido (S)-2-amino-6-(bis((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)amino)-hexanoico
	Lys(Ar12)	Ácido (S)-2-amino-6-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)hexanoico
	Orn(Ar1)	Ácido (S)-2-amino-5-(piridin-2-ilamino)pentanoico
40	Orn(Ar2)	Ácido (S)-2-amino-5-(pirimidin-2-ilarnino)pentanoico
	Orn(Ar3)	Ácido (S)-2-amino-5-(1,2,4-triazin-3-ilamino)pentanoico
	Orn(Ar4)	Ácido (S)-2-amino-5-((piridin-2-ilmetil)amino)pentanoico
	Orn(Ar5)	Ácido (S)-2-amino-5-(pirimidin-2-ilmetilamino)pentanoico
	Orn(Ar6)	Ácido (S)-2-amino-5-(bis(pirimidin-2-ilmetil)amino)pentanoico
45	Orn(Ar7)	Ácido (S)-2-amino-5-(((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)amino)pentanoico
	Orn(Ar8)	Ácido (S)-2-amino-5-(((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)-pentanoico
	Orn(Ar9)	Ácido (S)-2-amino-5-(((1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)metil)amino)-pentanoico
	Orn(Ar10)	Ácido (S)-2-amino-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)pentanoico
	Orn(Ar11)	Ácido (S)-2-amino-5-(bis((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)amino)-pentanoico
50	Orn(Ar12)	Ácido (S)-2-amino-5-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)pentanoico
	Orn(A1)	Ácido (S)-5-acetamido-2-aminopentanoico
	Orn(A2)	Ácido (S)-2-amino-5-propionamidopentanoico
	Orn(A3)	Ácido (S)-2-amino-5-isobutiramidopentanoico
55	Orn(A4)	Ácido (S)-2-amino-5-(ciclopropancarboxamido)pentanoico
	Orn(A5)	Ácido (S)-2-amino-5-(3,3,3-trifluoropropanamido)pentanoico
	Orn(A6)	Ácido (S)-2-amino-5-(4,4,4-trifluorobutanamido)pentanoico
	Orn(A7)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-aminopropanamido)pentanoico
	Orn(A8)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-aminobutanamido)pentanoico
60	Orn(A9)	Ácido (S)-2-amino-5-(5-aminopentanamido)pentanoico
	Orn(A10)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-metoxipropanamido)pentanoico
	Orn(A11)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(metilamino)propanamido)pentanoico
	Orn(A12)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(dimetilamino)propanamido)pentanoico
	Orn(A13)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(fenilamino)propanamido)pentanoico
65	Orn(A14)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-5-(3-aminobutanamido)pentanoico
	Orn(A15)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-amino-3-metilbutanamido)pentanoico

Orn(A16)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(metilsulfonyl)propanamido)pentanoico
Orn(A17)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-ciclopropilacetamido)pentanoico
Orn(A18)	Ácido (2S)-2-amino-5-(2-(pirrolidin-3-il)acetamido)pentanoico
Orn(A19)	Ácido (2S)-2-amino-5-(2-(pirrolidin-2-il)acetamido)pentanoico
5 Orn(A20)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(piperidin-4-il)acetamido)pentanoico
Orn(A21)	Ácido (2S)-2-amino-5-(2-(piperidin-3-il)acetamido)pentanoico
Orn(A22)	Ácido (2S)-2-amino-5-(2-(piperidin-2-il)acetamido)pentanoico
Orn(A23)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(piperidin-1-il)propanamido)pentanoico
Orn(A24)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(piperazin-2-il)propanamido)pentanoico
10 Orn(A25)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)pentanoico
Orn(A26)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-morfolinopropanamido)pentanoico
Orn(A27)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(1-aminociclohexil)acetamido)pentanoico
Orn(A28)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)acetamido)-pentanoico
Orn(A29)	Ácido (2S)-2-amino-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxamido)pentanoico
15 Orn(A30)	Ácido (S)-2-amino-5-benzamidopentanoico
Orn(A31)	Ácido (S)-2-amino-5-(isonicotinamido)pentanoico
Orn(A32)	Ácido (S)-2-amino-5-(nicotinamido)pentanoico
Orn(A33)	Ácido (S)-2-amino-5-(picolinamido)pentanoico
Orn(A34)	Ácido (S)-2-amino-5-(6-(trifluorometil)nicotinamido)pentanoico
20 Orn(A35)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-metoxibenzamido)pentanoico
Orn(A36)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-(difluorometoxi)benzamido)pentanoico
Orn(A37)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-(metilsulfonyl)benzamido)pentanoico
Orn(A38)	Ácido (S)-2-amino-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)pentanoico
Orn(A39)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(piridin-3-il)acetamido)pentanoico
25 Orn(A40)	Ácido (S)-2-amino-5-(pirimidin-4-carboxamido)pentanoico
Orn(A41)	Ácido (S)-2-amino-5-(pirazin-2-carboxamido)pentanoico
Orn(A42)	Ácido (S)-2-amino-5-(3-cianobenzamido)pentanoico
Orn(A43)	Ácido (S)-2-amino-5-(tiofen-2-carboxamido)pentanoico
Orn(A44)	Ácido (S)-2-amino-5-(1-metil-1H-pirrol-2-carboxamido)pentanoico
30 Orn(A45)	Ácido (S)-2-amino-5-(tiazol-2-carboxamido)pentanoico
Orn(A46)	Ácido (S)-2-amino-5-(tiazol-4-carboxamido)pentanoico
Orn(A47)	Ácido (S)-2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-2-carboxamido)pentanoico
Orn(A48)	Ácido (S)-2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-5-carboxamido)pentanoico
Orn(A49)	Ácido (S)-2-amino-5-(1-metil-1H-indol-2-carboxamido)pentanoico
35 Orn(A50)	Ácido (S)-2-amino-5-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)peritanoico
Orn(A51)	Ácido (S)-2-amino-5-(quinoxalin-2-carboxamido)pentanoico
Orn(A52)	Ácido (S)-5-(3-(1H-indol-3-il)propanamido)-2-aminopentanoico
Orn(A53)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-aminotiazol-4-carboxamido)pentanoico
Orn(A54)	Ácido (S)-2-amino-5-(2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido)pentanoico
40 Orn(A55)	Ácido (S)-2-amino-5-(4-guanidinobutanamido)pentanoico
Orn(A56)	Ácido (S)-2-amino-5-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilamino)pentanoico
Dab(Ar1)	Ácido (S)-2-amino-4-(piridin-2-ilamino)butanoico
Dab(Ar2)	Ácido (S)-2-amino-4-(pirimidin-2-ilamino)butanoico
45 Dab(Ar3)	Ácido (S)-2-amino-4-(1,2,4-triazin-3-ilamino)butanoico
Dab(Ar4)	Ácido (S)-2-amino-4-(piridin-2-ilmetilamino)butanoico
Dab(Ar5)	Ácido (S)-2-amino-4-(pirimidin-2-ilmetilamino)butanoico
Dab(Ar6)	Ácido (S)-2-amino-4-(bis(pirimidin-2-ilmetil)amino)butanoico
Dab(Ar7)	Ácido (S)-2-amino-4-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)butanoico
50 Dab(Ar8)	Ácido (S)-2-amino-4-(((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)amino)butanoico
Dab(Ar9)	Ácido (S)-2-amino-4-(((1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)amino)butanoico
Dab(Ar10)	Ácido (S)-2-amino-4-(1H-pirazol-1-il)butanoico
Dab(Ar11)	Ácido (S)-2-amino-4-(bis((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)-butanoico
Dab(Ar12)	Ácido (S)-2-amino-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butanoico
55 Dab(S1)	Ácido (S)-2-amino-4-(metilsulfonamido)butanoico
Dab(S2)	Ácido (S)-2-amino-4-(etilsulfonamido)butanoico
Dab(S3)	Ácido (S)-2-amino-4-(1-metiletilsulfonamido)butanoico
Dab(S4)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopropansulfonamido)butanoico
60 Dab(S5)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-metilpropilsulfonamido)butanoico
Dab(S6)	Ácido (S)-2-amino-4-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)butanoico
Dab(S7)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopentanosulfonamido)butanoico
Dab(S8)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclohexanosulfonamido)butanoico
Dab(S9)	Ácido (S)-2-amino-4-(tetrahydro-2H-piran-4-sulfonamido)butanoico
65 Dab(S10)	Ácido (S)-2-amino-4-(fenilsulfonamido)butanoico
Dab(S11)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-aminofenilsulfonamido)butanoico

5	Dab(S12)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)butanoico
	Dab(S13)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-morfolinofenilsulfonamido)butanoico
	Dab(S14)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-cianofenilsulfonamido)butanoico
	Dab(S15)	Ácido (S)-2-amino-4-(5-cianopiridin-2-sulfonamido)butanoico
	Dab(S16)	Ácido (S)-2-amino-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonamido)butanoico
	Dab(S17)	Ácido (S)-2-amino-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-sulfonamido)butanoico
	Dab(S18)	Ácido (S)-2-amino-4-(1,1-dimetiletilsulfonamido)butanoico
10	Dab(A1)	Ácido (S)-4-acetamido-2-aminobutanoico
	Dab(A2)	Ácido (S)-2-amino-4-propionamidobutanoico
	Dab(A3)	Ácido (S)-2-amino-4-isobutiramidobutanoico
	Dab(A4)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopropancarboxamido)butanoico
	Dab(A5)	Ácido (S)-2-amino-4-(3,3,3-trifluoropropanamido)butanoico
	Dab(A6)	Ácido (S)-2-amino-4-(4,4,4-trifluorobutanamido)butanoico
15	Dab(A7)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-aminopropanamido)butanoico
	Dab(A8)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-aminobutanamido)butanoico
	Dab(A9)	Ácido (S)-2-amino-4-(5-aminopentanamido)butanoico
	Dab(A10)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-metoxipropanamido)butanoico
	Dab(A11)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(metilamino)propanamido)butanoico
	Dab(A12)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(dimetilamino)propanamido)butanoico
20	Dab(A13)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(fenilamino)propanamido)butanoico
	Dab(A14)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(3-aminobutanamido)butanoico
	Dab(A15)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-amino-3-metilbutanamido)butanoico
	Dab(A16)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(metilsulfonil)propanamido)butanoico
	Dab(A17)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-ciclopropilacetamido)butanoico
	Dab(A18)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(2-(pirrolidin-3-il)acetamido)butanoico
25	Dab(A19)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(2-(pirrolidin-2-il)acetamido)butanoico
	Dab(A20)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(piperidin-4-il)acetamido)butanoico
	Dab(A21)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(2-(piperidin-3-il)acetamido)butanoico
	Dab(A22)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(2-(piperidin-2-il)acetamido)butanoico
	Dab(A23)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(piperidin-1-il)propanamido)butanoico
	Dab(A24)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(piperazin-1-il)propanamido)butanoico
30	Dab(A25)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)butanoico
	Dab(A26)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-morfolinopropanamido)butanoico
	Dab(A27)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(1-aminociclohexil)acetamido)butanoico
	Dab(A28)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(4-aminotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamido)butanoico
	Dab(A29)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxamido)butanoico
	Dab(A30)	Ácido (S)-2-amino-4-benzamidobutanoico
35	Dab(A31)	Ácido (S)-2-amino-4-(isonicotinamido)butanoico
	Dab(A32)	Ácido (S)-2-amino-4-(nicotinamido)butanoico
	Dab(A33)	Ácido (S)-2-amino-4-(picolinamido)butanoico
	Dab(A34)	Ácido (S)-2-amino-4-(6-(trifluorometil)nicotinamido)butanoico
	Dab(A35)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-metoxibenzamido)butanoico
	Dab(A36)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-(difluorometoxi)benzamido)butanoico
40	Dab(A37)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-(metilsulfonil)benzamido)butanoico
	Dab(A38)	Ácido (S)-2-amino-4-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-carboxamido)butanoico
	Dab(A39)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(piridin-3-il)acetamido)butanoico
	Dab(A40)	Ácido (S)-2-amino-4-(pirimidin-4-carboxamido)butanoico
	Dab(A41)	Ácido (S)-2-amino-4-(pirazin-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A42)	Ácido (S)-2-amino-4-(3-cianobenzamido)butanoico
45	Dab(A43)	Ácido (S)-2-amino-4-(tiofen-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A44)	Ácido (S)-2-amino-4-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A45)	Ácido (S)-2-amino-4-(tiazol-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A46)	Ácido (S)-2-amino-4-(tiazol-4-carboxamido)butanoico
	Dab(A47)	Ácido (S)-2-amino-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A48)	Ácido (S)-2-amino-4-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxamido)butanoico
50	Dab(A49)	Ácido (S)-2-amino-4-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A50)	Ácido (S)-2-amino-4-(benzo[<i>d</i>]tiazol-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A51)	Ácido (S)-2-amino-4-(quinoxalin-2-carboxamido)butanoico
	Dab(A52)	Ácido (S)-4-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanamido)-2-aminobutanoico
	Dab(A53)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-aminotiazol-4-carboxamido)butanoico
	Dab(A54)	Ácido (S)-2-amino-4-(2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido)butanoico
55	Dab(A55)	Ácido (S)-2-amino-4-(4-guanidinobutanamido)butanoico
60	Dap(Ar1)	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-2-ilamino)propanoico
	Dap(Ar2)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-2-ilamino)propanoico

	Dap(Ar3)	Ácido (S)-2-amino-3-(1,2,4-triazin-3-ilamino)propanoico
	Dap(Ar4)	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-2-ilmetilamino)propanoico
	Dap(Ar5)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-2-ilmetilamino)propanoico
	Dap(Ar6)	Ácido (S)-2-amino-3-(bis(pirimidin-2-ilmetil)amino)propanoico
5	Dap(Ar7)	Ácido (S)-2-amino-3-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metilamino)propanoico
	Dap(Ar8)	Ácido (S)-2-amino-3-((4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metilamino)-propanoico
	Dap(Ar9)	Ácido (S)-2-amino-3-((1-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)metilamino)-propanoico
	Dap(Ar10)	Ácido (S)-2-amino-3-(1 <i>H</i> -pirazol-1-ilamino)propanoico
	Dap(Ar11)	Ácido (S)-2-amino-3-(bis((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil)amino)-propanoico
10	Dap(Ar12)	Ácido (S)-2-amino-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)propanoico
	Dap(S1)	Ácido (S)-2-amino-3-(metilsulfonamido)propanoico
	Dap(S2)	Ácido (S)-2-amino-3-(etilsulfonamido)propanoico
	Dap(S3)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metiletilsulfonamido)propanoico
15	Dap(S4)	Ácido (S)-2-amino-3-(ciclopropanosulfonamido)propanoico
	Dap(S5)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-metilpropilsulfonamido)propanoico
	Dap(S6)	Ácido (S)-2-amino-3-(2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)propanoico
	Dap(S7)	Ácido (S)-2-amino-3-(ciclopentanosulfonamido)propanoico
	Dap(S8)	Ácido (S)-2-amino-3-(ciclohexanosulfonamido)propanoico
20	Dap(S9)	Ácido (S)-2-amino-3-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-sulfonamido)propanoico
	Dap(S10)	Ácido (S)-2-amino-3-(fenilsulfonamido)propanoico
	Dap(S11)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-aminofenilsulfonamido)propanoico
	Dap(S12)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(dimetilamino)fenilsulfonamido)propanoico
	Dap(S13)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-morfolinofenilsulfonamido)propanoico
25	Dap(S14)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenilsulfonamido)propanoico
	Dap(S15)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-cianopiridin-2-sulfonamido)propanoico
	Dap(S16)	Ácido (S)-2-amino-3-(1 <i>H</i> -pirazol-4-sulfonamido)propanoico
	Dap(S17)	Ácido (S)-2-amino-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-sulfonamido)propanoico
	Dap(S18)	Ácido (S)-2-amino-3-(1,1-dimetiletilsulfonamido)propanoico
30	Dap(A1)	Ácido (S)-3-acetamido-2-aminopropanoico
	Dap(A2)	Ácido (S)-2-amino-3-propionamidopropanoico
	Dap(A3)	Ácido (S)-2-amino-3-isobutiramidopropanoico
	Dap(A4)	Ácido (S)-2-amino-3-(ciclopropanancarboxamido)propanoico
35	Dap(A5)	Ácido (S)-2-amino-3-(3,3,3-trifluoropropanamido)propanoico
	Dap(A6)	Ácido (S)-2-amino-3-(4,4,4-trifluorobutanamido)propanoico
	Dap(A7)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-aminopropanamido)propanoico
	Dap(A8)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-aminobutanamido)propanoico
	Dap(A9)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-aminopentanamido)propanoico
40	Dap(A10)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-metoxipropanamido)propanoico
	Dap(A11)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(metilamino)propanamido)propanoico
	Dap(A12)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(dimetilamino)propanamido)propanoico
	Dap(A13)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(fenilamino)propanamido)propanoico
	Dap(A14)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(-3-aminobutanamido)propanoico
45	Dap(A15)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-amino-3-metilbutanamido)propanoico
	Dap(A16)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(metilsulfonyl)propanamido)propanoico
	Dap(A17)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-ciclopropilacetamido)propanoico
	Dap(A18)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(2-(pirrolidin-3-il)acetamido)propanoico
	Dap(A19)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(2-(pirrolidin-2-il)acetamido)propanoico
50	Dap(A20)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(piperidin-4-il)acetamido)propanoico
	Dap(A21)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(2-(piperidin-3-il)acetamido)propanoico
	Dap(A22)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(2-(piperidin-2-il)acetamido)propanoico
	Dap(A23)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(piperidin-1-il)propanamido)propanoico
	Dap(A24)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(piperazin-1-il)propanamido)propanoico
55	Dap(A25)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propanamido)propanoico
	Dap(A26)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-morfolinopropanamido)propanoico
	Dap(A27)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(1-aminociclohexil)acetamido)propanoico
	Dap(A28)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(4-aminotetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetamido)-propanoico
	Dap(A29)	Ácido (2 <i>S</i>)-2-amino-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxamido)propanoico
60	Dap(A30)	Ácido (S)-2-amino-3-benzamidopropanoico
	Dap(A31)	Ácido (S)-2-amino-3-(isonicotinamido)propanoico
	Dap(A32)	Ácido (S)-2-amino-3-(nicotinamido)propanoico
	Dap(A33)	Ácido (S)-2-amino-3-(picolinamido)propanoico
	Dap(A34)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)nicotinamido)propanoico
65	Dap(A35)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-metoxibenzamido)propanoico
	Dap(A36)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(difluorometoxi)benzamido)propanoico

	Dap(A37)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(metilsulfonil)benzamido)propanoico
	Dap(A38)	Ácido (S)-2-amino-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamido)propanoico
	Dap(A39)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(piridin-3-il)acetamido)propanoico
	Dap(A40)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-4-carboxamido)propanoico
5	Dap(A41)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirazin-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A42)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-cianobenzamido)propanoico
	Dap(A43)	Ácido (S)-2-amino-3-(tiofen-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A44)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A45)	Ácido (S)-2-amino-3-(tiazol-2-carboxamido)propanoico
10	Dap(A46)	Ácido (S)-2-amino-3-(tiazol-4-carboxamido)propanoico
	Dap(A47)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A48)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-carboxamido)propanoico
	Dap(A49)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A50)	Ácido (S)-2-amino-3-(benzo[d]tiazol-2-carboxamido)propanoico
15	Dap(A51)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinoxalin-2-carboxamido)propanoico
	Dap(A52)	Ácido (S)-3-(3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanamido)-2-aminopropanoico
	Dap(A53)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-aminotiazol-4-carboxamido)propanoico
	Dap(A54)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido)propanoico
20	Dap(A55)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-guanidinobutanamido)propanoico

La abreviatura de los D-isómeros, por ejemplo ^DLys(Ar1), corresponde al epímero en la posición 2 del aminoácido apropiado descrito anteriormente.

En una realización preferente de la presente invención, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan del grupo que comprende:

- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Ile-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Tyr-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Lys-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Dab-Trp-^DPro-Thr-);
- 30 ciclo(-Ile-^DDab-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DThr-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-hSer-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-*alo*Thr-);
- 35 ciclo(-1Nal-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DLys-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DHis-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DCit-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Thr-);
- 40 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-1Nal-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Trp-Arg-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Thr-^DArg-Trp-Arg-^DPro-Thr-);
- 45 ciclo(-Trp-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Pro((3*S*)OH)-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Ser-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Agp-Trp-^DPro-Thr-);
- ciclo(-Ile-^DArg-Agb-Trp-^DPro-Thr-);
- 50 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Ala-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Orn-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- 55 ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Dab-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Lys-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-His-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Pip-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- 60 ciclo(-hArg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Agb-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-3Pal-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
- 65 ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)NH₂)-Tic-);
- ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Oic-);

ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Oic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)F)-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)NH₂)-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-);
 5 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-Mor-);
 ciclo(-Ile-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-Mor-);
 ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-(4*S*)-Hyp(Bn)-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)-Hyp(Bn)-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-(4*S*)-Hyp(Bn)-);
 10 ciclo(-His-^DTrp-His-Trp-^DPro-Pro((4*S*)NHBz)-);
 ciclo(-1Nal-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro((4*S*)OH)-Thr-);
 15 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro((4*R*)NH₂)-Thr-);
 ciclo(-Val-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Abu-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Chg-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Leu-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 20 ciclo(-Nle-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Cha-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DOrn-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A41)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn-Trp-^DPro-Thr-);
 25 ciclo(-Ile-^DArg-hArg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DTic-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar2)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar7)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar4)-Trp-^DPro-Thr-);
 30 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A56)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe(4CF₃)-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPip-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Ala(1Piraz)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Ala(Tet)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 35 ciclo(-Orn(Ar2)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(A56)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(Ar7)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tiq-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización más preferente de la presente invención, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan del grupo que comprende:

45 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Ser-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Dab-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 50 ciclo(-3Pal-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Oic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*S*)OH)-(4*S*)-Hyp(Bn)-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Chg-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 55 ciclo(-Ile-^DArg-hArg-Trp-^DPro-Thr-);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización alternativa, la más preferente de la presente invención, los compuestos de la fórmula general (I) se seleccionan del grupo que comprende:

60 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar2)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar7)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar4)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A56)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe(4CF₃)-^DPro-Thr-);
 65 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPip-Pro((3*S*)OH)-);
 ciclo(-Ala(1Piraz)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);

ciclo(-Ala(Tet)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(Ar2)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(Ar56)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(Ar7)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 5 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tiq-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4*R*)NH₂)-Tic-);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a la preparación de los presentes miméticos de péptido con horquilla β mediante un procedimiento que comprende las etapas de

- (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado apropiadamente protegido en el N del aminoácido que, en el producto final deseado, está en la posición T¹ o T² o P¹ a P⁴, tal como se han definido anteriormente; estando igualmente cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, apropiadamente protegido;
- 15 (b) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido en la etapa (a);
- (c) acoplar el producto obtenido de esta manera con un derivado apropiadamente protegido en el N del aminoácido que, en el producto final deseado, está en la posición del siguiente elemento (T o P), después, en sentido contrario a las agujas del reloj o a favor de las agujas del reloj, de la secuencia según la fórmula general (I) en la orientación de -COOH a -NH₂; estando igualmente cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, apropiadamente protegido;
- 20 (d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de esta manera;
- (e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácido;
- (f) si se desea, desproteger de manera selectiva uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de esta manera;
- 25 (g) separar el producto obtenido de esta manera del soporte sólido;
- (h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
- (i) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquiera de los elementos de la cadena de residuos de aminoácido y, si se desea, cualquier grupo protector que puede adicionalmente estar presente en la molécula; y
- 30 (j) si se desea, realizar transformaciones químicas adicionales de uno o más grupos reactivos, presentes en la molécula; y/o
- (k), si se desea, convertir el producto obtenido de esta manera en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable o no aceptable obtenida de esta manera en el correspondiente compuesto libre de fórmula (I) o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.

El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo de manera ventajosa como una síntesis paralela en grupos para producir bibliotecas de miméticos de péptido con horquilla β unidos a un molde de la fórmula general (I) anterior. Dicha síntesis paralela permite obtener grupos de numerosos compuestos (normalmente de 24 a 192, habitualmente 96) de fórmula general (I) con altos rendimientos y purezas definidas, minimizando la formación de subproductos diméricos y poliméricos. La elección adecuada del soporte sólido funcionalizado (es decir, el soporte sólido más la molécula enlazadora), el molde y el sitio de ciclación desempeñan, por lo tanto, papeles clave.

El soporte sólido funcionalizado deriva de manera conveniente de poliestireno reticulado con, de manera preferente, divinilbenceno al 1-5%; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel[®]); y resinas de poliacrilamida (véase también Obrecht, D.; Villagordo, J.-M., "Síntesis combinatoria y paralela en soporte sólido de bibliotecas de compuestos de peso molecular pequeño" ("Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries"), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volumen 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 la unión al soporte sólido y, en el otro extremo, un grupo funcional escindible de manera selectiva utilizado para las transformaciones químicas y procedimientos de escisión posteriores. Para los fines de la presente invención se utilizan dos tipos de enlazadores:

Los enlazadores de tipo 1 están diseñados para liberar el grupo amida en condiciones ácidas (Rink H, Tetrahedron Lett 1987, 28, 3783-3790). Los enlazadores de este tipo forman amidas del grupo carboxilo de los aminoácidos; entre los ejemplos de resinas funcionalizadas mediante dichas estructuras de enlazadores se incluyen resina PS de 4-(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)-aminometil], resina PS de 4-(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]-4-metilbencidrilamina (resina PS de MBHA con amida de Rink) y resina PS de 4-(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]-bencidrilamina (resina PS de BHA con amida de Rink). De manera preferente, el soporte deriva de poliestireno reticulado, de la manera más preferente, con divinilbenceno al 1-5% y se funcionaliza mediante el enlazador de 4-(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido).

Los enlazadores de tipo 2 están diseñados para liberar finalmente el grupo carboxilo en condiciones ácidas. Los enlazadores de este tipo forman ésteres lábiles en medio ácido con el grupo carboxilo de los aminoácidos, habitualmente ésteres de bencilo, bencililo y trilito lábiles en medio ácido; entre los ejemplos de dichas estructuras de enlazadores 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 de HMPB), tritilo y 2-clorotritilo. De manera preferente, el soporte deriva de poliestireno reticulado, de la manera más preferente, con divinilbenceno al 1-5% y se funcionaliza mediante el enlazador de 2-clorotritilo.

- 5 Cuando se llevan a cabo como síntesis paralela en grupos, los procedimientos de la presente invención se pueden llevar a cabo de manera ventajosa tal como se describe a continuación en el presente documento, pero será inmediatamente evidente para los expertos en la materia cómo deberán modificarse estos procedimientos en caso de desear sintetizar un único compuesto de la fórmula (I) anterior.
- 10 Se cargan un número de recipientes de reacción (normalmente de 24 a 192, habitualmente 96) igual al número total de compuestos a sintetizar mediante el procedimiento en paralelo con 25 a 1000 mg, de manera preferente, 100 mg, del soporte sólido apropiadamente funcionalizado que deriva, de manera preferente, de poliestireno reticulado con del 1 al 3% de divinilbenceno o de resina Tentagel.
- 15 El disolvente a utilizar debe ser capaz de hinchar la resina e incluye, aunque sin limitarse a los mismos, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), alcohol isopropílico y similares. Las mezclas de disolventes que contienen como, como mínimo, un componente, un disolvente polar (por ejemplo, TFE al 20%/DCM, THF al 35%/NMP) son beneficiosas para asegurar una alta reactividad y la solvatación de las cadenas de péptido unidas a la resina (Fields, G.B., Fields, C.G., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4202-4207).
- 20

Con el desarrollo de varios enlazadores que liberan el grupo ácido carboxílico C-terminal en condiciones ácidas suaves, sin afectar a los grupos lábiles al medio ácido que protegen los grupos funcionales en la cadena o cadenas laterales, se han realizado progresos considerables en la síntesis de fragmentos de péptido 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 (TFA al 0,5-1% en DCM) y es estable a las condiciones de desprotección de Fmoc durante la síntesis de péptidos, siendo los grupos protectores adicionales basados en Boc/tBu compatibles con este esquema de protección. Entre otros enlazadores que son adecuados para los procedimientos de la presente invención se incluyen el enlazador de 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi lábil en medio súperácido (enlazador de Rink, Rink, H. Tetrahedron Lett 1987, 28, 3787-3790), en el que la extracción del péptido requiere ácido acético al 10% en DCM o ácido trifluoroacético al 0,2% en DCM; el enlazador derivado de ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador de HPMB, Flörsheimer y Riniker, Peptides 1991, 1990 131) que también se escinde con TFA al 1%/DCM para producir un fragmento de péptido que contiene todos los grupos protectores de cadena lateral lábiles en medio ácido; y, además, el enlazador de 2-clorotritilo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), que permite la separación del péptido utilizando una mezcla de ácido acético glacial/trifluoroetanol/DCM (1:2:7) durante aproximadamente 30 minutos.

25

30

35

Los grupos protectores adecuados para aminoácidos y, respectivamente, para sus residuos son, por ejemplo, - para el grupo amino (tal como está presente, por ejemplo, también en la cadena lateral de lisina)

40

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

45

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

tBu	terc-butilo
Bn	bencilo
Me	metilo
Ph	fenilo
Pac	fenacil alilo
Tse	trimetilsililetilo
Tce	tricloroetilo

55

60

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

Pmc	2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo
Ts	tosilo (es decir, <i>p</i> -toluenosulfonilo)
Cbz	benciloxicarbonilo
Pbf	2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo

65

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

5	tBu	<i>terc</i> -butilo
	Bn	bencilo
	Trt	tritol

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

10	Acm	acetamidometilo
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	Bn	bencilo
	Trt	tritol
15	Mtr	4-metoxitritilo

Los derivados de aminoácido protegidos con 9-fluorenilmetoxycarbonilo-(Fmoc) se utilizan, de manera preferente, como los elementos fundamentales para la construcción de los miméticos con bucle de horquilla β fijados a un molde de fórmula (I). Para la desprotección, es decir, la escisión del grupo Fmoc, se pueden utilizar piperidina al 20% en DMF o DBU al 2%/piperidina al 2% en DMF.

La cantidad del reactivo, es decir, del derivado de aminoácido, es, en general, de 1 a 20 equivalentes basados en los miliequivalentes por gramo (meq/g) de carga del soporte sólido funcionalizado (habitualmente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesada originalmente en el tubo de reacción. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de reactivos, si es necesario, para conducir la reacción a la terminación en un tiempo razonable. Los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, se reinsertan en el bloque de reserva y el aparato se une a los mismos. Se inicia el flujo de gas a través del colector para proporcionar un medio controlado, por ejemplo, nitrógeno, argón, aire y similares. El flujo de gas también se puede calentar o enfriar antes de hacerle pasar a través del colector. El calentamiento o enfriamiento de los pocillos de reacción se consigue mediante el calentamiento del bloque de reacción o su enfriamiento de manera externa con isopropanol/hielo seco y similares, para llevar a cabo las reacciones sintéticas deseadas. La agitación se consigue mediante sacudimiento o agitación magnética (dentro del tubo de reacción). Las estaciones de trabajo preferentes (aunque, sin limitarse a las mismas) son la estación Combi-Chem de Labsource y el sintetizador Syro de MultiSyn Tech.

La formación del enlace amida requiere la activación del grupo α -carboxilo para la etapa de acilación. Si esta activación se lleva a cabo por medio de las carbodiimidas utilizadas habitualmente, 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 y diisopropilurea resultantes son, respectivamente, insoluble y soluble en los disolventes utilizados en general. En una variación del procedimiento con carbodiimida, se incluye 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König y Geiger, Chem. Ber 1970, 103, 788-798) como aditivo a la mezcla de acoplamiento. El HOBt evita la deshidratación, suprime la racemización de los aminoácidos activados y actúa como catalizador para mejorar las reacciones de acoplamiento muy lentas. Se han utilizado algunos reactivos de fosfonio como reactivos de acoplamiento directo, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP, Castro y otros, Tetrahedron Lett 1975, 14, 1219-1222; Synthesis, 1976, 751-752), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste y otros, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208), o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), o hexafluorofosfato (HBTU, Knorr y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio y uronio son también adecuados para la formación in situ de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácido protegidos. Más recientemente, también se han utilizado como reactivos de acoplamiento difenoxifosforil azida (DPPA) o tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)/7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt, Carpino y otros, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281).

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

El intermedio unido a resina dentro de cada tubo de reacción se lava para estar libre del exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante la exposición repetitiva a un disolvente o disolventes puros.

Los procedimientos de lavado se repiten hasta aproximadamente 30 veces (de manera preferente, aproximadamente 5 veces), controlando la eficacia de la eliminación de reactivo, disolvente y subproducto mediante procedimientos, tales como TLC, GC, LC-MS o inspección de las aguas del lavado.

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

Antes de separar del soporte sólido este péptido lineal completamente protegido, es posible, si se desea, desproteger de manera selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de esta manera. Para ello, el grupo o grupos funcionales en cuestión deben protegerse inicialmente mediante un grupo protector que se puede eliminar de manera selectiva sin afectar a los grupos protectores restantes presentes. Alloc (aliloxicarbonilo) es un ejemplo de dicho grupo protector de amino que se puede eliminar de manera selectiva, por ejemplo, mediante Pd^0 y fenilsilano en CH_2Cl_2 , sin afectar a los grupos protectores restantes, tal como Fmoc, presentes en la molécula. El grupo reactivo liberado de esta manera puede tratarse a continuación con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, se puede acilar un grupo amino mediante un agente acilante correspondiente al sustituyente acilo a introducir.

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

Las soluciones, que contienen los derivados de péptidos lineales completamente protegidos que han sido escindidos del soporte sólido y neutralizados con una base, se evaporan. A continuación, se realiza una ciclación en solución utilizando disolventes, tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Para la ciclación se pueden utilizar varios reactivos de acoplamiento que se han mencionado anteriormente. La duración de la ciclación es de aproximadamente 6 a 48 horas, de manera preferente, aproximadamente 16 horas. El progreso de la reacción se sigue, por ejemplo, mediante RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa). A continuación, el disolvente se elimina mediante 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 efectos de eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

Finalmente, el derivado de péptido completamente protegido se trata con TFA al 95%, H_2O al 2,5%, TIS al 2,5% u otra combinación de capturadores para efectuar la escisión de grupos protectores. El tiempo de reacción de la escisión es habitualmente de 30 minutos a 12 horas, de manera preferente, aproximadamente 2,5 horas. Los componentes volátiles se evaporan a sequedad y el péptido impuro se disuelve en AcOH al 20% en agua y se extrae con éter isopropílico u otros disolventes que son adecuados para ello. La capa acuosa se recoge y se evapora hasta sequedad y se obtiene el derivado de péptido cíclico completamente desprotegido de fórmula (I) como producto final.

Para algunos compuestos de la presente invención según la fórmula general (I) se requieren etapas sintéticas adicionales. Estas transformaciones se pueden aplicar en un péptido cíclico o lineal parcialmente desprotegido, unido al soporte sólido, o ya liberado del mismo, o en la molécula desprotegida final, tal como se ejemplifica a continuación.

Dependiendo de su pureza, este derivado de péptido se puede utilizar directamente para pruebas biológicas o debe purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante HPLC preparativa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, a partir de entonces es posible, si se desea, convertir un producto completamente desprotegido de fórmula (I) obtenido de esta manera en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable o no aceptable obtenida de esta manera en el correspondiente compuesto libre de fórmula (I) o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente. Cualquiera de estas operaciones se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

En general, los elementos fundamentales para los miméticos de péptido de la presente invención se pueden sintetizar según los procedimientos de la bibliografía (ejemplos descritos a continuación) o son conocidos para un experto en la materia y/o están disponibles en el mercado. Para la presente invención se llevaron a cabo algunas síntesis nuevas adicionales y se describen en los ejemplos. Todos los otros aminoácidos correspondientes se han descrito como no protegidos o como racematos protegidos con Boc o Fmoc, (D)-isómeros o (L)-isómeros. Se entenderá que los elementos fundamentales de aminoácidos no protegidos se pueden transformar fácilmente en los correspondientes elementos fundamentales de aminoácidos protegidos con Fmoc requeridos para la presente invención mediante manipulaciones estándar de grupos protectores. Entre las revisiones que describen procedimientos generales para la síntesis de α -aminoácidos se incluyen: R. Duthaler, Tetrahedron (Informe) 1994, 349, 1540-1650; R.M. William, "Síntesis de α -aminoácidos ópticamente activos" ("Synthesis of optically active α -amino acids"), Tetrahedron Organic Chemistry Series, Volumen 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, Volumen 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989, capítulo 7, págs. 257-279). Las enzimas hidrolíticas implican la hidrólisis de amidas y nitrilos por aminopeptidasas o nitrilasas, la escisión de grupos N-acilo por acilasas y la hidrólisis de ésteres por lipasas o proteasas. Está bien documentado que ciertas enzimas conducirán específicamente a (L)-enantiómeros puros, mientras que otros producirán los (D)-enantiómeros correspondientes (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, Volumen 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989).

Los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones a efectos de modular de manera selectiva la actividad del receptor CXCR7 y, de este modo, son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos mediados por o apoyados por la actividad de CXCR7 o en el apoyo de tratamientos terapéuticos de afecciones específicas de la enfermedad de causa principalmente diferente, por ejemplo, aunque sin limitarse a los mismos, áreas de trastornos dermatológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades fibróticas, enfermedades infecciosas, enfermedades neurológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades urológicas, enfermedades oftalmológicas, enfermedades estomatológicas, enfermedades hematológicas y cáncer, o la movilización de células madre, en el hombre o, debido a su etiología similar, en otros mamíferos.

En especial, se pueden utilizar como agentes para tratar y/o prevenir enfermedades o afecciones, tales como, aunque sin limitarse a las mismas, infecciones por VIH, infección por virus de Epstein-Barr; diabetes mellitus (tipo I y/o tipo II); conjuntivitis, escleritis, uveítis, rinosinusitis, síndrome de Whim, lupus eritematoso, osteoartritis, artritis reumatoide, sinovitis, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad mixta del tejido conectivo, tiroiditis linfocítica crónica, enfermedad de Graves, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren; síndrome del ojo seco, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad; hipertensión arterial pulmonar, hipoxia pulmonar, aterosclerosis, miocarditis, insuficiencia cardíaca, tal como infarto de miocardio, trombosis arterial, apoplejía, angiogénesis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática; asma; sarcoma, tal como osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial; lipoma, tal como angioliopoma; glioblastoma multiforme, astrocitomas, neuroblastoma; carcinoma, tal como adenocarcinoma; neoplasias epiteliales y mucoepidermoides malignos, neoplasia de tiroides, neoplasias gonadales, cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, cáncer colorrectal; tumores sólidos; linfoma, tales como linfoma de Birkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple y leucemia; metástasis; para la inhibición de la formación de neoíntima; para la movilización de células madre de células madre de sangre periférica y/o células madre mesenquimales; para la movilización de células progenitoras endoteliales o neuronales; o para la reparación de diferentes tipos de tejido en seres humanos u otros mamíferos.

Para la utilización como medicamentos, los miméticos de péptido con horquilla β se pueden administrar individualmente, como mezclas de varios miméticos de péptido con horquilla β o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. Los miméticos de péptido con horquilla β se pueden administrar per se o se pueden aplicar como una preparación farmacéutica, por ejemplo, una formulación apropiada junto con portadores, diluyentes o excipientes conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de comprimidos recubiertos, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los miméticos de péptido con horquilla β activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Para la administración tópica, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como son bien conocidos en la técnica.

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

Para las inyecciones, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden formular en soluciones adecuadas, de manera preferente, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina fisiológica. La solución puede contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De manera alternativa, los miméticos de péptido con 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 uso.

Para la administración transmucosal, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear, tal como se conocen en la técnica.

- 5 Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente mediante la combinación de los miméticos de péptido con horquilla β activos de la presente invención con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos portadores permiten formular los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc., para la ingestión oral de un paciente a tratar. Para las formulaciones orales, tales como, por ejemplo, polvos, 10 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 tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulación; y agentes aglutinantes. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidonas reticuladas, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Si se desea, las formas de dosificación sólidas se pueden recubrir con azúcares o con recubrimiento entérico utilizando técnicas estándar.

- Para preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los portadores, excipientes o diluyentes adecuados se incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, etc. Además, se 20 pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, etc. formulados como es habitual.

- 25 Para la administración por inhalación, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se administran convenientemente en forma de una pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar mediante la disposición de una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, 30 por ejemplo, de gelatina para la utilización en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

- Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales, tales como soluciones para 35 enema o supositorios, junto con bases de supositorio adecuadas, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

- Además de las formulaciones descritas previamente, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención también se pueden formular como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante 40 inyección intramuscular. Para la fabricación de dichas preparaciones de depósito, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, 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 45 conocidos en la técnica. También se pueden utilizar ciertos disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido. Adicionalmente, los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención se pueden administrar utilizando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar 50 los compuestos durante unas pocas semanas hasta más de 3 años. 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 miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención pueden contener residuos cargados, se 55 pueden incluir en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente como tales o como sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que las formas en base libre correspondientes.

- Además, los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar per se o en cualquier formulación adecuada en formas en estado sólido de morfología diferente, que pueden contener o 60 no diferentes cantidades de disolvente, por ejemplo, hidrato restante del procedimiento de cristalización.

- Los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención, o composiciones de los mismos, se utilizarán, en general, en una cantidad eficaz para conseguir el objetivo pretendido. Debe entenderse que la cantidad utilizada 65 dependerá de una aplicación particular.

Para la utilización en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos con una etiología que comprende o está asociada con una actividad aumentada o reducida del receptor CXCR7 y sus ligandos (por ejemplo, CXCL11 y CXCL12), los miméticos de péptido con horquilla β de la presente invención o composiciones de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente en vista de la descripción detallada dada a conocer en el presente documento.

La dosis eficaz de los principios activos utilizados puede variar dependiendo del compuesto particular o la preparación farmacéutica utilizados, la vía de administración y de la gravedad y el tipo de afección tratada. De este modo, la pauta de dosificación se selecciona según factores que incluyen la vía de administración y la vía de depuración, por ejemplo, la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario experto en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad de los principios activos individuales requeridos para prevenir, mejorar o detener el progreso de la afección o enfermedad. La precisión óptima en el logro de la concentración de principios activos sin toxicidad requiere una pauta basada en la cinética de la disponibilidad de los principios activos a los sitios diana. Esto implica una consideración de la distribución, el equilibrio y la eliminación de los principios activos.

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

La presente invención se describirá adicionalmente a continuación en los siguientes ejemplos, que pretenden ser solamente una ilustración y, de ningún modo, limitantes del alcance de la presente invención:

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DBV	Divinilbenceno
DIPEA	Diisopropiletilamina
Fmoc	Fluorenilmetiloxicarbonilo
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HCTU	Hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOAt	7-Aza-1-hidroxibenzotriazol
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
PyBop [®]	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
TATU	Tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
TIS	Triisopropilsilano
TPP	Trifenilfosfina
ta	Temperatura ambiente
RT	Tiempo de retención

Ejemplos

1. Síntesis de péptidos

1.1 Procedimientos sintéticos generales

En el presente documento se ejemplifican dos procedimientos generales, procedimiento A y procedimiento B, para la síntesis de los miméticos de péptido de la presente invención. Esto es para demostrar el concepto, en principio, y, de ningún modo, limita o restringe la presente invención. Un experto en la materia es fácilmente capaz de modificar estos procedimientos, en especial, aunque sin limitarse a la misma, la elección de una posición de partida diferente dentro del sistema del anillo, para lograr aún la preparación de los compuestos miméticos de péptido cíclicos reivindicados de la presente invención.

Acoplamiento del primer residuo de aminoácido protegido a la resina

Procedimiento A:

Se llenó un matraz seco con 0,5 g de resina de cloruro de 2-clorotritilo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) (malla 100-200, poliestireno, reticulado con DBV al 1%, 1,4 mmol/g de carga, 0,7 mmol). La resina se suspendió en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y se dejó hinchar a temperatura ambiente durante 30 min. La resina se trató con 0,43 mmol (0,6 eq.) del primer residuo de aminoácido protegido adecuadamente y 488 μ l (4 eq.) de diisopropiletilamina

(DIPEA) en CH₂Cl₂ (2,5 ml), la mezcla se agitó a 25°C durante 4 horas. La resina se lavó con CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x), CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x), CH₂Cl₂ (2x). La resina se agitó en 30 ml de CH₂Cl₂/MeOH/DIPEA (17:2:1) durante 30 min; a continuación, se lavó en el orden siguiente con CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (2x), Et₂O (2x) y se secó al vacío durante 6 horas.

Procedimiento B:

En un matraz seco, se hinchó una resina de cloruro de 2-clorotritilo (malla 100-200, poliestireno, reticulado con DBV al 1%, 1,4 mmol/g de carga) en CH₂Cl₂ seco durante 30 minutos (7 ml de CH₂Cl₂ por g de resina). Se añade una solución de 0,8 eq. de Fmoc-AA-OH protegido en la cadena lateral de forma adecuada y 6 eq. de DIPEA en CH₂Cl₂ seco/DMF (4:1) (10 ml por g de resina). Después de agitar durante 2-4 horas a temperatura ambiente, la resina se filtra y se lava sucesivamente con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂, DMF y CH₂Cl₂. A continuación, se añade una solución de CH₂Cl₂ seco/MeOH/DIPEA (17:2:1) (10 ml por g de resina). Después de agitar durante 3 x 30 min, la resina se filtra en un embudo sinterizado pesado previamente y se lava sucesivamente con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂ (2x) y Et₂O (2x). La resina se seca en alto vacío durante la noche. La masa final de la resina se calcula antes del control cualitativo.

Se prepararon las siguientes resinas precargadas: resina de Fmoc-Ile-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Arg-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Trp-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Thr-2-clorotritilo, resina de Fmoc-^DPro-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Ser-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Agp-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Agb-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Tic-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Tiq-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Oic-2-clorotritilo, resina de Fmoc-(4S)-Hyp(Bn)-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Pro((4S)NHBz)-2-clorotritilo, resina de Fmoc-^DPip-2-clorotritilo, resina de Fmoc-^DPro((3S)OH)-2-clorotritilo.

Síntesis del fragmento de péptido completamente protegido

La síntesis se llevó a cabo en un sintetizador Syro-peptide (MultiSynTech GmbH) utilizando de 24 a 96 recipientes de reacción. En cada recipiente se colocaron aproximadamente 60 mg (procedimiento A) o 80 mg (procedimiento B) de la resina anterior (peso de la resina antes de la carga). Se programaron y llevaron a cabo los siguientes ciclos de reacción:

Procedimiento A:

Las etapas 3 a 6 se repiten para añadir cada residuo de aminoácido

Etapas	Reactivo	Tiempo
1	CH ₂ Cl ₂ , lavar e hinchar (manual)	1 x 3 min
2	DMF, lavar e hinchar	1 x 60 min
3	piperidina al 40%/DMF	1 x 5 min y 1 x 15 min
4	DMF, lavar	5 x 1 min
5	5 eq. de aminoácido Fmoc/DMF + 5 eq. de HCTU + 10 eq. de DIPEA	2 x 60 min
6	DMF, lavar	5 x 1 min
7	CH ₂ Cl ₂ , lavar (al final de la síntesis)	3 x 1 min

Procedimiento B:

Las etapas 3 a 6 se repiten para añadir cada residuo de aminoácido

Etapas	Reactivo	Tiempo
1	CH ₂ Cl ₂ , lavar e hinchar (manual)	1 x 3 min
2	DMF, lavar e hinchar	1 x 60 min
3	piperidina al 40%/DMF	1 x 5 min y 1 x 15 min
4	DMF, lavar	5 x 1 min
5	3,5 eq. de aminoácido Fmoc/DMF + 3,5 eq. de HCTU + 7 eq. de DIPEA	2 x 60 min
6	DMF, lavar	5 x 1 min
7	CH ₂ Cl ₂ , lavar (al final de la síntesis)	3 x 1 min

Después de que la síntesis del fragmento de péptido completamente protegido se había terminado, se utilizaron los procedimientos de escisión, ciclación y aislamiento y purificación, tal como se describen en el presente documento a continuación, para la preparación de los compuestos finales.

Escisión, ciclación del esqueleto y desprotección del péptido

Después del ensamblaje del péptido lineal, la resina se suspendió en 1 ml de TFA al 1% en CH₂Cl₂ (v/v; 0,14 mmol)

durante 3 minutos y se filtró, y el filtrado se neutralizó con 1 ml de DIPEA al 20% en CH₂Cl₂ (v/v; 1,15 mmol). Este procedimiento se repitió cuatro veces para asegurar la finalización de la escisión. La resina se lavó tres veces con 1 ml de CH₂Cl₂. Las fases de CH₂Cl₂ que contenían producto se evaporaron a sequedad.

El péptido lineal completamente protegido se solubilizó en 8 ml de DMF seca. A continuación, se añadieron al péptido 2 eq. de HATU en DMF seca (1-2 ml) y 4 eq. de DIPEA en DMF seca (1-2 ml), seguido de agitación durante 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación. El péptido cíclico impuro se disolvió en 7 ml de CH₂Cl₂ y se extrajo tres veces con 4,5 ml de acetonitrilo al 10% en agua (v/v). Las fases de CH₂Cl₂ se evaporaron a sequedad.

Para desproteger completamente el péptido, se añadieron 4-7 ml del cóctel de escisión TFA/TIS/H₂O (95:2,5:2,5) y la mezcla se mantuvo durante 2,5-4 horas a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el péptido impuro se disolvió en 7 ml de AcOH al 20% en agua (v/v) y se extrajo tres veces con 4 ml de diisopropil éter. Se recogió la fase acuosa y se evaporó a sequedad, y el residuo se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa.

Procedimiento de purificación (LC-MS preparativa de fase inversa)

Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa utilizando una columna Vydac 218MS, 30 x 150 mm (No. de catálogo 218MS103015), 10 µm o una columna Waters XBridge C18, 30 x 150 mm, 5 µm (No. de catálogo 186002982).

Las fases móviles utilizadas fueron:

A: TFA al 0,1% en agua/acetonitrilo 95:5 (v/v)

B: TFA al 0,1% de TFA en acetonitrilo

Las pendientes de gradiente en las series preparativas se adaptaron cada vez basándose en el análisis LC-MS analítico del producto impuro de la síntesis. Como ejemplo, se realizó una serie típica (purificación del ejemplo 29) con un caudal de 35 ml/min desarrollando un gradiente de 0-2 min con 25% de B, 6,5 min con 45% de B hasta un final de 6,6-10,7 min con 100% de B (tiempo de retención: 4,99 min en este caso).
Detección: MS y UV a 220 nm

Las fracciones recogidas se evaporaron utilizando un evaporador Genevac HT4 o un sistema de Büchi.

De manera alternativa, para cantidades más grandes se utilizó el siguiente sistema de purificación con LC:

Columna: Vydac 218MS, 10 µm, 50 x 150 mm

Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua

Fase móvil B: TFA al 0,1% en acetonitrilo

Caudal: 150 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron habitualmente como polvos de color blanco a blanquecino y se analizaron mediante procedimientos de HPLC-ESI-MS, tal como se describe a continuación. Los datos analíticos después de la purificación mediante HPLC preparativa se muestran en la tabla 1.

1.2 Procedimientos Analíticos

Procedimiento analítico A:

Se determinaron los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) utilizando una columna Gemini NX, 50 x 2,0 mm, (código 00B-4453-B0 - Phenomenex) con los siguientes disolventes **A** (H₂O + TFA al 0,1%) y **B** (CH₃CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0-0,1 min: 97% de A, 3% de B; 2,7 min: 3% de A, 97% de B; 2,7-3 min: 3% de A, 97% de B; 3,05 = 3,3 min: 97% de A, 3% de B. Caudal = 0,8 ml/min a 45°C.

Procedimiento analítico B:

Se determinaron los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) utilizando una columna XBridge C18, 50 x 2,0 mm, (código 186003084 - Waters) con los siguientes disolventes **A** (H₂O + TFA al 0,1%) y **B** (CH₃CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0-0,05 min: 97% de A, 3% de B; 3 min: 3% de A, 97% de B; 3-3,6 min: 3% de A, 97% de B; 3,6-4,3 min: 97% de A, 3% de B. Caudal = 0,5 ml/min a 45°C.

Procedimiento analítico C:

Se determinaron los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) utilizando una columna Ascentis Express C18, 50 x 2,0 mm, (código 53811-U - Supelco) con los siguientes disolventes **A** (H₂O + TFA al 0,1%) y **B** (CH₃CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0-0,05 min: 97% de A, 3% de B; 2,95 min: 3% de A, 97% de B; 2,95-3,15

min: 3% de A, 97% de B; 3,17-3,2 min: 97% de A, 3% de B. Caudal = 1,3 ml/min a 45°C.

Procedimiento analítico C':

- 5 Procedimiento análogo al C, pero trabajado a 55°C.

Procedimiento analítico D:

- 10 Se determinaron los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) utilizando una columna Ascentis Express C18, 50 x 3,0 mm, (código 53811-U - Supelco) con los siguientes disolventes **A** (H₂O + TFA al 0,1%) y **B** (CH₃CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0-0,05 min: 97% de A, 3% de B; 3,4 min: 33% de A, 67% de B; 3,45-3,65 min: 3% de A, 97% de B; 3,67-3,7 min: 97% de A, 3% de B. Caudal = 1,3 ml/min a 55°C.

1.3 Síntesis de secuencias de péptidos

- 15 Los **ejemplos 1-5** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-isoleucina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Ile-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ile-Thr-^DPro-P⁴-P³-P². Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

- 20 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 1, 2, 3, 4, 5** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 6, 7 y 67** se muestran en la *tabla 1*.

- 30 Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-arginina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Arg-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Arg-P²-P¹-T²-T¹-P⁴. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

- 35 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 6, 7, 67** en la *tabla 1*.

- 40 Los **ejemplos 8 y 9** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-triptófano, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Trp-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Trp-Arg-^DArg-Ile-T²-T¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

- 45 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 8, 9** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 10-16** se muestran en la *tabla 1*.

- 55 Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-treonina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Thr-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Thr-T¹-P⁴-P³-P²-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

- 60 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 17-20** se muestran en la *tabla 1*.

- 65 Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento A general partiendo del aminoácido D-prolina, que se injertó a la

resina (resina de Fmoc-^DPro-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-^DPro-P⁴-P³-P²-P¹-T¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente, a excepción del **ejemplo 20** para el que se utilizó el procedimiento analítico B. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 17, 18, 19, 20** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 21, 52 y 53** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido D-prolina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-^DPro-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-^DPro-P⁴-P³-P²-P¹-T¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente, a excepción del **ejemplo 21** para el que se utilizó el procedimiento analítico A. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 21, 52, 53** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 22** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-serina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Ser-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ser-^DPro-Trp-Arg-^DArg-Ile. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 22** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 23** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (S)-2-amino-3-guanidinopropanoico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Agp-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Agp-^DArg-Ile-Thr-^DPro-Trp. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 23** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 24** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (S)-2-amino-4-guanidinobutanoico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Agb-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Agb-^DArg-Ile-Thr-^DPro-Trp. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 24** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 25-40, 74, 75 y 78** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Tic-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Tic-T¹-P⁴-P³-P²-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente, a excepción de los **ejemplos 25 y 26** para los que se utilizó el procedimiento analítico A y los **ejemplos 74, 75 y 78** para los que se utilizó el procedimiento analítico D. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 74, 75, 78** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 41 y 42** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (2S, 3aS, 7aS)-octahidro-1H-indol-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Oic-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Oic-^DPro((4R)NH₂)-Arg-Trp-^DPhe-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente. Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 41, 42** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 43-46** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-triptófano, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Trp-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Trp-^DPhe-Trp-T²-T¹-P⁴. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 43, 44, 45, 46** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 47** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-triptófano, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Trp-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Trp-Arg-^DArg-Ile-Mor-^DPro. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 47** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 48-50** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (2S, 4S)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-(4S)-Hyp(Bn)-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-(4S)-Hyp(Bn)-T¹-P⁴-P³-P²-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente. Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 48, 49, 50** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 51** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento A general partiendo del aminoácido ácido (2S, 4S)-4-benzamidopirrolidin-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Pro((4S)NHBz)-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Pro((4S)NHBz)-^DPro-Trp-His-^DTpr-His. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico A con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 51** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 54** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (*R*)-piperidin-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-^DPip-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-^DPip-Trp-Arg-^DArg-Ile-Pro((3S)OH). El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 54** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 55** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (2*R*, 3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-^DPro((3S)OH-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-^DPro((3S)OH-Trp-Arg-^DArg-Ile-Thr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 55** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 56-66, 69, 70 y 72** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-treonina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Thr-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Thr-T¹-P⁴-P³-P²-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron y se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico C con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente, a excepción de los **ejemplos 69 y 70** para los que se utilizó el procedimiento analítico C' y el **ejemplo 72** para el que se utilizó el procedimiento analítico D. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 69, 70, 72** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 71, 73, 77, 79 y 80** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron según el procedimiento B general partiendo del aminoácido protegido apropiado en la posición T² o en el caso del **ejemplo 73** en la posición T¹, según la *tabla 1*, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-T²-clorotritilo y de Fmoc-T¹-clorotritilo, respectivamente). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-T²-T¹-P³-P²-P²-P¹ y Resina-T¹-P⁴-P³-P²-P¹-T². En las posiciones en las que se pretendía el aminoácido final Orn(A56), se utilizó como material de partida ácido (S)-2-amino-5-(pirimidin-2-il-amino)pentanoico. Los productos se escindieron de la resina y se ciclaron. La desprotección según el procedimiento estándar anterior utilizando TFA/TIS/H₂O dio lugar a una reducción hasta la molécula deseada que contenía el residuo Orn(A56). Posteriormente, los compuestos se purificaron mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanco a blanquecino y se caracterizaron mediante el procedimiento analítico D con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente, a excepción del **ejemplo 71** para el que se utilizó el procedimiento analítico C'. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 71, 73, 77, 79, 80** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 68** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido L-treonina, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Thr-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Thr-^DPro-Trp-Orn(Ar2)-^DArg-Ile. El producto se escindió de la resina y se cicló. A diferencia del procedimiento general anterior, la desprotección se realizó (evitando TIS) con una mezcla de TFA/H₂O (95:5) y se controló hasta su finalización. El compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico D con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 68** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 76** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó según el procedimiento B general partiendo del aminoácido ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, que se injertó a la resina (resina de Fmoc-Tic-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Tic-^DPro-((4*R*)NH₂)-Arg-Trp-^DPhe-Orn(Ar₂). El producto se escindió de la resina y se cicló. A diferencia del procedimiento general anterior, la desprotección se realizó (evitando TIS) con una mezcla de TFA/H₂O (95:5) y se controló hasta su finalización. El compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa de fase inversa, tal como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante el procedimiento analítico D con HPLC-MS, tal como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 76** en la *tabla 1*.

1.4 Datos de las secuencias

Tabla 1: Ejemplos

Ej.	ID. de secuencia	P1a)	P2a)	P3a)	P4a)	T1a)	T2a)	Procedimiento de síntesis	% de pureza ^{b)}	[M+H] ⁺	RT ^{c)}	Procedimiento analítico
1	SEQ ID NO: 1	Ile	DArg	Arg	Ile	DPro	Thr	B	97	737,4	1,40	A
2	SEQ ID NO: 2	Ile	DArg	Arg	Tyr	DPro	Thr	B	98	787,3	1,30	A
3	SEQ ID NO: 3	Ile	DArg	Lys	Trp	DPro	Thr	B	> 98	782,4	1,43	A
4	SEQ ID NO: 4	Ile	DArg	Dab	Trp	DPro	Thr	B	> 98	754,3	1,42	A
5	SEQ ID NO: 5	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	94	754,3	1,42	A
6	SEQ ID NO: 6	Ile	DArg	Arg	Phe	DPro	Thr	B	> 98	771,3	1,44	A
7	SEQ ID NO: 7	Ile	DThr	Arg	Trp	DPro	Thr	B	95	755,3	1,51	A
8	SEQ ID NO: 8	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	hSer	B	92	810,4	1,42	A
9	SEQ ID NO: 9	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	aloThr	B	97	810,4	1,44	A
10	SEQ ID NO: 10	1Nal	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	97	894,4	1,60	A
11	SEQ ID NO: 11	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	92	782,4	1,42	A
12	SEQ ID NO: 12	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	95	791,4	1,42	A
13	SEQ ID NO: 13	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	88	811,4	1,50	A
14	SEQ ID NO: 14	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	98	824,4	1,47	A
15	SEQ ID NO: 15	Ile	DArg	Arg	2Nal	DPro	Thr	B	92	821,4	1,56	A
16	SEQ ID NO: 16	Ile	DArg	Arg	1Nal	DPro	Thr	B	91	821,4	1,56	A
17	SEQ ID NO: 17	Ile	DArg	Trp	Arg	DPro	Thr	A	98	810,5	1,28	A
18	SEQ ID NO: 18	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	A	97	924,4 ^{d)}	1,45	A
19	SEQ ID NO: 19	Thr	DArg	Trp	1Arg	DPro	Thr	A	95	912,4 ^{d)}	1,24	A
20	SEQ ID NO: 20	Trp	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	A	95	997,5 ^{d)}	1,83	B
21	SEQ ID NO: 21	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Pro((3S)OH)	B	98	822,3	1,51	A
22	SEQ ID NO: 22	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Ser	B	90	796,4	1,40	A
23	SEQ ID NO: 23	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	87	782,3	1,46	A
24	SEQ ID NO: 24	Ile	DArg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	98	796,3	1,47	A

(continuación)

Ej.	ID. de secuencia	P1 ^a	P2 ^a	P3 ^a	P4 ^a	T1 ^a	T2 ^a	Procedimiento de síntesis	% de pureza ^{b)}	[M+H] ⁺	RT ^{c)}	Procedimiento analítico
25	SEQ ID NO:25	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro((4S)NH ₂)	Tic	B	95	947,4	1,75	A
26	SEQ ID NO:26	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	90	947,3	1,74	A
27	SEQ ID NO:27	Ala	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	94	832,5	1,44	C
28	SEQ ID NO:28	Tyr	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	924,5	1,45	C
29	SEQ ID NO:29	Trp	DPhe	Trp	Orn	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	905,5	1,56	C
30	SEQ ID NO:30	Trp	DPhe	Trp	Dab	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	89	891,5	1,57	C
31	SEQ ID NO:31	Trp	DPhe	Trp	Lys	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	93	919,5	1,57	C
32	SEQ ID NO:32	Trp	DPhe	Trp	His	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	928,5	1,58	C
33	SEQ ID NO:33	Arg	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	917,5	1,25	C
34	SEQ ID NO:34	Pip	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	887,5	1,23	C
35	SEQ ID NO:35	hArg	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	96	931,7	1,26	C
36	SEQ ID NO:36	Agb	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	96	903,5	1,23	C
37	SEQ ID NO:37	3Pal	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	95	909,5	1,25	C
38	SEQ ID NO:38	Trp	D3Pal	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	80	948,5	1,24	C
39	SEQ ID NO:39	Arg	DPhe	Trp	hArg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	88	1045,6 ^{d)}	1,25	C
40	SEQ ID NO:40	Arg	DPhe	Trp	Arg	DPro((4S)NH ₂)	Tic	B	93	917,5	1,26	C
41	SEQ ID NO:41	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Oic	B	94	939,7	1,55	C
42	SEQ ID NO:42	Arg	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Oic	B	91	909,7	1,23	C
43	SEQ ID NO:43	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro	Pro((4S)F)	B	96	888,5	1,62	C
44	SEQ ID NO:44	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro	Pro((4S)NH ₂)	B	> 98	885,5	1,51	C
45	SEQ ID NO:45	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro	Pro((4R)NH ₂)	B	95	885,5	1,46	C
46	SEQ ID NO:46	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro	Mor	B	93	886,5	1,61	C
47	SEQ ID NO:47	lie	DArg	Arg	Trp	DPro	Mor	B	74	822,5	1,39	C
48	SEQ ID NO:48	Arg	DPhe	Trp	Arg	DPro	(4S)-Hyp(Bn)	B	91	946,7	1,52	C
49	SEQ ID NO:49	Trp	DPhe	Trp	Arg	DPro((4S)OH)	(4S)-Hyp(Bn)	B	89	992,5	1,78	C

(continuación)

Ej.	ID. de secuencia	P1 ^a	P2 ^a	P3 ^a	P4 ^a	T1 ^a	T2 ^a	Procedimiento de síntesis	% de pureza ^b	[M+H] ⁺	RT ^c	Procedimiento analítico
50	SEQ ID NO:50	Trp	D ^a Phe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	(4S)-Hyp(Bn)	B	86	991,7	1,63	C
51	SEQ ID NO:51	His	D ^a Trp	His	Trp	DPro	Pro((4S)NHBz)	A	95	960,4	1,50	A
52	SEQ ID NO:52	1 ^a Nal	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Pro((3S)OH)	B	86	906,5	1,50	C
53	SEQ ID NO:53	Ile	D ^a Arg	Arg	2 ^a Nal	DPro	Pro((3S)OH)	B	91	833,5	1,48	C
54	SEQ ID NO:54	Ile	D ^a Arg	Arg	Trp	D ^a Pip	Pro((3S)OH)	B	92	836,5	1,37	C
55	SEQ ID NO:55	Ile	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro((4S)OH)	Thr	B	85	826,5	1,15	C
56	SEQ ID NO:56	Ile	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro((4R)NH ₂)	Thr	B	72	825,5	1,19	C
57	SEQ ID NO:57	Val	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	88	796,5	1,20	C
58	SEQ ID NO:58	Abu	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	81	782,5	1,16	C
59	SEQ ID NO:59	Chg	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	96	836,5	1,34	C
60	SEQ ID NO:60	Leu	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	96	810,5	1,30	C
61	SEQ ID NO:61	Nle	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	96	810,5	1,31	C
62	SEQ ID NO:62	Cha	D ^a Arg	Arg	Trp	DPro	Thr	B	94	850,5	1,46	C
63	SEQ ID NO:63	Ile	D ^a Orn	Arg	Trp	DPro	Thr	B	91	768,5	1,24	C
64	SEQ ID NO:64	Ile	D ^a Arg	Orn(A41)	Trp	DPro	Thr	B	93	874,5	1,41	C
65	SEQ ID NO:65	Ile	D ^a Arg	Orn	Trp	DPro	Thr	B	94	768,5	1,24	C
66	SEQ ID NO:66	Ile	D ^a Arg	hArg	Trp	DPro	Thr	B	91	824,5	1,28	C
67	SEQ ID NO:67	Ile	D ^a Arg	Arg	Trp	D ^a Tic	Thr	B	94	872,5	1,43	C
68	SEQ ID NO:68	Ile	D ^a Arg	Orn(Ar2)	Trp	DPro	Thr	B	93	846,3	1,74	D
69	SEQ ID NO:69	Ile	D ^a Arg	Orn(Ar7)	Trp	DPro	Thr	B	97	862,5	1,17	C'
70	SEQ ID NO:70	Ile	D ^a Arg	Orn(Ar4)	Trp	DPro	Thr	B	84	859,1	1,27	C'
71	SEQ ID NO:71	Ile	D ^a Arg	Orn(A56)	Trp	DPro	Thr	B	95	850,4	1,28	C'
72	SEQ ID NO:72	Ile	D ^a Arg	Arg	Phe(4CF ₃)	DPro	Thr	B	97	839,3	1,96	D
73	SEQ ID NO:73	Trp	D ^a Phe	Trp	Orn(A56)	D ^a Pip	Pro((3S)OH)	B	93	940,7	2,22	D
74	SEQ ID NO:74	Ala(1 ^a Pyraz)	D ^a Phe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	97	898,7	1,85	D

(continuación)

Ej.	ID. de secuencia	P1a)	P2a)	P3a)	P4a)	T1a)	T2a)	Procedimiento de síntesis	% de pureza ^{b)}	[M+H] ⁺	RT ^{c)}	Procedimiento analítico
75	SEQ ID NO:75	Ala(Tet)	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	94	900,7	1,80	D
76	SEQ ID NO:76	Orn(Ar2)	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	90	953,7	1,73	D
77	SEQ ID NO:77	Orn(A56)	DPhe	Trp	Arg	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	96	1071,7 ^{d)}	1,55	D
78	SEQ ID NO:78	Trp	DPhe	Trp	Orn(Ar7)	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	92	999,7	2,08	D
79	SEQ ID NO:79	Trp	DPhe	Trp	Orn(A56)	DPro((4R)NH ₂)	Tiq	B	95	987,7	2,18	D
80	SEQ ID NO:80	Trp	DPhe	Trp	Orn(A56)	DPro((4R)NH ₂)	Tic	B	93	987,7	2,16	D

a) Para la abreviatura del aminoácido véase la lista anterior.
b) % de pureza de los compuestos después de HPLC preparativa.
c) Tiempo de retención con el procedimiento aplicado.
d) [M+TFA+H]⁺

2. Procedimientos biológicos

2.1 Preparación de las muestras de péptidos.

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

2.2 Prueba de reclutamiento de β -arrestina por CXCR7

- 10 Se realizó la prueba de PathHunter con CHO-CXCR7 (DiscoverX) según el protocolo del fabricante. De forma breve, se sembraron células de β -arrestina CHO CXCR7 a una densidad de 5.000 células por pocillo en 40 μ l de medio F12 en placas de cultivo negras de 96 pocillos a medio volumen y se incubaron durante la noche a 37°C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Al día siguiente, se prepararon diluciones en serie de compuestos PEM en
15 DMSO y posteriormente se diluyeron en tampón HBSS que contenía BSA al 0,1%.

- Para la prueba de agonista, se añadieron 10 μ l de solución de compuesto o una solución de factor-1 derivado de células estromales (SDF-1) como control positivo a las células con una concentración final de DMSO del 1% (v/v). La placa se incubó durante 90 min a 37°C en una incubadora con CO₂ al 5% con agitación suave (300 rpm) antes de la
20 adición de 40 μ l de reactivo de detección por pocillo. La reacción se desarrolló durante 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad con agitación, y se midió la quimioluminiscencia con un contador de luminiscencia Topcount (Perkin Elmer).

2.3 Resultados

25

Tabla 2: Resultados biológicos

Ej.	ID. de secuencia	CE ₅₀ de β -Arrestina [nM]
1	SEQ ID NO:1	79,7 $\pm$ 99,7
2	SEQ ID NO:2	83,7 $\pm$ 77,4
3	SEQ ID NO:3	78,7 $\pm$ 114,7
4	SEQ ID NO:4	87,0 $\pm$ 84,1
5	SEQ ID NO:5	48,4 $\pm$ 67,5
6	SEQ ID NO:6	46,4 $\pm$ 57,9
7	SEQ ID NO:7	53,2 $\pm$ 35,8
8	SEQ ID NO:8	346,6 $\pm$ 10,3
9	SEQ ID NO:9	291,7 $\pm$ 101,3
10	SEQ ID NO:10	28,5 $\pm$ 12,6
11	SEQ ID NO:11	86,7 $\pm$ 9,7
12	SEQ ID NO:12	545,7 $\pm$ 241,3
13	SEQ ID NO:13	472,5 $\pm$ 68,9
14	SEQ ID NO:14	0,1 $\pm$ 0,0
15	SEQ ID NO:15	0,4 $\pm$ 0,1
16	SEQ ID NO:16	17,9 $\pm$ 2,6
17	SEQ ID NO:17	62,5 $\pm$ 1,8
18	SEQ ID NO:18	6,7 $\pm$ 5,1
19	SEQ ID NO:19	17,2 $\pm$ 18,9
20	SEQ ID NO:20	538,2 $\pm$ 105,3
21	SEQ ID NO:21	122,8 $\pm$ 85,2

(continuación)

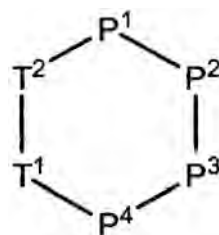
Ej.	ID. de secuencia	CE ₅₀ de β -Arrestina [nM]		
22	SEQ ID NO:22	12,8	±	3,5
23	SEQ ID NO:23	90,5	±	60,7
24	SEQ ID NO:24	22,3	±	29,3
25	SEQ ID NO:25	17,5	±	12,2
26	SEQ ID NO:26	6,1	±	3,3
27	SEQ ID NO:27	322,0	±	48,2
28	SEQ ID NO:28	20,9	±	27,3
29	SEQ ID NO:29	26,1	±	16,7
30	SEQ ID NO:30	13,6	±	5,0
31	SEQ ID NO:31	137,6	±	114,9
32	SEQ ID NO:32	20,4	±	6,6
33	SEQ ID NO:33	248,0	±	16,5
34	SEQ ID NO:34	882,0	±	42,3
35	SEQ ID NO:35	12,2	±	5,4
36	SEQ ID NO:36	452,5	±	15,8
37	SEQ ID NO:37	5,1	±	0,9
38	SEQ ID NO:38	6,1	±	1,5
39	SEQ ID NO:39	352,0	±	79,3
40	SEQ ID NO:40	13,1	±	4,4
41	SEQ ID NO:41	20,9	±	33,7
42	SEQ ID NO:42	20,5	±	10,9
43	SEQ ID NO:43	119,1	±	42,3
44	SEQ ID NO:44	36,9	±	14,0
45	SEQ ID NO:45	26,9	±	12,6
46	SEQ ID NO:46	132,5	±	53,1
47	SEQ ID NO:47	nd		
48	SEQ ID NO:48	76,9	±	24,7
49	SEQ ID NO:49	7,6	±	10,1
50	SEQ ID NO:50	6,6	±	1,6
51	SEQ ID NO:51	413,5	±	225,5
52	SEQ ID NO:52	13,7	±	5,1
53	SEQ ID NO:53	76,8	±	47,9
54	SEQ ID NO:54	8,2	±	3,4
55	SEQ ID NO:55	632,5	±	23,3
56	SEQ ID NO:56	948,5	±	75,3
57	SEQ ID NO:57	271,0	±	0,2
58	SEQ ID NO:58	329,8	±	93,2
59	SEQ ID NO:59	6,7	±	2,2

(continuación)

Ej.	ID. de secuencia	CE ₅₀ de β -Arrestina [nM]
60	SEQ ID NO:60	5,3 $\pm$ 3,6
61	SEQ ID NO:61	2,8 $\pm$ 1,0
62	SEQ ID NO:62	37,7 $\pm$ 18,5
63	SEQ ID NO:63	23,3 $\pm$ 7,3
64	SEQ ID NO:64	518,0 $\pm$ 20,9
65	SEQ ID NO:65	816,5 $\pm$ 58,8
66	SEQ ID NO:66	11,0 $\pm$ 4,5
67	SEQ ID NO:67	14,2 $\pm$ 5,2
68	SEQ ID NO:68	453,3 $\pm$ 185,5
69	SEQ ID NO:69	336,50 $\pm$ 92,6
70	SEQ ID NO:70	4,6 $\pm$ 0,8
71	SEQ ID NO:71	3,2 $\pm$ 2,7
72	SEQ ID NO:72	4,5 $\pm$ 1,1
73	SEQ ID NO:73	14,0 $\pm$ 0,1
74	SEQ ID NO:74	29,9 $\pm$ 8,9
75	SEQ ID NO:75	28,1 $\pm$ 5,1
76	SEQ ID NO:76	209,0 $\pm$ 6,6
77	SEQ ID NO:77	181,0 $\pm$ 62,9
78	SEQ ID NO:78	145,0 $\pm$ 10,9
79	SEQ ID NO:79	46,9 $\pm$ 12,5
80	SEQ ID NO:80	33,4 $\pm$ 0,8
nd = no determinado		

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I)

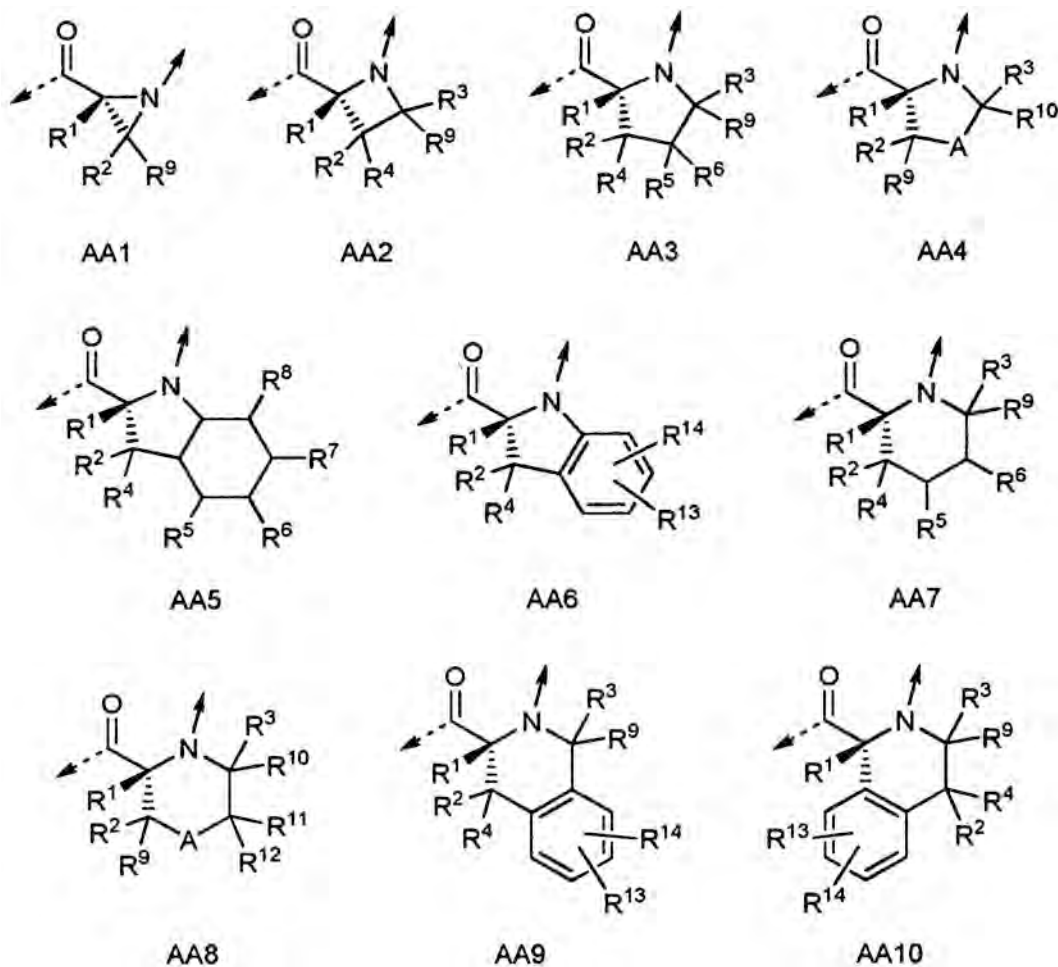


(I)

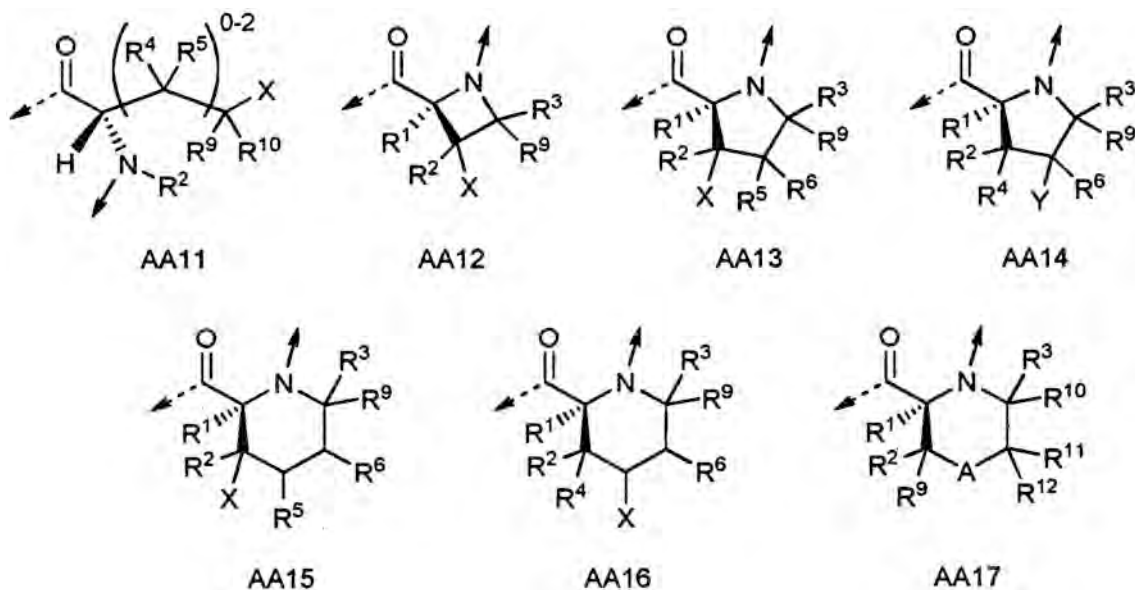
en la que los elementos individuales T o P están conectados en cualquier dirección desde el punto de unión del carbonilo (C=O) al nitrógeno (N) del siguiente elemento y en la que

- bien,

T¹ es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

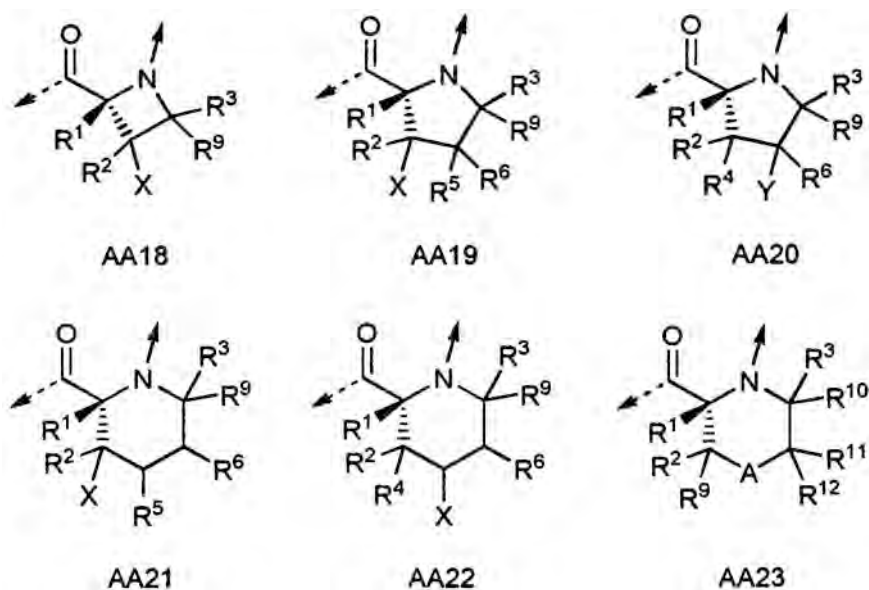


T² es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas



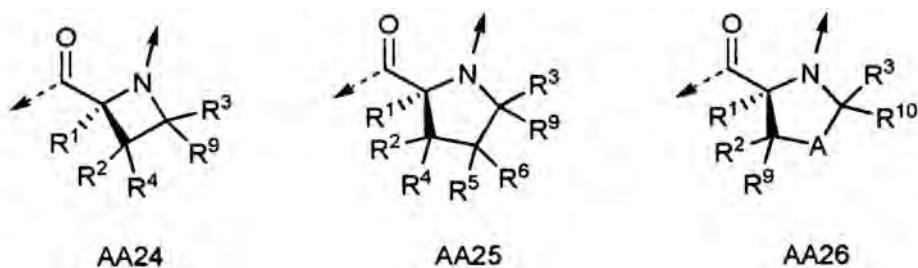
- o bien,

- 5 T^1 es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

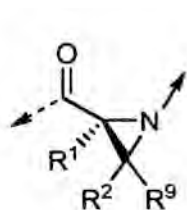


- 10 y

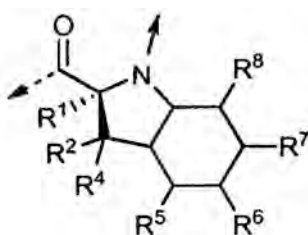
T^2 es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas AA11 a AA17, anteriormente en el presente documento, o un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas



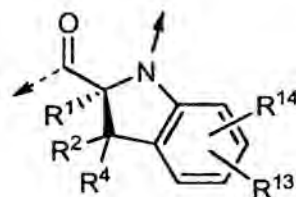
- 15



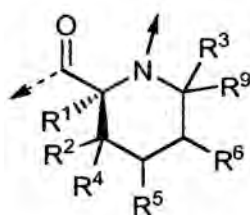
AA27



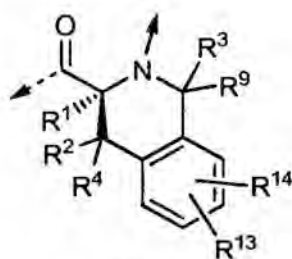
AA28



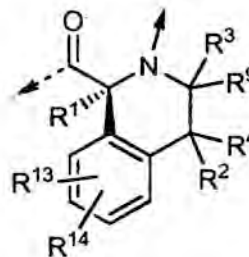
AA29



AA30



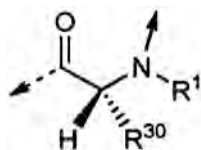
AA31



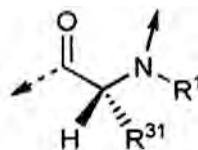
AA32

P¹, P³ y P⁴ son, de manera independiente, -NR¹CH(R²⁹)CO-; -NR¹CH(R³⁰)CO-; o -NR¹CH(R³¹)CO-;
P² es un residuo de α -aminoácido de una de las fórmulas

5



AA33



AA34

A es O; NR¹⁷; S; SO₂; o SO₂;

X es OH; NH₂; OR¹⁶; NR¹R¹⁶; o NR¹⁷R¹⁸;

Y es NH₂; F; OR¹⁶; NR¹R¹⁶; o NR¹⁷R¹⁸;

R¹, R² y R³ son, de manera independiente, H; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; aril-alquilo inferior; o heteroarilo-alquilo inferior;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o -(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵; o

R⁴ y R⁵ tomados juntos pueden formar =O; -(CHR¹⁵)_p; -(CH₂)_nO(CH₂)_m; -(CH₂)_nS(CH₂)_m; o -(CH₂)_nNR¹(CH₂)_m; o R⁴ y R⁵; R⁵ y R⁶; R⁶ y R⁷; R⁷ y R⁸; o R⁶ y R⁹ tomados juntos pueden formar: -(CHR¹⁵)_p; -(CH₂)_nO(CH₂)_m;

-(CH₂)_nS(CH₂)_m; o -(CH₂)_nNR¹(CH₂)_m; o

R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, X;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷;

-(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o -(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵; o

R¹¹ y R¹² tomados juntos pueden formar =O; o =NR¹;

R¹³ y R¹⁴ son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; CF₃; OCF₃; OCHF₂; CN; NO₂; alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹⁵)_nOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nOCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹CONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nNR¹COR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹⁵)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹⁵)_nPO(OR¹)₂; -(CHR¹⁵)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nNR¹SO₂R¹⁷; -(CHR¹⁵)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹⁵)_nR³⁵; o -(CHR¹)_nO(CHR²)_mR³⁵;

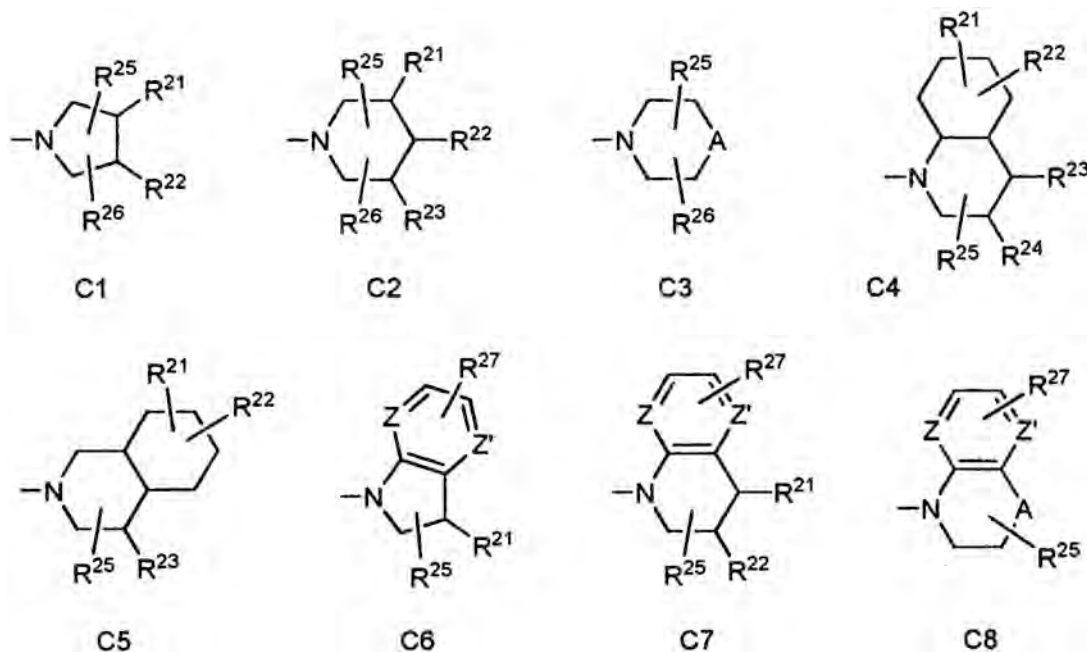
R¹⁵ es H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹)_nOR¹⁷;

-(CHR¹)_nSR¹⁷; -(CHR¹)_nNR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nNR²⁰C(=NR¹⁹)NR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹)_nCONR¹⁷R¹⁸; -(CHR¹)_nSO₂R¹⁷; o -(CHR¹)_nSO₂NR¹⁷R¹⁸;

R¹⁶ es CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior;

heterocicloalquil-arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; heteroaril-heterocicloalquilo; $-(\text{CHR}^1)_s\text{OR}^{17}$; $-(\text{CHR}^1)_s\text{SR}^{17}$; $-(\text{CHR}^1)_s\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-\text{C}(\text{HR}^1)_o\text{COR}^{17}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{17}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $o-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{17}$;

5 R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son, de manera independiente, H; alquilo inferior; alqueno inferior; alcoxi inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o
10 los elementos estructurales -NR¹⁷R¹⁸ y -NR¹⁹R²⁰ pueden formar, de manera independiente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o un grupo de una de las fórmulas



Z, Z' y Z'' son, de manera independiente, -CR³⁹; o N;

15 R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alqueniilo inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior, -(CHR¹)_oOR¹⁷; -(CHR¹)_oSR¹⁷; -(CHR¹)_oNR²R¹⁷; -(CHR¹)_oOCONR²R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²CONR³R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²COR¹⁷; -(CHR¹)_oCOOR¹⁷; -(CHR¹)_oCONR²R¹⁷; -(CHR¹)_oPO(OR²)₂; -(CHR¹)_oSO₂R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²SO₂R¹⁷; -(CHR¹)_oSO₂NR²R¹⁷; -(CR¹R²)_oR³⁸; o

20 R²⁵ y R²⁶ son, de manera independiente, H; F; CF₃; alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo;
arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior, -(CHR¹)_nOR¹⁷; -(CHR¹)_nSR¹⁷; -(CHR¹)_nNR¹⁷R¹⁸,
-(CHR¹)_nCONR²R¹⁷; -(CHR¹)_nNR²CONR³R¹⁷; -(CHR¹)_nNR²COR¹⁷; -(CHR¹)_nCOOR¹⁷; -(CHR¹)_nCONR²R¹⁷,
-(CHR¹)_nPO(OR²)₂; -(CHR¹)_nSO₂R¹⁷; -(CHR¹)_nNR²SO₂R¹⁷; -(CHR¹)_nSO₂NR²R¹⁷; -(CR¹R²)_nO³⁸; o

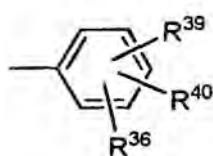
25 R²⁷ es H; F; Cl; Br; CF₃; OCF₃; OCHF₂; CN; NO₂; alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; -(CHR¹)_oOR¹⁷; -(CHR¹)_oSR¹⁷; -(CHR¹)_oNR²R¹⁷; -(CHR¹)_oOCONR²R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²CONR³R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²COR¹⁷; -(CHR¹)_oCOOR¹⁷; -(CHR¹)_oCONR²R¹⁷; -(CHR¹)_oPO(OR²)₂; -(CHR¹)_oSO₂R¹⁷; -(CHR¹)_oNR²SO₂R¹⁷; -(CHR¹)_oSO₂NR²R¹⁷; -(CR¹R²)_oR³⁸; o -(CHR¹)_o(CHR²)_oR³⁸;

30 R^{29} es H; alquilo; alqueno; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; $-(CHR^4)_oOR^{17}$; $-(CHR^4)_oSR^{17}$; o $-(CHR^4)_nNR^{17}R^{18}$.

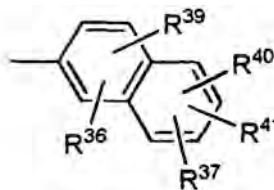
35 R^{30} es $-(CR^1R^4)_nR^{35}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{35}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{35}$; o $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_mR^{35}$.
 R^{31} es alquilo; alqueniilo; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{19}R^{20}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{32}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}COR^{18}$.
 $-(CH_2)_qC(=NR^{15})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_qC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_qC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$.
 $-(CR^1R^{15})_qNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qN=C(NR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CR^1R^{15})_qOR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qOR^{32}$.
 $-(CR^1R^{15})_qSR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2R^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}SO_2R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{17}R^{18}$.
 $-(CR^1R^{15})_qNR^{19}SO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qPO(OR^2)_2$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$.
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$.
 $-(CH_5)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $=(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$.
 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NOR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$.

40 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(NR^{17}R^{18})NR^{19}R^{20}$; $-(CR^1R^{15})_qCOOR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qCONR^{17}R^{18}$; $o-(CR^1R^{15})_qCOR^{33}$;
 R^{32} es $-COR^{29}$; $-COR^{30}$; $-CO(CR^1R^{15})_pR^{17}$; $-CO(CR^1R^{15})_pOR^{17}$; $-CO(CR^1R^{15})_pNR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{15})_pNR^2R^{16}$;
 $-CO(CR^1R^{29})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{30})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CR^1R^{34})NR^{17}R^{18}$; $-CO(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$;
 $-CO(CHR^1)_oCONR^{17}SO_2R^{18}$; $-CO(CR^1R^{15})_pNR^{17}SO_2R^{18}$; $-CONR^1(CHR^{17})_nNR^2(CHR^{15})_mR^{16}$.

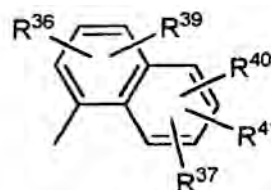
$-\text{CO}(\text{CHR}^{17})_n\text{O}(\text{CHR}^{15})_m\text{R}^{16}$; $-\text{CONR}^1(\text{CHR}^{17})_n\text{O}(\text{CHR}^{15})_m\text{R}^{16}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{29}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{30}$; $-\text{SO}_2(\text{CR}^1\text{R}^{15})_o\text{R}^{17}$; o
 $-\text{SO}_2(\text{CR}^1\text{R}^{15})_o\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.
 R^{33} es $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{29})\text{COOR}^{17}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{29})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{30})\text{COOR}^{17}$; $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{30})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{34})\text{COOR}^{17}$; o $-\text{NR}^1\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^{34})\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 R^{34} es $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{OR}^{17}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SR}^{17}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{R}^{17}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{PO}(\text{OR}^1)_2$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NOR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{C}(=\text{NR}^{19})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$;
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{17}\text{R}^{18})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{COOR}^{17}$; o $-(\text{CR}^1\text{R}^{15})_q\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$;
 R^{35} es un grupo arilo de una de las fórmulas



AR1

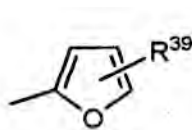


AR2

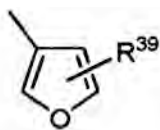


AR3

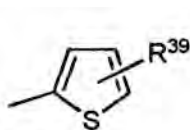
o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



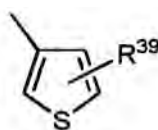
H1



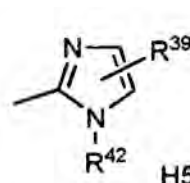
H2



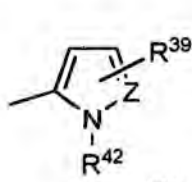
H3



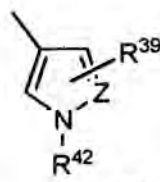
H4



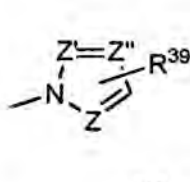
H5



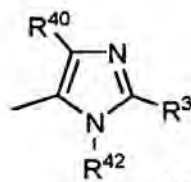
H6



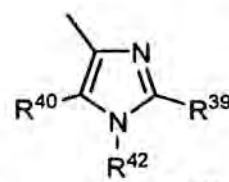
H7



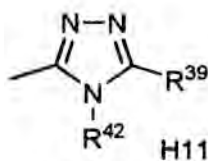
H8



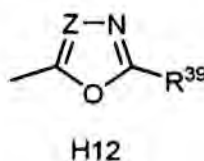
H9



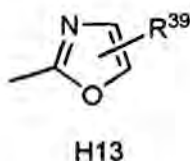
H10



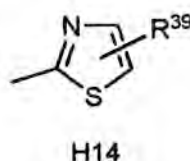
H11



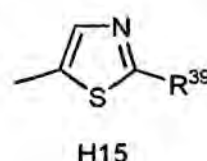
H12



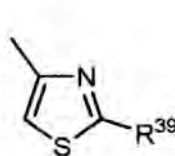
H13



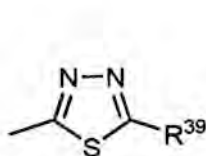
H14



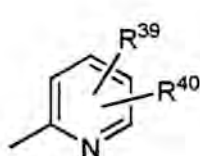
H15



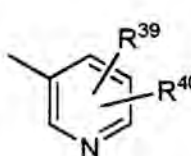
H16



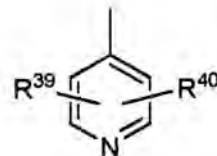
H17



H18



H19

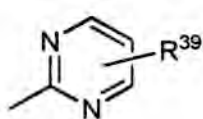


H20

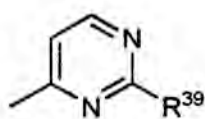
15

20

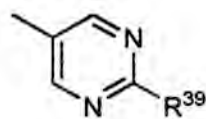
25



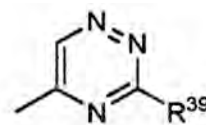
H21



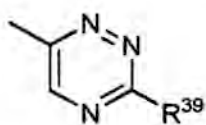
H22



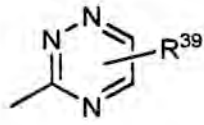
H23



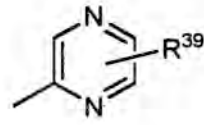
H24



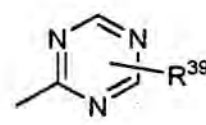
H25



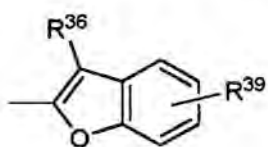
H26



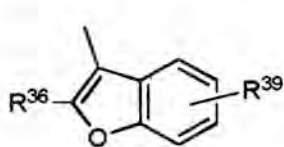
H27



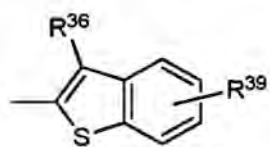
H28



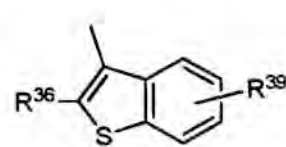
H29



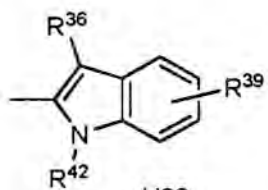
H30



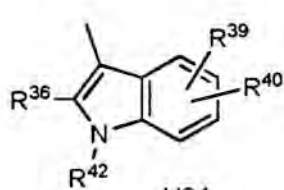
H31



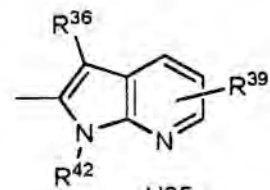
H32



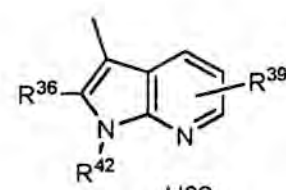
H33



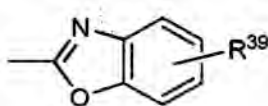
H34



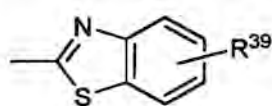
H35



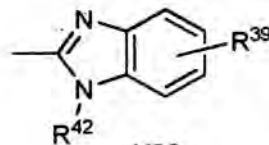
H36



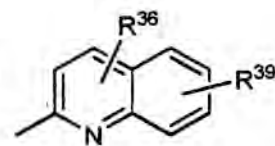
H37



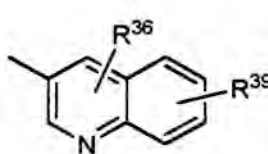
H38



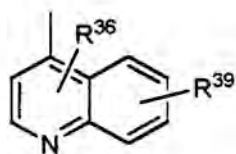
H39



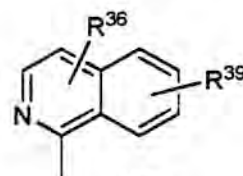
H40



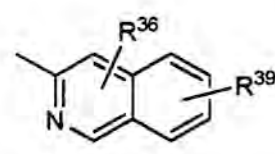
H41



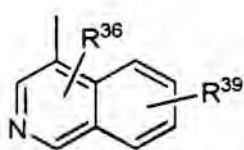
H42



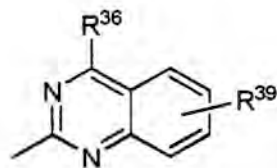
H43



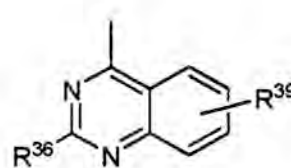
H44



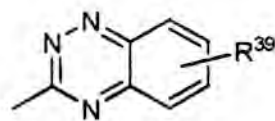
H45



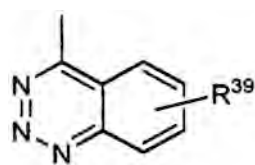
H46



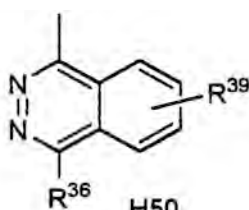
H47



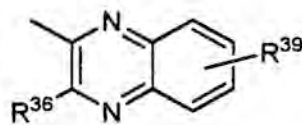
H48



H49



H50



H51

R^{36} y R^{37} son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; CF_3 ; OCF_3 ; $OCHF_2$; CN; NO_2 ; alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CH_2)_oR^{38}$; $-(CH_2)_oOR^{17}$; $-O(CH_2)_oR^{38}$; $-(CH_2)_oSR^{17}$; $-(CH_2)_oNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oNR^1CONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oNR^1COR^{17}$; $-(CH_2)_oCOOR^{17}$; $-(CH_2)_oCONR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_oPO(OR^1)_2$; $-(CH_2)_oSO_2R^{16}$; o $-(CH_2)_oCOR^{17}$; R^{38} es un grupo arilo de la fórmula



AR4

R^{39} , R^{40} y R^{41} son, de manera independiente, H; F; Cl; Br; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; $-NR^1R^{17}$; $-(CH_2)_oCOOR^{17}$; $-(CH_2)_oCONR^1R^{17}$; alquilo inferior; alcoxi inferior; o alqueno inferior; R^{42} es H; alquilo inferior; o aril-alquilo inferior;

n y m son, de manera independiente, un número entero de 0-5 con la condición de que $n + m \leq 6$;

o es 0-4; p es 2-6; q es 1-6; r es 1-3; s es 0-4

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que

R^{16} es CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CHR^1)_sOR^{17}$; $-(CHR^1)_sSR^{17}$; $-(CHR^1)_sNR^{17}R^{18}$; $-C(HR^1)_oCOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{17}$; $-(CHR^1)_oCONR^{17}R^{18}$; o $-(CHR^1)_oSO_2R^{17}$;

R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} son, de manera independiente, H; alquilo inferior; alqueno inferior; alcoxi inferior; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo inferior; heterocicloalquil-alquilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior; o

los elementos estructurales $-NR^{17}R^{18}$ y $-NR^{19}R^{20}$ pueden formar, de manera independiente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o un grupo de una de las fórmulas anteriores C1 a C8;

R^{31} es alquilo; alqueno inferior; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{20}R^{16}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}COR^{18}$; $-(CH_2)_qC(=NR^{15})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qOR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qSR^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2R^{17}$; $-(CR^1R^{15})_qNR^{17}SO_2R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{20}R^{16}$; $-(CR^1R^{15})_qSO_2NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{20}C(=NR^{19})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{15})_qCONR^{17}R^{18}$; o $-(CR^1R^{15})_qCOR^{33}$;

s es 2-4

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que

T^1 es DPro ; DPip ; DTic ; DTiq ; DOic ; DAzt ; $^DPro((3R)OH)$; $^DPro((3S)OH)$; $^DPro((3R)NH_2)$; $^DPro((3S)NH_2)$; $^DPro((4R)OH)$; $^DPro((4S)OH)$; $^DPro((4R)NH_2)$; $^DPro((4S)NH_2)$; $^DPro((4S)NHBz)$; o DMor ;

T^2 es Thr ; aIbThr ; Ser ; $hSer$; $Pro((3R)OH)$; $Pro((3S)OH)$; $Hyp(Bn)$; $(4S)-Hyp(Bn)$; $Pro((3R)NH_2)$; $Pro((3S)NH_2)$; $Pro((4S)NH_2)$; $Pro((4S)NH_2)$; $Pro((4S)F)$; $Pro((4S)NHBz)$; o DMor ;

cuando T^1 es $^DPro((3R)OH)$; $^DPro((3S)OH)$; $^DPro((3R)NH_2)$; $^DPro((3S)NH_2)$; $^DPro((4R)NH_2)$; $^DPro((4S)NH_2)$; $^DPro((4S)NHBz)$; o DMor

entonces T^2 puede ser, además, Pro ; Pip ; Tic ; Tiq ; Oic ; o Azt ;

P^1 , P^3 y P^4 son, de manera independiente, Ala ; Arg ; Asn ; Asp ; Cit ; Cys ; Glu ; Gln ; Gly ; His ; Ile ; Leu ; Lys ; Met ; Orn ; Phe ; Pro ; Ser ; Thr ; Trp ; Tyr ; Val ; Abu ; Agb ; Agp ; $Ala(tBu)$; $Ala(cPr)$; $Ala(2Furilo)$; $Ala(3Furilo)$; $Ala(Ppz)$; $Ala(1Piraz)$; $Ala(2Quin)$; $Ala(3Quin)$; $Ala(4Quin)$; $Ala(Tet)$; Azt ; $Bbta$; Bip ; Cha ; Chg ; Dab ; $Dab(Ac)$; $Dab(cPr)$; $Dab(iPr)$; $Dab(4Me_2NPhSO_2)$; $Dab(MeOEtNCO)$; $Dab(MePpzCO)$; $Dab(MeSO_2)$; $Dab(morphCO)$; $Dab(1Nal)$; $Dab(2Nal)$; Dap ; $Dap(CONH_2)$; $Dap(MeOEt)$; $Dap((MeOEt)_2)$; Deg ; $Gly(tBu)$; $hArg$; $hCha$; $hCys$; $hHis$; $hLys$; $hPhe$; $hSer$; $hSer(Me)$; $hTrp$; $hTyr$; $His(Me)$; $His(Bn)$; $Hyp(Bn)$; $(4S)-Hyp(Bn)$; $Hyp(4BrBn)$; $Hyp(3CNBn)$; $Hyp(4CNBn)$; $Hyp(CONHPh)$; $Hyp(Ph)$; $Lys(Ac)$; $Lys(Bz)$; $Lys(cPr)$; $Lys(iPr)$; $Lys(Me)$; $Lys(Nic)$; $Lys((5R)OH)$; $Lys(4Oxa)$; $Met(O_2)$; $1Nal$; $2Nal$; Nle ; $Nle(60Bn)$; $OctG$; Oic ; $Orn(cPr)$; $Orn(iPr)$; $2Pal$; $3Pal$; $4Pal$; $Phe(2Cl)$; $Phe(3Cl)$; $Phe(4Cl)$; $Phe(3,4Cl_2)$; $Phe(2F)$; $Phe(3F)$; $Phe(4F)$; $Phe(4CN)$; $Phe(4CF_3)$; $Phe(4COOMe)$; Phg ; Pip ; $Pro((4R)Bn)$; $Pro((4S)F)$; $Pro((4S)cHex)$; $Pro(5,5Me_2)$; $Ser(Bn)$; $Ser(Me)$; Thi ; aIbThr ; $Thr(Bn)$; Thz ; $Thz(5,5Me_2)$; Tic ; $Tic(7OH)$; $Trp(7Aza)$; $Trp(5Br)$; $Trp(6Br)$; $Trp(6CF_3)$; $Trp(5Cl)$; $Trp(6Cl)$; $Trp(5,6Cl)$; $Trp(5OH)$; $Tyr(Bn)$; $Tyr(Me)$; $Tyr(4MeOCOBn)$; $Tyr(Ph)$; $Tyr(4OHPh)$; Tza ; $Gln(Alk1)$; $Gln(Alk2)$; $Gln(Alk3)$; $Gln(Alk4)$; $Gln(Alk5)$; $Gln(Alk6)$; $Gln(Alk7)$; $Gln(Alk8)$; $Gln(Alk9)$; $Gln(Alk10)$; $Gln(Alk11)$; $Gln(Alk12)$; $Gln(Alk13)$; $Gln(Alk14)$; $Gln(Alk15)$; $Gln(Alk16)$; $Gln(Alk17)$; $Gln(Alk18)$; $Gln(Alk19)$; $Gln(Alk20)$; $Gln(Alk21)$; $Gln(Alk22)$; $Gln(Alk23)$; $Gln(Alk24)$; $Gln(Alk25)$; $Gln(Alk26)$; $Gln(Alk27)$; $Gln(Alk28)$;

Gln(Alk29); Gln(Alk30); Gln(Alk31); Gln(Alk32); Gln(Alk33); Gln(Alk34); Glu(cN1); Glu(cN2); Glu(cN3); Glu(cN4); Glu(cN5); Glu(cN6); Glu(cN7); Glu(cN8); Glu(cN9); Glu(cN10); Glu(cN11); Glu(cN12); Glu(cN13); Glu(cN14); Glu(cN15); Glu(cN16); Glu(cN17); Lys(Ar1); Lys(Ar2); Lys(Ar3); Lys(Ar4); Lys(Ar5); Lys(Ar6); Lys(Ar7); Lys(Ar8); Lys(Ar9); Lys(Ar10); Lys(Ar11); Lys(Ar12); Orn(Ar1); Orn(Ar2); Orn(Ar3); Orn(Ar4); Orn(Ar5); Orn(Ar6); Orn(Ar7); Orn(Ar8); Orn(Ar9); Orn(Ar10); Orn(Ar11); Orn(Ar12); Dab(Ar1); Dab(Ar2); Dab(Ar3); Dab(Ar4); Dab(Ar5); Dab(Ar6); Dab(Ar7); Dab(Ar8); Dab(Ar9); Dab(Ar10); Dab(Ar11); Dab(Ar12); Dab(S1); Dab(S2); Dab(S3); Dab(S4); Dab(S5); Dab(S6); Dab(S7); Dab(S8); Dab(S9); Dab(S10); Dab(S11); Dab(S12); Dab(S13); Dab(S14); Dab(S15); Dab(S16); Dab(S17); Dab(S18); Dab(A1); Dab(A2); Dab(A3); Dab(A4); Dab(A5); Dab(A6); Dab(A7); Dab(A8); Dab(A9); Dab(A10); Dab(A11); Dab(A12); Dab(A13); Dab(A14); Dab(A15); Dab(A16); Dab(A17); Dab(A18); Dab(A19); Dab(A20); Dab(A21); Dab(A22); Dab(A23); Dab(A24); Dab(A25); Dab(A26); Dab(A27); Dab(A28); Dab(A29); Dab(A30); Dab(A31); Dab(A32); Dab(A33); Dab(A34); Dab(A35); Dab(A36); Dab(A37); Dab(A38); Dab(A39); Dab(A40); Dab(A41); Dab(A42); Dab(A43); Dab(A44); Dab(A45); Dab(A46); Dab(A47); Dab(A48); Dab(A49); Dab(A50); Dab(A51); Dab(A52); Dab(A53); Dab(A54); Dab(A55); Orn(A1); Orn(A2); Orn(A3); Orn(A4); Orn(A5); Orn(A6); Orn(A7); Orn(A8); Orn(A9); Orn(A10); Orn(A11); Orn(A12); Orn(A13); Orn(A14); Orn(A15); Orn(A16); Orn(A17); Orn(A18); Orn(A19); Orn(A20); Orn(A21); Orn(A22); Orn(A23); Orn(A24); Orn(A25); Orn(A26); Orn(A27); Orn(A28); Orn(A29); Orn(A30); Orn(A31); Orn(A32); Orn(A33); Orn(A34); Orn(A35); Orn(A36); Orn(A37); Orn(A38); Orn(A39); Orn(A40); Orn(A41); Orn(A42); Orn(A43); Orn(A44); Orn(A45); Orn(A46); Orn(A47); Orn(A48); Orn(A49); Orn(A50); Orn(A51); Orn(A52); Orn(A53); Orn(A54); Orn(A55); Orn(A56); Asn(Alk1); Asn(Alk2); Asn(Alk3); Asn(Alk4); Asn(Alk5); Asn(Alk6); Asn(Alk7); Asn(Alk8); Asn(Alk9); Asn(Alk10); Asn(Alk11); Asn(Alk12); Asn(Alk13); Asn(Alk14); Asn(Alk15); Asn(Alk16); Asn(Alk17); Asn(Alk18); Asn(Alk19); Asn(Alk20); Asn(Alk21); Asn(Alk22); Asn(Alk23); Asn(Alk24); Asn(Alk25); Asn(Alk26); Asn(Alk27); Asn(Alk28); Asn(Alk29); Asn(Alk30); Asn(Alk31); Asn(Alk32); Asn(Alk33); Asn(Alk34); Asp(cN1); Asp(cN2); Asp(cN3); Asp(cN4); Asp(cN5); Asp(cN6); Asp(cN7); Asp(cN8); Asp(cN9); Asp(cN10); Asp(cN11); Asp(cN12); Asp(cN13); Asp(cN14); Asp(cN15); Asp(cN16); Asp(cN17); Dap(Ar1); Dap(Ar2); Dap(Ar3); Dap(Ar4); Dap(Ar5); Dap(Ar6); Dap(Ar7); Dap(Ar8); Dap(Ar9); Dap(Ar10); Dap(Ar11); Dap(Ar12); Dap(S1); Dap(S2); Dap(S3); Dap(S4); Dap(S5); Dap(S6); Dap(S7); Dap(S8); Dap(S9); Dap(S10); Dap(S11); Dap(S12); Dap(S13); Dap(S14); Dap(S15); Dap(S16); Dap(S17); Dap(S18); Dap(A1); Dap(A2); Dap(A3); Dap(A4); Dap(A5); Dap(A6); Dap(A7); Dap(A8); Dap(A9); Dap(A10); Dap(A11); Dap(A12); Dap(A13); Dap(A14); Dap(A15); Dap(A16); Dap(A17); Dap(A18); Dap(A19); Dap(A20); Dap(A21); Dap(A22); Dap(A23); Dap(A24); Dap(A25); Dap(A26); Dap(A27); Dap(A28); Dap(A29); Dap(A30); Dap(A31); Dap(A32); Dap(A33); Dap(A34); Dap(A35); Dap(A36); Dap(A37); Dap(A38); Dap(A39); Dap(A40); Dap(A41); Dap(A42); Dap(A43); Dap(A44); Dap(A45); Dap(A46); Dap(A47); Dap(A48); Dap(A49); Dap(A50); Dap(A51); Dap(A52); Dap(A53); Dap(A54); o Dap(A55); P² es ^DArg; ^DhArg; ^DAgb; ^DLys; ^DOrn; ^DCit; ^DThr; ^DDab; ^DDab; ^DPhe; ^DPhe(4CF₃); ^DTrp; ^DHis; ^DTyr; ^D2Pal; ^D3Pal; ^D4Pal; ^DLys(Ar1); ^DLys(Ar2); ^DLys(Ar3); ^DLys(Ar4); ^DLys(Ar5); ^DLys(Ar6); ^DLys(Ar7); ^DLys(Ar8); ^DLys(Ar9); ^DLys(Ar10); ^DLys(Ar11); ^DLys(Ar12); ^DOrn(A41); ^DOrn(A56); ^DOrn(Ar1); ^DOrn(Ar2); ^DOrn(Ar3); ^DOrn(Ar4); ^DOrn(Ar5); ^DOrn(Ar6); ^DOrn(Ar7); ^DOrn(Ar8); ^DOrn(Ar9); ^DOrn(Ar10); ^DOrn(Ar11); ^DOrn(Ar12); ^DDab(Ar1); ^DDab(Ar2); ^DDab(Ar3); ^DDab(Ar4); ^DDab(Ar5); ^DDab(Ar6); ^DDab(Ar7); ^DDab(Ar8); ^DDab(Ar9); ^DDab(Ar10); ^DDab(Ar11); ^DDab(Ar12); ^DDap(Ar1); ^DDap(Ar2); ^DDap(Ar3); ^DDap(Ar4); ^DDap(Ar5); ^DDap(Ar6); ^DDap(Ar7); ^DDap(Ar8); ^DDap(Ar9); ^DDap(Ar10); ^DDap(Ar11); o ^DDap(Ar12); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que T¹ es ^DPro; ^DPip; ^DTic; ^DTiq; ^DOic; ^DAzt; ^DPro((3R)OH); ^DPro((3S)OH); ^DPro((3R)NH₂); ^DPro((3S)NH₂); ^DPro((4R)OH); ^DPro((4S)OH); ^DPro((4R)NH₂); ^DPro((4S)NH₂); ^DPro((4S)NHBz); o ^DMor; T² es Thr; *abo*Thr; Ser; hSer; Pro((3R)OH); Pro((3S)OH); Hyp(Bn); (4S)-Hyp(Bn); Pro((3R)NH₂); Pro((3S)NH₂); Pro((4R)NH₂); Pro((4S)NH₂); Pro((4S)F); Pro((4S)NHBz); o Mor; o cuando T¹ es ^DPro((3R)OH); ^DPro((3S)OH); ^DPro((3R)NH₂); ^DPro((3S)NH₂); ^DPro((4R)NH₂); ^DPro((4S)NH₂); ^DPro((4S)NHBz); o ^DMor entonces T² puede ser, además, Pro; Pip; Tic; Tiq; Oic; o Azt; P¹ es Ile; Nle; Leu; Val; Chg; Cha; Abu; Ala; Ala (cPr); Ala (1Piraz); Ala (Tet); Trp; 1Nal; 2Nal; Phe; Tyr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; Thr; His; Arg; hArg; Agb; Pip; Orn(Ar2); u Orn(A56); P² es ^DArg; ^DhArg; ^DAgb; ^DLys; ^DOrn; ^DCit; ^DThr; ^DDab; ^DDap; ^DPhe; ^DTrp; ^DHis; ^DTyr; ^D2Pal; ^D3Pal; o ^D4Pal; P³ es Arg; hArg; Agb; Agp; Lys; Orn; Orn(A41); Orn(A56); Orn(Ar2); Orn(Ar4); Orn(Ar7); Cit; Thr; Dab; Dap; Phe; Trp; His; Tyr; o Ile; P⁴ es Trp; His; Phe; Phe(4CF₃); 1Nal; 2Nal; Tyr; Leu; Ile; Arg; hArg; Lys; Dab; Dap; Orn; Orn(A56); u Orn(Ar7); y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. Compuestos, según la reivindicación 1, en los que T¹ es ^DPro; ^DPip; ^DTic; ^DPro((4S)OH); ^DPro((4R)NH₂); o ^DPro((4S)NH₂); T² es Thr; *abo*Thr; Ser; hSer; Pro((3S)OH); (4S)-Hyp(Bn); Pro((4R)NH₂); Pro((4S)NH₂); Pro((4S)F); Pro((4S)NHBz); o Mor; P¹ es Ile; Nle; Leu; Val; Chg; Cha; Abu; Ala; Trp; 1Nal; Tyr; 3Pal; Thr; His; Arg; hArg; Agb; Pip; Ala(1Piraz); Ala(Tet); Orn(Ar2); u Orn(A56); P² es ^DArg; ^DLys; ^DOrn; ^DCit; ^DThr; ^DDab; ^DPhe; ^DTrp; ^DHis; o ^D3Pal; P³ es Arg; hArg; Agb; Agp; Lys; Orn; Orn(A41); Orn(A56); Orn(Ar2); Orn(Ar4); Orn(Ar7); Dab; Trp; o His; P⁴ es Trp; His; Phe; Phe(4CF₃); 1Nal; 2Nal; Tyr; Ile; Arg; hArg; Lys; Dab; Orn; Orn(A56); u Orn(Ar7);

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. Compuestos, según la reivindicación 1, seleccionados entre

- 5 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Ile-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Tyr-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Lys-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Dab-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DDab-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe-^DPro-Thr-);
10 ciclo(-Ile-^DThr-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-hSer-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-*abo*Thr-);
ciclo(-1Nal-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DLys-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
15 ciclo(-Ile-^DHis-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DCit-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-1Nal-^DPro-Thr-);
20 ciclo(-Ile-^DArg-Trp-Arg-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Thr-^DArg-Trp-Arg-^DPro-Thr-);
ciclo(-Trp-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Pro((3S)OH)-);
25 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Ser-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Agb-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
30 ciclo(-Ala-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Orn-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Dab-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-Lys-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
35 ciclo(-Tyr-^DPhe-Trp-His-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Pip-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-hArg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Agb-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
40 ciclo(-3Pal-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)NH₂)-Tic-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Oic-);
45 ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Oic-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)F)-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)NH₂)-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-Mor-);
50 ciclo(-Ile-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-Mor-);
ciclo(-Arg-^DPhe-Trp-Arg-^DPro-(4S)-Hyp(Bn)-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)-Hyp(Bn)-);
ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-(4S)-Hyp(Bn)-);
ciclo(-His-^DTrp-His-Trp-^DPro-Pro((4S)NHBz)-);
55 ciclo(-1Nal-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Pro((3S)OH)-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Pro((3S)OH)-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Pro((3S)OH)-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro((4S)OH)-Thr-);
ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro((4R)NH₂)-Thr-);
60 ciclo(-Val-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Abu-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Chg-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Leu-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Nle-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
65 ciclo(-Cha-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
ciclo(-Ile-^DOrn-Arg-Trp-^DPro-Thr-);

- ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A41)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-hArg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DTic-Thr-);
 5 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar2)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar7)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar4)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A56)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe(4CF3)-^DPro-Thr-);
 10 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPip-Pro((3S)OH)-);
 ciclo(-Ala(1Piraz)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Ala(Tet)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(Ar2)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(A56)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 15 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(Ar7)-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4R)NH₂)-Tiq-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 7. Compuestos, según la reivindicación 6, seleccionados entre
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-2Nal-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Ser-);
 25 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Dab-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-3Pal-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Oic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4S)OH)-(4s)-Hyp(Bn)-);
 30 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Trp-^DPip-Pro((3S)OH)-);
 ciclo(-Chg-^DArg-Arg-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-hArg-Trp-^DPro-Thr-);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 8. Compuestos, según la reivindicación 6, seleccionados entre
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar2)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar7)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(Ar4)-Trp-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Ile-^DArg-Orn(A56)-Trp-^DPro-Thr-);
 40 ciclo(-Ile-^DArg-Arg-Phe(4CF₃)-^DPro-Thr-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPip-Pro((3S)OH)-);
 ciclo(-Ala(1Piraz)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Ala(Tet)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Orn(Ar2)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 45 ciclo(-Orn(A56)-^DPhe-Trp-Arg-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(Ar7)-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4R)NH₂)-Tiq-);
 ciclo(-Trp-^DPhe-Trp-Orn(A56)-^DPro((4R)NH₂)-Tic-);
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 9. Epímeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, basados en uno o más centros quirales no especificados de manera explícita en la fórmula (I).
- 55 10. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizar como sustancias terapéuticamente activas, en especial para utilizar como sustancias terapéuticamente activas contra enfermedades o afecciones mediadas o apoyadas a través de la actividad de CXCR7.
- 60 11. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tienen actividad moduladora contra el receptor CXCR7, en especial que interfieren de manera selectiva en la actividad natural del receptor CXCR7 y sus ligandos naturales CXCL11 y/o CXCL12.
12. Composición farmacéutica que contiene un compuesto o una mezcla de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un portador farmacéuticamente inerte.
- 65 13. Composiciones, según la reivindicación 12, en una forma adecuada para la administración oral, tópica, transdérmica, por inyección, bucal, transmucosal, rectal, pulmonar o por inhalación, en especial en forma de

comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones, líquidos, geles, apósitos, cremas, pomadas, jarabe, pastas, suspensiones, pulverizador, nebulizador o supositorios.

5 14. Utilización de los compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento como el único principio activo farmacéutico o en combinación con otros principios activos farmacéuticos.

10 15. Utilización de los compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención o el tratamiento de apoyo de enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad de CXCR7 en el área de trastornos dermatológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades fibróticas, enfermedades infecciosas, enfermedades neurológicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, trastornos del tracto gastrointestinal, enfermedades urológicas, enfermedades oftalmológicas, enfermedades estomatológicas, enfermedades hematológicas y oncología, o la
15 el tratamiento de apoyo de enfermedades o afecciones, tales como infecciones por VIH, infección por virus de Epstein-Barr; diabetes mellitus (tipo I y/o tipo II); conjuntivitis, escleritis, uveítis, rinosinusitis, síndrome de Whim, lupus eritematoso, osteoartritis, artritis reumatoide, sinovitis, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad mixta del tejido conectivo, tiroiditis linfocítica crónica, enfermedad de Graves, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Sjogren; síndrome del ojo seco, glaucoma, degeneración macular relacionada con la edad; hipertensión arterial pulmonar, hipoxia pulmonar, aterosclerosis, miocarditis, insuficiencia cardíaca, tal como infarto de miocardio, trombosis arterial, apoplejía, angiogénesis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática; asma; sarcoma, tal como osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma sinovial; lipoma, tal como angioliopoma; glioblastoma multiforme, astrocitomas, neuroblastoma; carcinoma, tal como adenocarcinoma; neoplasias epiteliales y mucoepidermoides
20 malignos, neoplasia de tiroides, neoplasias gonadales, cáncer de próstata, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de pulmón, carcinoma de páncreas, cáncer colorrectal; tumores sólidos; linfoma, tales como linfoma de Birkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple y leucemia; metástasis; para la inhibición de la formación de neointima; para la movilización de células madre de células madre de sangre periférica y/o células madre mesenquimales; para la movilización de células progenitoras endoteliales o neuronales; o para la reparación de
25 diferentes tipos de tejido en seres humanos u otros mamíferos.

16. Procedimiento para la preparación de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende

35 (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado apropiadamente protegido en el N del aminoácido que, en el producto final deseado, está en la posición T^1 o T^2 o P^1 a P^4 , tal como se han definido anteriormente; estando igualmente cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, apropiadamente protegido;

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

40 (c) acoplar el producto obtenido de esta manera con un derivado apropiadamente protegido en el N del aminoácido que, en el producto final deseado, está en la posición del siguiente elemento (T o P), después, en sentido contrario a las agujas del reloj o a favor de las agujas del reloj, de la secuencia según la fórmula general (I) en la orientación de $-\text{COOH}$ a $-\text{NH}_2$; estando igualmente cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, apropiadamente protegido;

45 (d) eliminar el grupo protector de N del producto obtenido de esta manera;

(e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácido;

(f) si se desea, desproteger de manera selectiva uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o grupos reactivos liberados de esta manera;

(g) separar el producto obtenido de esta manera del soporte sólido;

(h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;

50 (i) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquiera de los elementos de la cadena de residuos de aminoácido y, si se desea, cualquier grupo protector que puede adicionalmente estar presente en la molécula; y

(j) si se desea, realizar transformaciones químicas adicionales de uno o más grupos reactivos, presentes en la molécula; y/o

55 (k), si se desea, convertir el producto obtenido de esta manera en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable o no aceptable obtenida de esta manera en el correspondiente compuesto libre de fórmula (I) o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.