



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 843**

51 Int. Cl.:
C07K 11/02 (2006.01)
C07K 7/64 (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04768394 .1**
86 Fecha de presentación : **09.09.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1664093**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Compuestos antitumorales basados en kahalalido F.**

30 Prioridad: **09.09.2003 GB 0321066**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

73 Titular/es: **Pharma Mar, S.A.U.**
Polígono Industrial La Mina
Avda. de los Reyes, 1
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES

72 Inventor/es: **Albericio Palomera, Fernando;**
Fernández Donis, Ariadna;
Giralt Lledo, Ernest;
Gracia Cantador, Carolina;
López Rodríguez, Pilar;
Varón Colomer, Sonia;
Cuevas Marchante, Carmen;
López Macía, Ángel;
Francesch Solloso, Andrés;
Jiménez García, Jose-Carlos y
Royo Expósito, Miriam

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Compuestos antitumorales basados en kahalalido F.

5 Campo de la invención

La presente invención se dirige a nuevos compuestos antitumorales de kahalalido, en particular a análogos de kahalalido F.

10 Antecedentes de la invención

Los compuestos de kahalalido son péptidos aislados de una especie de molusco herbívoro marino hawaiano, *Elysia rufescens* y su alimento el alga verde *Bryopsis* sp. El kahalalido F se describe en Hamann, M. *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 5825-5826.

Kahalalido A-G se describen en Hamann, M. *et al.*, J. Org. Chem. 1996, 61, 6594-6600: "Kahalalides: bioactive peptides from a marine mollusk *Elysia rufescens* and its algal diet *Bryopsis* sp.".

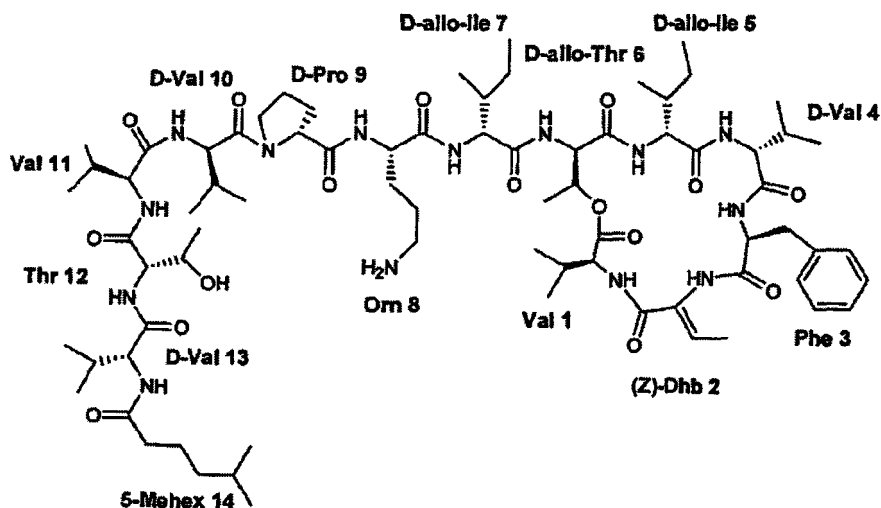
Kahalalido H y J se describen en Scheuer P.J. *et al.*, J. Nat. Prod. 1997, 60, 562-567: "Two acyclic kahalalides from the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens*".

Kahalalido O se describe en Scheuer P.J. *et al.*, J. Nat. Prod. 2000, 63(1): 152-4: "A new depsipeptide from the sacoglossan mollusk *Elysia ornata* and the green alga *Bryopsis* species".

Para kahalalido K, ver Kan, Y. *et al.*, J. Nat. Prod. 1999 62(8) 1169-72: "Kahalalide K: A new cyclic depsipeptide from the hawaiian green alga *Bryopsis* species".

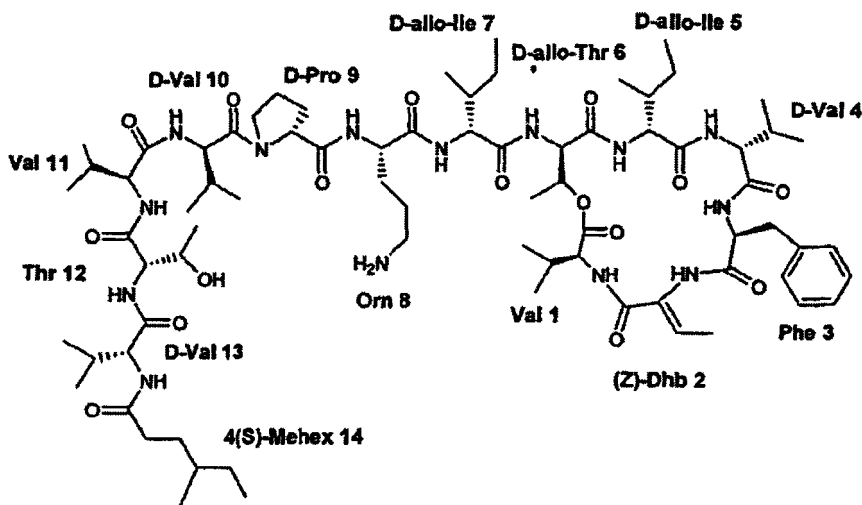
Para artículos relacionados, ver también Goetz *et al.*, Tetrahedron, 1999, 55; 7739-7746: "The absolute stereochemistry of Kahalalide F"; Albericio, F. *et al.* Tetrahedron Letters, 2000, 41, 9765-9769: "Kahalalide B. Synthesis of a natural cyclodepsipeptide"; Becerro *et al.* J. Chem. Ecol. 2001, 27(11), 2287-99: "Chemical defenses of the sacoglossan mollusk *Elysia rufescens* and its host Alga *bryopsis* sp.".

De los compuestos de kahalalido, el más prometedor es kahalalido F debido a su actividad antitumoral. Su estructura es compleja, comprende seis aminoácidos como una parte cíclica, y una cadena exocíclica de siete aminoácidos con un grupo ácido graso terminal. Originalmente se describió que el kahalalido F tenía la estructura (I).



(1).

En WO 04035613 se describe el compuesto 4(S)-metilhexilo con la siguiente fórmula (II).



(II)

Se describieron la actividad del kahalalido F contra cultivos celulares de carcinoma de pulmón humano A-549 y carcinoma de colon humano HT-29 *in vitro* en EP 610 078. También se ha demostrado que el kahalalido F tiene propiedades antivíricas y antifúngicas, así como que es útil en el tratamiento de la soriasis.

WO 02 36145 describe composiciones farmacéuticas que contienen kahalalido F y nuevos usos de este compuesto en la terapia contra el cáncer.

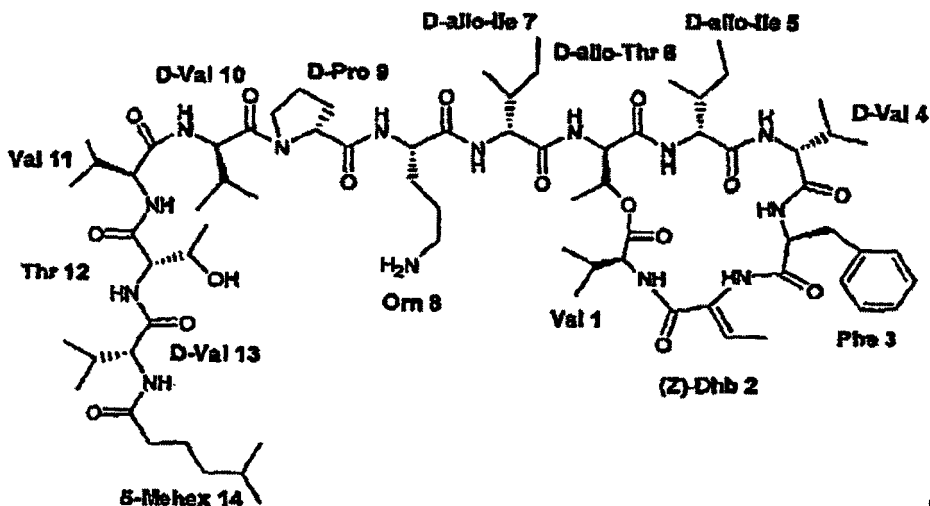
WO 03 33012 describe el uso clínico en oncología de compuestos de kahalalido.

La síntesis y actividades citotóxicas de compuestos de kahalalido naturales y sintéticos se describe en WO 01 58934. WO 01 58934 describe la síntesis de kahalalido F y también de compuestos con estructura similar en los que la cadena de ácido graso terminal se sustituye por otros ácidos grasos.

Existe todavía una necesidad de proporcionar más compuestos antitumorales, en particular más compuestos de kahalalido con propiedades mejoradas.

Compendio de la invención

Se han encontrado compuestos análogos de kahalalido con actividad biológica mejorada. La presente invención se dirige a un compuesto basado en la estructura de Kahalalido F y que es según la fórmula 1,



(1)

diferente en la identidad del aminoácido L-Orn en la posición 8 que es sustituido por otro aminoácido natural o no natural, y/o está enmascarado con uno o más grupos orgánicos sustituyentes;

y compuesto que puede, opcionalmente, ser también diferente de la fórmula 1 mediante la modificación del grupo acilo terminal.

También se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido previamente y un soporte, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para tratar cualquier mamífero, notablemente un ser humano, afectado por cáncer, infección vírica, infección por hongos o soriasis que comprende administrar al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear particularmente para el tratamiento de pacientes con cánceres resistentes que no responden favorablemente a otros tratamientos. En particular, las composiciones de esta invención se pueden emplear después de que se haya probado otra quimioterapia y no haya funcionado.

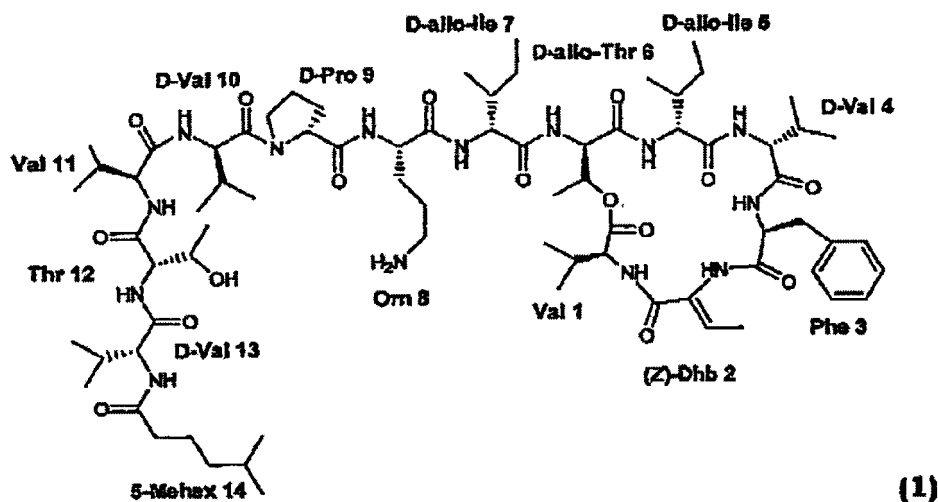
Aquí se describe el tratamiento de pacientes afectados por cáncer de próstata, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer NSCL, cáncer epitelial, cáncer de páncreas y tumores que sobreexpresan el oncogén Her2/neu.

También se describe aquí el uso de un compuesto como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento. En una forma de realización preferida el medicamento es para el tratamiento del cáncer, soriasis, infección vírica o infección por hongos.

También se describen aquí kits que comprenden envases separados que contienen una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido anteriormente y un agente de reconstitución. También se describen métodos de reconstitución.

Descripción detallada de la invención

Se han identificado análogos de kahalalido F que muestran una mejora significativa en la actividad con respecto al kahalalido F. La invención se dirige a un compuesto basado en la estructura de kahalalido F y que es según la fórmula 1,



diferente en la identidad del aminoácido L-Orn en la posición 8 que se sustituye por otro aminoácido natural o no natural, y/o está enmascarado con uno o más grupos orgánicos sustituyentes;

y compuesto que puede, opcionalmente, también diferir de la fórmula 1 mediante la modificación del grupo acilo terminal.

Aminoácidos exocíclicos

La L-Orn se puede sustituir con D-Orn, o por otro aminoácido natural o no natural. Por ejemplo, la L-Orn se puede sustituir por un aminoácido natural, tal como lisina; o un aminoácido natural enmascarado, tal como arginina o lisina con uno o más sustituyentes alquilo, fenilo u oligometileno, por ejemplo N(Me)₂, N'(Me)₂-Arg, N(Me,Ph), N'(Me)₂-Arg, N(CH₂)₄, N'(Me)₂-Arg, N(CH₂)₄, N'(CH₂)₄-Arg, N^c(Me)₃-Lys.

La L-Orn puede estar enmascarada. Por ejemplo, el grupo amino de la L-Orn puede tener sustituyentes, notablemente sustituyentes alquilo que pueden estar además sustituidos, notablemente con grupos heterocíclicos, por ejemplo $N^{\delta}(\text{CHN}(\text{CH}_2)_4, N'(\text{CH}_2)_4)\text{-Orn}$; o sustituyentes más complejos como en biotilornitina u $\text{Orn}(N^{\delta}\text{Tfa})$.

Aminoácidos cíclicos

También se describen aquí compuestos de fórmula 1 en donde uno o más aminoácidos de la cadena cíclica se han sustituido por otros aminoácidos naturales o no naturales, se han enmascarado con grupos orgánicos o se han eliminado.

Estos compuestos incluyen aquellos con 1, 2 ó 3 aminoácidos de sustitución en la cadena cíclica.

Aquí se describen compuestos de fórmula 1 en donde uno o más aminoácidos se han sustituido por otros aminoácidos naturales o no naturales, y/o se han enmascarado con grupos orgánicos, por ejemplo, el aminoácido L-Phe en la posición 3.

Aquí se describen compuestos de fórmula 1 en donde la L-Phe en la posición 3 se ha sustituido o enmascarado.

La L-Phe se puede sustituir por D-Phe, o por otro aminoácido natural o no natural. Por ejemplo, la L-Phe se puede sustituir por un aminoácido natural, tal como tirosina; un aminoácido sustituido con alquilo, tal como N-metiltirosina; un aminoácido sustituido con arilo, como ácido 2-amino-3-bifenil-4-il-propiónico, ácido 2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico o ácido aminofenilacético; un aminoácido sustituido con un heterociclilo, tal como ácido 2-amino-3-tiofen-2-ilpropiónico; o un aminoácido cíclico donde el grupo amino es parte de un heterociclo, tal como ácido 1,2,3,4-tetraisoquinolina-3-carboxílico o ácido octahidroisoindol-1-carboxílico.

Aquí se describen compuestos en donde la L-Phe puede estar enmascarada. Por ejemplo, el anillo fenilo puede estar parcial o totalmente saturado, y puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes para el anillo fenilo pueden ser como se indica, preferiblemente halo o nitro. El grupo amino puede tener 1 ó 2 sustituyentes, notablemente alquilo tal como metilo, especialmente 1 sustituyente metilo.

Grupo acilo terminal

Además de la modificación de los aminoácidos del aminoácido L-Orn, puede haber compuestos que también tengan una modificación en el grupo acilo terminal.

Por ejemplo, el grupo acilo puede comprender uno o más sustituyentes, especialmente grupos aromáticos, heterocíclicos o carbocíclicos que sucesivamente pueden tener uno o más sustituyentes, por ejemplo puede ser un grupo benzoilo que puede tener uno o más sustituyentes, un fenilalcanoilo que puede tener uno o más sustituyentes o un cinamoilo que puede tener uno o más sustituyentes. Además, el grupo acilo terminal puede ser otro ácido graso típicamente un ácido graso saturado o insaturado con de 3 a 26 átomos de carbono, más especialmente de 12 a 20 átomos de carbono.

Grupos típicos para adoptar en lugar del grupo acilo terminal en la fórmula 1 incluyen:

- Alcanoilo de cadena lineal con hasta 26 átomos de carbono y con uno o más sustituyentes, especialmente sustituyentes elegidos de cicloalquilo opcionalmente sustituido tal como 4-metilciclohexilo; alquilo, especialmente alquilo de cadena corta tal como metilo; arilo opcionalmente sustituido especialmente fenilo tal como difluorofenilo; halo tal como fluoro hasta perfluoro; oxo; amino; o imino.
- Benzoilo opcionalmente sustituido tal como benzoilo mismo, ácido p-metilbenzoico, ácido p-trifluorometilbenzoico, piperoniloilo.
- Grupo arilalquenoilo con preferiblemente dos átomos de carbono en el alquenoilo especialmente un grupo cinamoilo tal como p-trifluoronietilcinamoilo.

Además, el grupo acilo se puede cambiar por otro grupo acilo, preferiblemente de fórmula $R'\text{CO-}$. R' es como se define y es adecuadamente alquilo, alquenoilo, arilo, heterociclilo, o carbociclilo, y puede estar él mismo sustituido.

Los compuestos donde la L-Orn en la posición 8 se ha cambiado o enmascarado pueden adoptar otras modificaciones preferidas, incluyendo un 4(S)-metilhexilo u otro grupo en el grupo acilo terminal.

Los compuestos donde la L-Phe en la posición 3 se ha cambiado o enmascarado como se describe aquí pueden adoptar otras modificaciones, incluyendo un 4(S)-metilhexilo u otro grupo en el grupo terminal de la cadena lateral.

ES 2 305 843 T3

Ejemplos de grupos sustituyentes incluyen alquilo de C₁-C₁₈, alquenilo de C₂-C₁₈, alquinilo de C₂-C₁₈, arilo, grupos heterocíclicos, OR', SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', N(COR')₂, NH₂SO₂R', CN, halógeno, C(=O)R', CO₂R', OC(=O)R' en donde cada uno de los grupo R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, C(=O)H, C(=O)alquilo, CO₂H, alquilo de C₁-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₂-C₁₈ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes halógenos adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen F, Cl, Br e I.

Los grupos alquilo tienen un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, heptilo, dodecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo, 9-metil-3-decilo, y similares, particularmente grupos alquilo que tienen un único grupo metilo ramificado. Adecuadamente el grupo alquilo es largo y tiene de 1 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 15 ó de 1 a 10 átomos de carbono, o puede ser corto y tiene de 1 a 6 ó de 1 a 3 átomos de carbono. Las cadenas de carbono largas son candidatas para su uso en el grupo ácido graso terminal.

Los grupos alquenilo y alquinilo preferidos en los compuestos de la presente invención tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los términos alquenilo y alquinilo como se usan aquí se refieren tanto a grupo cíclicos como no cíclicos, aunque los grupos no cíclicos lineales o ramificados son generalmente más preferidos. En un sentido general, se incluye alquilideno con alquenilo, siendo ambos sustituyentes con un doble enlace.

Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de anillos únicos y múltiples, incluyendo compuestos de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Grupos arilos típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y desde 6 hasta alrededor de 18 átomos de carbono en los anillos. Específicamente los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrilo y antracilo sustituidos o no sustituidos.

Los grupos acilo adecuados incluyen grupos alcanilo que tienen de 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 hasta alrededor de 8 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 2 hasta alrededor de 6 átomos de carbono, incluso más preferiblemente 2 átomos de carbono. Otros grupos acilo incluyen alquenilacilo, alquililacilo, arilacilo, heterociclilacilo.

Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O, ó S e incluyen por ejemplo, cumarinilo incluyendo 8-cumarinilo, quinolinilo incluyendo 8-quinolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo y benzotiazol. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos, o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O, ó S e incluyen por ejemplo, grupos tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes.

Los aminoácidos naturales incluyen, alanina, glicina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, metionina, cisteína, aspartato, asparagina, ácido glutámico, glutamina, lisina, arginina, prolina, serina, treonina, histidina e hidroxiprolina.

También se hace referencia a WO 0158934. Este texto anterior da consejos que son aplicables a los compuestos de esta invención.

Las abreviaturas usadas en la siguiente descripción para los aminoácidos y designaciones de péptidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB en J. Biol. Chem., 1972, 247, 977-983.

ES 2 305 843 T3

Se usan las siguientes abreviaturas adicionales:

5	Alloc	aliloxicarbonilo
	N(CH ₂) ₄ , N' (CH ₂) ₄ -Arg	ácido 2-amino-5-[(dipirrolidin-1-il-metilen)-amino-pentanoico
10	AM	ácido maslínico
	AO	ácido oleanoico
	Bip	ácido 2-amino-3-bifenil-4-il-propiónico
15	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	BTFFH	hexafluorofosfato de bis(tetrametilen) fluoroforformamidino
20	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
	Bza-OH	ácido benzoico
25	Cha	ciclohexilalanina o ácido 2-amino-3-ciclohexil-propiónico
	<i>p</i> -CF ₃ Bza-OH	ácido 4-trifluorometilbenzoico
	<i>p</i> -CF ₃ BzAc-OH	ácido 3-(4-trifluorometilbenzil)acético
30	<i>p</i> -CF ₃ Cinn-OH	ácido 3-(4-trifluorometilbenzil)acrílico
	Cl-TrtCl-resina	resina de cloruro de 2-clorotritilo
	Dha	ácido 2-aminoacrílico ó dideshidroalanina
35	Z-Dhb	ácido α,β-dideshidro-α-aminobutírico
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
40	EDH·HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
45	6,6-dFHep-OH	ácido 6,6-difluoro-heptanoico
	3,5-dFPhAc-OH	ácido (3,5-difluorofenil)acético
	4-GuBut-OH	ácido 4-guanidinobutírico
50	GI50	inhibición del crecimiento del 50%
	HAPyU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-bis(tetrametilen)uronio

ES 2 305 843 T3

	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3,- tetrametiluronio
5	hCh	homociclohexilalanina o ácido 2-amino-4-ciclohexilbutírico
	Hep-OH	ácido heptanoico
10	HOAc	ácido acético
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol (3-hidroxi-3H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridina)
15	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	Icos-OH	ácido icosanoico
	LC50	concentración letal 50%
20	Lit-OH	ácido litocólico
	MeHex-OH	ácido metilhexanoico
25	M ₂ A	hexafluorofosfato de [(tetrametilen)-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridino-1-ilmetilen]-N-metilmetanaminio
	(c/t-4me-cHexa)-OH	ácido (cis/trans)-4-metilciclohexanocarboxílico
30	p-MeBza-OH	ácido 4-metil-benzoico
	N(Me) ₂ , N'(Me) ₂ -Arg	ácido 2-amino-5-(N',N',N'',N''-tetrametilguanidino)-pentanoico
35	N(CH ₂) ₄ , N'(Me) ₂ -Arg	ácido 2-amino-5-[(dimetilamino-pirrolidin-1-il-metilen)-amino]-pentanoico
	MeOH	metanol
40	N(Me, Ph), N'(Me) ₂ -Arg	ácido 2-amino-5-(N',N',N'-trimetil-N''-fenil-guanidino)-pentanoico
45	NMM	N-metilmorfolina
	Mst-OH	ácido mirístico o ácido tetradecanoico
	NaI	ácido 2-amino-3-naftalen-2-il-propiónico
50	Oct-OH	ácido octanoico
	6-OHep-OH	ácido 6-oxo-heptanoico
	Oic	ácido octahidro-isoindol-1-carboxílico
55	[N ^δ (CH-N(CH ₂) ₄ -N'(CH ₂) ₄ -Orn	ácido 2-amino-5-[(dipirrolidin-1-il-metil)-amino]-pentanoico
	Phf-OH	ácido perfluoroheptanoico
60	Phg	fenilglicina o ácido aminofenilacético
	(5R)-Ph-Pro	ácido 5-(R)-fenilpirrolidina-2-carboxílico
	Pip	ácido piperídico
65	Pipe-OH	ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
	SPS	síntesis en fase sólida

ES 2 305 843 T3

Tfa	trifluoroacetilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
TGI	inhibición de crecimiento total
Thi	ala[3-(2-tienil)] o ácido 2-amino-3-tiofen-2-il-propiónico
Tic	ácido 1,2,3,4-tetraisoquinolina-3-carboxílico
Und-OH	ácido undecanoico

Los símbolos de aminoácidos indican la configuración L a menos que se especifique de otra manera.

Los ejemplos de compuestos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 1 en donde hay:

- Glu o Lys en lugar de L-Orn en la posición 8;
- Icos, (c/t)-4-Me-cHexa, Und, (4R)-MeHex, (4RS)-MeHex, (4S)-MeHex, Oct, p-MeBza, Bza, p-CF₃Bza, 3,5-dFPhAc, Pipe, p-CF₃Cinn, p-CF₃PhAc, Pfh, 6-OHep, 6,6-dFHep, 4-GuBut, AM, AO ó C(=N(CH₃)₂) en lugar de 5-MeHex en la posición 14, y Lys en lugar de L-Orn en la posición 8;
- N(Me)₂, N'(Me)₂-Arg, N(Me,Ph), N'(Me)₂-Arg, N(CH₂)₄, N'(Me)₂-Arg, N(CH₂)₄, N'(CH₂)₄-Arg, N^δ(CHN(CH₂)₄, N'(CH₂)₄)-Orn, N^ε(Me)₃-Lys, Orn(N^δTfa) u Orn(Biot) en lugar de L-Orn en la posición 8, y, opcionalmente (4S)-MeHex en lugar de 5-MeHex en la posición 14.

Los compuestos de la presente invención tienen centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas y diastereómicas. Aquí se describe el uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y mezclas de los mismos, y todas las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento que los pueden emplear o contenerlos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina bien como compuestos libres bien como solvatos (por ejemplo hidratos) y se pretende que ambas formas estén en el ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en la técnica.

La presente invención también incluye los compuestos de la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde uno o más hidrógenos, carbonos u otros átomos se cambian por isótopos de los mismos. Tales compuestos pueden ser útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión.

Como se usa aquí, los compuestos de esta invención, se pueden proporcionar como derivados farmacéuticamente aceptables o prodrogas de los mismos. Un "derivado farmacéuticamente aceptable o prodroga" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de esta invención o un metabolito o residuo del mismo. Derivados y prodrogas particularmente favorecidos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado de forma oral que se absorba más fácilmente en la sangre), mejoran la distribución del compuesto parental a un compartimiento biológico determinado, aumentan la solubilidad para permitir la administración mediante inyección, alteran el metabolismo o alteran la velocidad de excreción.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición ácida derivadas de un nitrógeno en el compuesto de fórmula 1 ó 2. La actividad terapéutica reside en el grupo derivado del compuesto de la invención como se ha definido aquí y la identidad del otro componente es de menor importancia aunque para fines terapéuticos y profilácticos es, preferiblemente, farmacéuticamente aceptable para el paciente. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y metanosulfónico y ácidos arilsulfónicos, por ejemplo p-toluensulfónico. Las sales preferidas incluyen la sal trifluoroacetato y la sal clorhidrato.

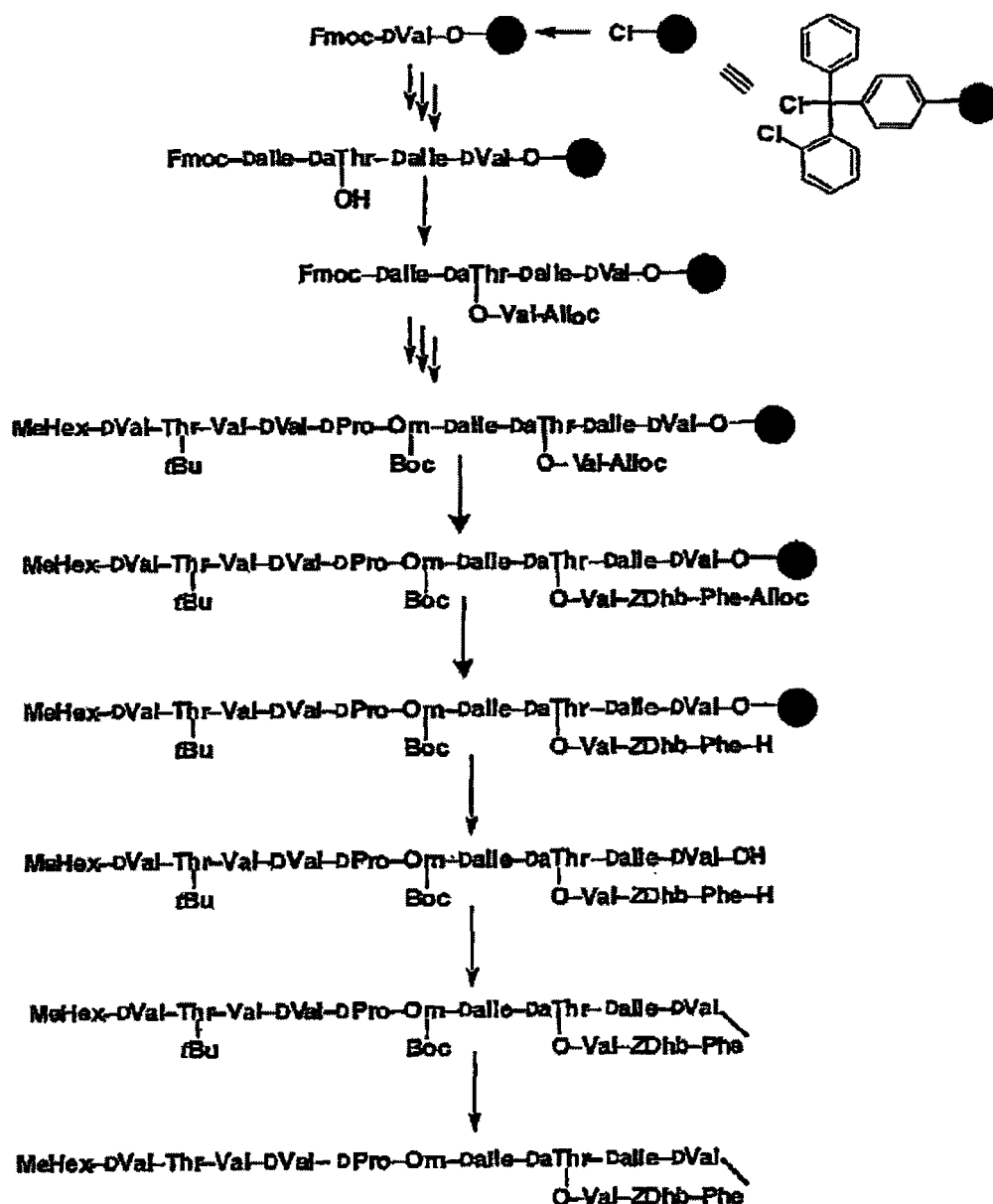
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según el procedimiento de síntesis descrito en WO 01 58934, o según el proceso mejorado como se describe aquí. Por lo tanto, también se describe aquí un proceso para preparar un compuesto según la fórmula 1.

Los pasos clave del proceso optimizado para un síntesis más económica y segura de kahalalido F y sus análogos son: (i) incorporación parcial de Fmoc-D-Val-OH en la resina de clorotritilcloro-poliéstereno para una carga inicial de 0,5 mmol/g; (ii) uso como método de acoplamiento de DIPCDI-HOBt, en lugar de HATU-DIPEA, para la incorporación secuencial de los aminoácidos protegidos y ácidos carboxílicos alifáticos; (iii) paso de ciclación con DIPCDI/HOBt/DIPEA en CH_2Cl_2 ; estas condiciones evitan las reacciones secundarias: epimerización del residuo de Val, que está implicado en la activación, y trifluoroacetilación de la Phe o su sustituto; (iv) uso de dietil-ditiocarbamato de sodio después de eliminar Alloc para evitar la presencia de Pd(0) en el producto final.

La síntesis puede ser un proceso de síntesis en fase sólida.

El proceso de síntesis se representa mejor en el esquema 1, que está dirigido a la formación de los compuestos diana.

Esquema 1



ES 2 305 843 T3

Como se muestra anteriormente en el esquema 1, el proceso para la formación sintética de análogos de kahalalido F puede estar basado en una aproximación en fase sólida, ver por ejemplo Lloyd-Williams, P., *et al Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC Press, Boca Raton(FL), 1997 y seguido con modificaciones del método ya descrito para la preparación de kahalalido F y alguno de sus análogos (WO 01 58934).

El proceso del esquema 1 comprende los pasos secuenciales de:

(a) incorporar Fmoc-DVal-OH en una resina de clorotritilo cloro, formando un enlace éster;

(b) elongar la cadena peptídica con tres aminoácidos [Dalle, DaThr (OH libre), Dalle) usando una estrategia Fmoc/tBu;

(c) incorporar [Val(1)] usando una estrategia Alloc/tBu;

(d) elongar la cadena peptídica con los aminoácidos restantes y ácidos carboxílicos alifáticos usando una estrategia Fmoc/tBu;

(e1) incorporar el dipéptido Alloc-Phe-ZDhb-OH, que se ha combinado y deshidratado en solución;

(e2a) elongar la cadena peptídica con dos aminoácidos, preferiblemente Thr y Phe. El OH de la Thr no está protegido y el grupo amino de la Phe, o su sustituto, está protegido con Fmoc o preferiblemente con Alloc; en algunos casos si está protegido con Fmoc, este se elimina y se introduce Alloc en fase sólida;

(e2b) deshidratar en fase sólida para dar el dideshidropéptido;

(f) eliminar el grupo Alloc/Fmoc de la Phe, o su sustituto, mientras el péptido está todavía anclado al soporte sólido;

(g) cortar el péptido con cadena lateral protegida del soporte sólido;

(h) ciclar el péptido en solución;

(i) eliminar los grupos protectores de las cadenas laterales sensibles a TFA.

(j) Modificaciones adicionales de grupo(s) funcional(es) en fase en solución.

Por lo tanto el proceso se puede realizar como sigue:

Se incorpora Fmoc-DVal-OH preferiblemente a una resina de clorotritilo-poliestireno, ver Barlos, K.; Gatos, D.; Schäfer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 590-593, en presencia de DIPEA manteniendo el nivel de sustitución de aproximadamente 0.5 mmol/g. El uso de cargas mayores produce la presencia de péptidos terminados en el producto final, ver Chiva, C.; Vilaseca, M.; Giralt, E.; Albericio, F. *J. Pept. Sci.* 1999, 5, 131-140.

Todas las proporciones de solventes son volumen/volumen a menos que se indique de otra manera.

La eliminación del grupo Fmoc se puede llevar a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 2 min, 2 x 10 min). Los acoplamiento de Fmoc-aa-OH (4-5 equivalentes) y de ácidos en la posición 14 se pueden llevar a cabo con DIPCDI-HOBt (cantidades equimolares de cada uno respecto al componente carboxílico) o PyBOP-DIPEA (cantidad equimolar de PyBOP y cantidad doble de DIPEA) en DMF o DMF-tolueno (1:1) durante 90 minutos. Después del acoplamiento se llevan a cabo las pruebas de ninhidrina o clorano y si es positiva se repite el acoplamiento en las mismas condiciones, de otra manera el proceso se continúa. Se pueden llevar a cabo lavados entre los pasos de desprotección, acoplamiento, y, de nuevo, desprotección con DMF (5 x 0,5 min) y CH₂Cl₂ (5 x 0,5 min) usando por ejemplo cada vez 10 mL de solvente/g de resina.

La incorporación de Alloc-Val-OH (5 equivalentes) se puede llevar a cabo con cantidades equimolares de DIPCDI y DMAP al 10%. Este acoplamiento se repite al menos dos veces.

La eliminación del grupo Alloc se puede llevar a cabo con Pd(PPh₃)₄ (0,1 equivalente) en presencia de PhSiH₃ (10 equivalentes), ver Gómez-Martínez, P.; Thieriet, N.; Albericio, F.; Guibé, F. *J. Chem. Soc. Perkin I* 1999, 2871-2874, y lavar la resina con dietilditiocarbamato de sodio en DMF 0,02 M (3 x 15 min).

El dipéptido Alloc-Phe-ZDhb-OH (4 equivalentes), que se preparó en solución a partir de Alloc-Phe-OH y H-Thr-OrBu con EDC·HCl, y posterior deshidratación y tratamiento con TFA, se puede acoplar con DIPCDI-HOAt (4 equivalente de cada uno) durante 5 horas a toda la noche. El uso de otros reactivos de acoplamiento basados en HOBt, tales como HBTU o DIPCDI-HOBt, ha llevado a incorporaciones incompletas del dipéptido.

ES 2 305 843 T3

Se puede llevar a cabo la deshidratación en fase sólida con EDC·HCl (cabodiimida soluble en agua, 20 equivalentes) en presencia de CuCl (12 equivalentes) en CH₂Cl₂-DMF (9:1) durante 7 días. Se ha usado EDC·HCl/CuCl por deshidratación en solución de un residuo de Thr en un fragmento de nisina (Fukase, K.; Kitazawa, M.; Sano, A.; Shimbo, K.; Horimoto, S.; Fujita, H.; Kubo, A.; Wakamiya, T.; Shibe, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1992, 65, 2227-2240) y en fase sólida para la preparación de dideshidropéptidos a partir de Thr, Ser, y fenilserina (Royo, M.; Jiménez, J.C.; López-Macià, A.; Giralt, E.; Albericio, F. Eur. J. Org. Chem. 2001, 45-48).

El corte del péptido protegido de la resina se puede conseguir mediante TFA-CH₂Cl₂ (1:99) (5 x 30 segundos).

El paso de ciclación se puede llevar a cabo con DIPCDI/HOBt/DIPEA en CH₂Cl₂. Estas condiciones evitan las reacciones secundarias: epimerización del residuo de Val, que está implicado en la activación, y trifluoroacetilación de la Phe o su sustituto.

La desprotección final se puede llevar a cabo con TFA-H₂O (95:5) durante 1 hora.

Se apreciará que la elección particular de grupos de protección no es crítica, y otras elecciones están ampliamente disponibles. Por ejemplo, los grupos tipo Bzl pueden sustituir a *t*Bu/Boc; Boc en lugar de Fmoc; Fmoc en lugar de Alloc; resina Wang en lugar de clorotritilo.

Se dan más detalles de la síntesis en los ejemplos.

El proceso se puede llevar a cabo a partir de materiales de partida de una manera enantiómero-, estereo- controlada y rápida, tomando las ventajas de la metodología de síntesis en fase sólida, donde la molécula en construcción se une a un soporte insoluble durante todas las operaciones de síntesis.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención se pueden adaptar para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo gingivomaxilar o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo gingivomaxilar, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el(los) soporte(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención pueden incluir líquidos (soluciones, suspensiones o emulsiones) con composición adecuada para la administración intravenosa, y puede contener el compuesto puro o en combinación con cualquier soporte u otros compuestos farmacológicamente activos. Se pueden encontrar más consejos respecto a las composiciones farmacéuticas en WO 02 36145.

De esta manera, una combinación de un agente tensoactivo no iónico y un ácido orgánico es adecuada para usar con un agente de carga para dar una forma liofilizada de un compuesto de la invención adecuada para reconstitución. La reconstitución se efectúa preferiblemente con una mezcla de solubilizador emulsionante, alcohol y agua.

La composición liofilizada preferiblemente comprende principalmente el agente de carga, tal como al menos el 90% o al menos el 95% de agente de carga. Ejemplos de agentes de carga son bien conocidos e incluyen sacarosa y manitol. Se pueden utilizar otros agentes de carga.

El agente tensoactivo no iónico en la composición liofilizada es preferiblemente un éster sorbitano, más preferiblemente un éster sorbitano de polietileno, tal como alcanato sorbitano de polioxietileno, especialmente un mono-oleato sorbitano de polioxietileno, por ejemplo polisorbato 80. El agente tensoactivo no iónico típicamente comprende poco % de la composición, tal como del 0 al 5% de la composición, por ejemplo del 2 al 3 o al 4% de la composición.

El ácido orgánico en la composición liofilizada es típicamente un ácido alifático, preferiblemente un ácido hidroxicarboxílico y más preferiblemente un ácido hidroxipolicarboxílico, notablemente ácido cítrico. El ácido orgánico típicamente comprende poco % de la composición, tal como del 0 al 5% de la composición, por ejemplo del 2 al 3 o al 4% de la composición.

La cantidad de compuesto de la invención en la composición liofilizada es típicamente menor del 1%, o con frecuencia menor del 0,1%, de la mezcla. Una cantidad adecuada está en el intervalo de 50 a 200 µg, digamos alrededor de 100 µg, por 100 mg de composición.

El solubilizador emulsionante para el agente de reconstitución adecuadamente comprende un éster de polietilenglicol, notablemente un éster de un ácido graso, más preferiblemente un oleato de PEG tal como oleato de PEG-35. El solubilizador emulsionante es adecuadamente del 0 al 10% del agente de reconstitución, típicamente alrededor del 3 al 7%, digamos alrededor del 5%. El alcohol es normalmente etanol, y es adecuadamente del 0 al 10% del agente de reconstitución, típicamente alrededor del 3 al 7%, digamos alrededor del 5%. El resto del agente de reconstitución es agua, y da una solución reconstituida adecuada para la inyección intravenosa.

Pueden ser adecuadas diluciones adicionales de la solución reconstituida con solución salina al 0,9% para infusión del compuesto de kahalalido. El equipo adecuado de infusión preferiblemente incluye un envase de vidrio, más que uno de polietileno. Los tubos son preferiblemente de silicona.

ES 2 305 843 T3

El agente de reconstitución preferido comprende entonces del 2 al 7% digamos alrededor del 5%, de solubilizador emulsionante; del 2 al 7% digamos alrededor del 5%, de alcohol; y el resto agua.

5 Las formulaciones pueden estar presentadas en envases unidosis o multidosis, por ejemplos ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma liofilizada que requiere sólo la adición del soporte líquido estéril, por ejemplo agua para las inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

10 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención es mediante infusión intravenosa. Se pueden usar tiempos de infusión de hasta 72 horas, más preferiblemente de 1 a 24 horas, con alrededor de 1 hora o alrededor de 3 horas lo más preferido. Los tiempos cortos de infusión que permiten que el tratamiento se lleve a cabo sin pernoctar en el hospital son especialmente deseables. Sin embargo, la infusión puede ser de alrededor de 24 horas o incluso más larga si se requiere.

15 La administración se realiza en ciclos, en el método de aplicación preferido, se da una infusión intravenosa de un compuesto de la invención a los pacientes la primera semana de cada ciclo, se deja que los pacientes se recuperen durante el resto del ciclo. La duración preferida de cada ciclo es de 1, 3 ó 4 semanas; se pueden dar ciclos múltiples según se necesite. En un protocolo de dosificación alternativo, el compuesto de la invención se administra durante digamos alrededor de 1 hora durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Se pueden idear otros protocolos como variaciones.

20 Los retrasos de dosis y/o reducciones de dosis y ajustes de programa se realizan según se necesite dependiendo en la tolerancia individual del paciente de tratamientos, en particular se recomiendan reducciones de dosis para pacientes con niveles en suero más altos de lo normal de transaminasas hepáticas o fosfatasa alcalina.

25 Aquí se describe un método para tratar a un paciente humano afectado de cáncer, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención a una dosis por debajo de 1200 mcg/m²/día, preferiblemente por debajo de 930 mcg/m²/día y más preferiblemente por debajo de 800 mcg/m²/día. Adecuadamente la dosis es al menos de 320 mcg/m²/día. Preferiblemente la dosis está en el intervalo de 400-900 mcg/m²/día, preferiblemente 500-800 mcg/m²/día, más preferiblemente 600-750 mcg/m²/día. Especialmente preferidas son dosis de alrededor de 650-700 mcg/m²/día.

35 También se describe aquí un método para tratar a un paciente humano afectado de cáncer, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención diariamente durante 5 días a una dosis por debajo de 930 mcg/m²/día, seguido por un período de descanso de desde 1 hasta 4 semanas en las que no se administra el compuesto kahalalido. La dosis es preferiblemente de 650-750 mcg/m²/día, más preferiblemente alrededor de 700 mcg/m²/día. El tiempo de infusión está preferiblemente entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 1 y 3 horas. Especialmente preferido es un tiempo de infusión de alrededor de 1 o alrededor de 3 horas. El período de descanso es preferiblemente 2-3 semanas, más preferiblemente alrededor de 2 semanas.

40 También se describe aquí un método para tratar a un paciente humano afectado de cáncer, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención una vez a la semana a una dosis por debajo de 800 mcg/m²/día. La dosis es preferiblemente de 600-700 mcg/m²/día, más preferiblemente alrededor de 650 mcg/m²/día. El tiempo de infusión está preferiblemente entre 1 y 24 horas, más preferiblemente entre 1 y 3 horas.

45 Aunque anteriormente se han dado consejos sobre la dosificación, la dosis correcta del compuesto variará según la formulación particular, el modo de aplicación, y el sitio, huésped y tumor particular, a ser tratados. También se tendrán en cuenta otros factores como la edad, peso corporal, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, afección del huésped, combinaciones de drogas, sensibilidades de reacción y gravedad de la enfermedad. La administración se puede llevar a cabo de forma continua o periódica con la máxima dosis tolerada.

50 También se describe aquí un método para tratar una enfermedad de la piel que implica la hiperproliferación de las células de la dermis en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz no tóxica de un compuesto de la invención. La enfermedad de la piel es preferiblemente soriasis. También se describe aquí el tratamiento de pacientes humanos afectados por soriasis, en particular soriasis grave.

55 Los compuestos de esta invención se pueden usar con otras drogas para proporcionar una terapia de combinación. Las otras drogas pueden formar parte de la misma composición, o ser proporcionadas como una composición separada para administrar al mismo tiempo o a un tiempo diferente. La identidad de las otras drogas no está particularmente limitada, aunque se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos. Las cantidades del compuesto de la invención y del otro agente u agentes farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para alcanzar el efecto terapéutico deseado.

65

Ejemplos de referencia*Procedimientos Generales*

5 La resina Cl-TrtCl, los derivados de aminoácidos protegidos con Fmoc, HOBt, HOAt fueron de ABI (Framingham, MA), Bachem (Bubendorf, Suiza), NovaBiochem (Läufelfingen, Suiza), los derivados de 4-MeHex de Narchem, HATU y otros derivados de guanidilación fueron de ABI (Framingham, MA) o se prepararon como en del Fresno, M.; El-Faham, A.; Carpino, L.A.; Royo, M.; Albericio, F, *Organic Lett.*, 2000, 2, 3539-3542.

10 Los Alloc-aminoácidos se prepararon esencialmente como en Dangles *et al.*, verDangles, O.; Guibé, F.; Balavoine, G.; Lavie, S.; Marquet A. J. *Org. Chem.* 1987, 52, 4984-4993 y Alloc-Z-Dhb-Phe-OH y kahalalido F como se describe en WO 01 58934, DIPFA, DIPCDI, EDC·HCl, piperidina, TFA fueron de Aldrich (Milwaukee, WI). DMF y CH₂Cl₂ fueron de SDS (Peypin, Francia). Acetonitrilo (grado HPLC) fue de Scharlau (Barcelona, España). Todos los reactivos y solventes comerciales se usaron como se recibieron con excepción de CH₂Cl₂, que se pasó a través de una
15 columna de alúmina para eliminar los contaminantes ácidos.

Las síntesis en fase sólida se llevaron a cabo en jeringuillas de polipropileno (10-50 mL) equipadas con un disco poroso de polietileno. Los solventes y reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 2 min, 2 x 10 min). Los lavados entre los pasos de desprotección, acoplamiento, y de nuevo, desprotección se llevaron a cabo con DMF (5 x 0,5 min) y CH₂Cl₂ (5 x 0,5 min) usando
20 cada vez 10 mL de solvente/g de resina. Las transformaciones y lavados de la síntesis de péptidos se realizaron a 25°C. Las síntesis llevadas a cabo en fase sólida se controlaron mediante HPLC de los intermediarios obtenidos después de cortar con TFA-H₂O (1:99) durante 1 minuto un alícuota de (aproximadamente 2 mg) peptidil-resina. Las columnas de HPLC de fase inversa [Nucleosil-C₁₈ 4,6 x 250 mm, 10 µm (columna A); Nucleosil-C₄ 4,6 x 250 mm, 10 µm (columna B) fueron de Sharlau (España); Symetry™ C₁₈ 4,6 x 150 mm, 5 µm (columna C); Symetry300™ C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µm (columna D) fueron de Waters (Irlanda) y Zorbax SB C₁₈ 4,6 x 150 mm, 3,5 µm (columna E) fue de Agilent (EE.UU.)]. El HPLC analítico se llevó a cabo en un instrumento Waters que comprendía dos bombas de distribución de solvente (Waters 1525), inyector automático (Waters 717 automuestra), detector dual de longitud de onda (Waters 2487), y controlador de sistema (Brexe V3.20) y en un instrumento Agilent 1100 que comprendía dos bombas de
30 distribución de solvente (G1311A), inyector automático (G1329A), DAD (G1315B). La detección UV fue a 215 ó 220 nm, y los gradientes lineales de CH₃CN (+0,036% de TFA) en H₂O (+0,045% de TFA) se corrieron en las siguientes condiciones:

TABLA I

Condiciones cromatográficas	Flujo (mL/min)	Gradiente (% de CH ₃ CN)	Tiempo de carrera (min)
A	1,0	30 a 100	30
B	1,0	40 a 60	15
C	1,0	45 a 60	8
D	1,0	40 a 70	8
E	1,0	45 a 70	8
F	1,0	40 a 70	15
G	1,0	40 a 65	15
H	1,0	10 a 100	30
I	1,0	45 a 65	15
J	1,0	40 a 70	15

ES 2 305 843 T3

5	K	1,0	55 a 75	15
	L	1,0	40 a 100	15
	M	1,0	50 a 100	8
	N	1,0	35 a 60	15
	O	1,0	50 a 100	30
10	P	1,0	50 a 100	15
	Q	1,0	Isocrático a 45	15
	R	1,0	30 a 100	15
	S	1,0	20 a 100	8
15	T	0,6	35 a 90	25
	U	0,7	40 a 70	50
20	V	0,8	10 a 48 en 15 min e isocrático 30 min	45
	W	1,0	10 a 70	50
	X	1,0	10 a 48 en 15 min e isocrático 30 min	45
25	Y	0,8	10 a 60	50
	Z	0,7	15 a 70	55
30	AB	0,8	10 a 60	55
	AC	0,8	30 a 60	45
	AD	0,8	10 a 48 en 10 min e isocrático 30 min	40
35	AE	1,0	45 a 90	25
	AF	1,0	40 a 100	8

Los análisis de MALDI-TOF y ES-MS de muestras de péptidos se realizaron en un PerSeptive Biosystems Voyager DE RP, usando matriz DHB, y en un espectrómetro Waters Micromass ZQ y en un Agilent Ion Trap 1100 Series LC/MSDTrap. Las muestras de péptido-resina se hidrolizaron en HCl acuoso 12 N-ácido propiónico (1:1), a 155°C durante 1-3 horas y las muestras de péptido libre se hidrolizaron en HCl acuoso 6 N a 155°C durante 1 hora. Los análisis de aminoácidos posteriores se realizaron en un autoanalizador Beckman System 6300. La espectroscopia ¹H-RMN [1H, NOESY, TOCSY a (278K)] se realizó en un Varian Unity Plus (500 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón campo abajo de TMS. Las constantes de acoplamiento se expresan en hercios.

Los nombres de los análogos se nombran con relación al isómero 5-metilhexilo de kahalalido F de fórmula (I), indicando entre corchetes el residuo modificado; el sufijo “no” indica la eliminación del residuo natural de la secuencia.

Ejemplo 1

(4S)-MeHex-D-Val-ThrVal-D-Val-D-Pro-Orn-D-alo-Ile-ciclo[D-alo-Thr-D-alo-Ile-D-Val-Phe-(Z)Dhb-Val], [(4S)-MeHex¹⁴]-Kahalalido F (Compuesto 1)

Paso 1

H-D-Val-O-TrtCl-resina

Se colocó Cl-Trt-Cl-resina (1 g, 1,64 mmol/g) en una jeringuilla de 20 mL de polipropileno equipada con disco filtro de polietileno. La resina se lavó después con CH₂Cl₂ (5 x 0,5 min), y se añadió una solución de Fmoc-D-Val-OH (238 mg, 0,7 mmol, 0,7 equivalentes) y DIPEA (0,41 mL) en CH₂Cl₂ (2,5 mL), y la mezcla se agitó durante 15 min, después DIPEA (0,81 mL, 7 equivalentes total, 7 mmol) extra y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de MeOH (800 μL), después de una agitación de 10 minutos. Se sometió Fmoc-D-Val-O-TrtCl-resina a los siguientes lavados/tratamientos con CH₂Cl₂ (3 x 0,5 min), DMF (3 x 0,5 min), piperidina como se indica en los Procedimientos Generales, y DMF (5 x 0,5 min). La carga calculada mediante la determinación de Fmoc fue de 0,50 mmol/g.

ES 2 305 843 T3

Paso 2

Fmoc-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Alloc)-D-alo-Ile-D-Val-O-TrtCl-resina

Se añadieron de forma secuencial Fmoc-D-alo-Ile-OH (707 mg, 2 mmol, 4 equivalentes), Fmoc-D-alo-Thr-OH (grupo hidroxilo libre) (683 mg, 2 mmol, 4 equivalentes), y Fmoc-D-alo-Ile-OH (707 mg, 2 mmol, 4 equivalentes) a la H-D-Val-O-TrtCl-resina obtenida anteriormente usando DIPCDI (310 μ L, 2 mmol, 4 equivalentes) y HOBt (307 mg, 2 mmol, 4 equivalentes) en DMF (2,5 mL). En todos los casos, después de 90 minutos de acoplamiento, la prueba de la ninhidrina fue negativa. La eliminación del grupo Fmoc y los lavados se llevaron a cabo como se describe en los Procedimientos Generales. Se acopló Alloc-Val-OH (502 mg, 2,5 mmol, 5 equivalentes) con DIPCDI (387 mg, 2,5 mmol, 5 equivalentes) en presencia de DMAP (30,6 mg, 0,25 mmol, 0,5 equivalentes) y DIPEA (88 μ L, 0,5 mmol, 1 equivalente) durante 45 minutos. Este acoplamiento se repitió en las mismas condiciones dos veces. Se trató una alícuota de la peptidil-resina con TFA y el HPLC (t_R 7,8 min, condiciones S, columna D) del crudo obtenido después de la evaporación mostró una pureza de >98%. ESMS, calculada para $C_{45}H_{63}N_5O_{11}$, 849,45. Determinada: m/z 850,1 [M+H]⁺.

Paso 3

Fmoc-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Alloc)-D-alo-Ile-D-Val-O-TrtCl-resina

El grupo Fmoc se eliminó y se añadieron de forma secuencial Fmoc-Orn(Boc)-OH (912 mg, 2 mmol, 4 equivalentes), Fmoc-D-Pro-OH (843 mg, 2,5 mmol, 5 equivalentes), y Fmoc-D-Val-OH (255 mg, 2,5 mmol, 5 equivalentes) a la peptidil-resina anterior (Paso 2) usando DIPCDI (310 μ L, para 2,0 mmol y 4 equivalentes; y 388 μ L, para 2,5 mmol y 5 equivalentes) y HOBt (307 mg, para 2 mmol y 4 equivalentes; y 395 mg, para 2,5 mmol y 5 equivalentes) durante 90 minutos. La prueba de la ninhidrina después de la incorporación de Orn y D-Pro fue negativa. El cloranilo después de la incorporación de D-Val fue ligeramente positivo y por lo tanto se llevó a cabo un reacoplamiento de este residuo con Fmoc-D-Val-OH (678 mg, 2,0 mmol, 4 equivalentes), DIPCDI (310 μ L, 2,0 mmol, 4 equivalentes) y HOBt (307 mg, 2,0 mmol, 4 equivalentes) durante 90 minutos. Se trató una alícuota de la peptidil-resina con TFA y el HPLC (t_R 10,1 min, condiciones S, columna D) del crudo obtenido después de la evaporación mostró una pureza de >98%. MALDI-TOF-MS, calculada para $C_{65}H_{97}N_9O_{16}$, 1259,71. Determinada: m/z 1282,16 [M+Na]⁺.

Paso 4

(4S)-MeHex-D-Val-Thr(tBu)-Val-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Alloc)-D-alo-Ile-D-Val-O-TrtCl-resina

Se eliminó el grupo Fmoc y se añadieron de forma secuencial Fmoc-D-Val-OH (678 mg, 2 mmol, 4 equivalentes), Fmoc-Thr(tBu)-OH (992 mg, 2,5 mmol, 4 equivalentes), Fmoc-D-Val-OH (678 mg, 2,0 mmol, 4 equivalentes), y (4S)-MeHex-OH (195 mg, 1,5 mmol, 3 equivalentes) a la peptidil-resina anterior (Paso 3) usando DIPCDI (233 μ L, para 1,5 mmol y 3 equivalentes; 310 μ L, para 2,0 mmol y 4 equivalentes; y 388 μ L, para 2,5 mmol y 5 equivalentes) y HOBt (230 mg, para 1,5 mmol y 3 equivalentes; 307 mg, para 2 mmol y 4 equivalentes; y 395 mg, para 2,5 mmol y 5 equivalentes) durante 90 minutos. En todos los casos, después de 90 minutos de acoplamiento, la prueba de la ninhidrina fue negativa. La eliminación del grupo Fmoc y los lavados se llevaron a cabo como se describe en los Procedimientos Generales.

Paso 5

(4S)-MeHex-D-Val-Thr(tBu)-Val-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Z-Dhb-Phe-Alloc)-D-alo-Ile-D-Val-O-TrtCl-resina

El grupo Alloc se eliminó con $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol, 0,1 equivalentes) en presencia de $PhSiH_3$ (617 μ L, 5 mmol, 10 equivalentes) en una atmósfera de Ar y se disolvieron Alloc-Phe-Z-Dhb-OH (666 mg, 2 mmol, 4 equivalentes) y HOAt (273 mg, 2 mmol, 4 equivalentes) en DMF (1,25 mL) y se añadieron a la peptidil-resina, después se añadió DIPCDI (310 μ L, 2 mmol, 4 equivalentes) y la mezcla se agitó durante 5 horas, donde la prueba de la ninhidrina fue negativa. Después de lavar con DMF y CH_2Cl_2 , se trató una alícuota de la peptidil-resina con TFA- H_2O (1:99) durante 1 minuto y el producto se caracterizó mediante MALDI-TOF-MS, calculada para $C_{88}H_{146}N_{14}O_{21}$, 1735,08. Determinada: m/z 1758,67 [M+Na]⁺, 1774,62 [M+K]⁺.

Paso 6

(4S)-MeHex-D-Val-Thr(tBu)-Val-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Z-Dhb-Phe-H)-D-alo-Ile-D-Val-OH

Después de lavar con DMF y CH_2Cl_2 , el grupo Alloc se eliminó con $Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0,05 mmol, 0,1 equivalentes) en presencia de $PhSiH_3$ (617 μ L, 5 mmol, 10 equivalentes) en una atmósfera de Ar. El péptido protegido se cortó de la resina mediante TFA- CH_2Cl_2 (1:99) (5 x 30 segundos). Se recogió el filtrado en H_2O (4 mL) y el H_2O se eliminó

ES 2 305 843 T3

parcialmente en un rotavapor. Se añadió luego ACN para disolver el sólido que apareció durante la eliminación del H₂O, y la solución se liofilizó, para dar 639 mg (387 μ mol, rendimiento del 77%) del compuesto del título con una pureza >95% comprobado por HPLC (Condición R, columna C, t_R 10,5 min).

5

Paso 7

(4S)-MeHex-D-Val-Thr-Val-D-Val-D-Pro-Orn-D-alo-Ile-ciclo(D-alo-Thr-D-alo-Ile-D-Val-Phe-Z-Dhb-Val)

- 10 El péptido protegido (Paso 6) (639 mg, 387 μ mol) se disolvió en CH₂Cl₂ (390 mL, 1 mM), y se añadieron HOBt (237 mg, 1,55 mmol) disuelto en el mínimo volumen de DMF para disolver HOBt, DIPEA (203 μ L, 1,16 mmol, 3 equivalentes) y DIPCDI (240 μ L, 1,55 mmol, 4 equivalentes). La mezcla se dejó agitar durante 1 hora, después se comprobó el curso del paso de ciclación mediante HPLC. El solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El péptido cíclico protegido se disolvió en TFA-H₂O (19:1, 85 mL) y la mezcla se dejó agitar durante 1
- 15 hora. El solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida, y se añadió dioxano (30 mL) y el solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida (el proceso se repitió tres veces), después se añadió H₂O (40 mL) y se liofilizó. El producto crudo se purificó mediante HPLC (Kromasil C₈ 5 μ m, 205 x 50 mm), isocrático de acetonitrilo al 44% (+ 0,05% de TFA) en agua (+ 0,05% de TFA), 55 mL/h, detección a 220 nm, para dar el producto del título (192 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 26%, 92,3%). MALDI-TOF-MS, calculada para C₇₅H₁₂₄N₁₄O₁₆, 1476,93.
- 20 Determinada: m/z 1500,12 [M+Na]⁺, 1515,97 [M+K]⁺. El espectro de ¹H-RMN (2,5 mM, 500 MHz, H₂O-D₂O (9:1) del compuesto se indica en la Tabla II).

TABLA II

25

30

35

40

45

50

55

60

65

RESIDUO	N-H	H α	H β	OTROS
(Z)-Dhb	9,59 (s)	-	6,63 (q, J=7,5 Hz)	1,19 (d, γ -CH ₃)
D-alo-Ile 1	8,82 (d, J=9,0 Hz)	4,42	1,87	1,25, 1,09, 0,82 (γ -CH ₂ , γ -CH ₃ , δ -CH ₃)
L-Phe	8,75 (d, J=5,5 Hz)	4,63	3,08 (m)	7,31 (2H, Ar, t), 7,25 (3H, Ar, d)
D-alo-Thr	8,67 (d, J=9,0 Hz)	4,64	5,05 (m)	1,21 (γ -CH ₃)
D-Val 3	8,13 (d, J=7,5 Hz)	4,33	2,01	0,90 (2 γ -CH ₃)
L-Orn	8,29 (d, J=7,5 Hz)	4,31	1,66 (2H)	1,88 (γ -CH ₂), 2,96 (bs, δ -CH ₂), 7,56 (ϵ -NH ₃ ⁺)
D-alo-Ile 2	7,92 (d)	4,18	1,80	1,25, 1,09, 0,81 (γ -CH ₂ , γ -CH ₃ , δ -CH ₃)
D-Val 5	8,01 (d)	4,08	2,07	0,87 (2 γ -CH ₃)
L-Thr	8,19 (d, J=7,5 Hz)	4,29	4,14 (m)	1,13 (γ -CH ₃)
D-Val 2	7,89 (d, J=7,5 Hz)	4,32	2,11	0,78 (γ -CH ₃)
L-Val 14	8,04 (d)	4,10	2,07	0,90 (2 γ -CH ₃)
L-Val 1	7,19 (d, J=9,0 Hz)	4,02	1,52	0,75 (γ -CH ₃), 0,65 (d, γ -CH ₃)
D-Pro	-	4,36	2,23, 1,99 (m, β -CH ₂), 1,85 (m, γ -CH ₂), 3,83 (1H, m, δ -CH ₂), 3,64 (1H, m δ -CH ₂)	
4(S)-MeHex	-	2,26 (2H)	1,57 (β -CH ₂), 1,26, 1,10, 1,33, 0,79 (δ -CH ₂ , δ -CH ₃ , γ -CH, ϵ -CH ₃)	

Ejemplo 2

Se sintetizaron los análogos descritos en la Tabla III siguiendo procedimientos experimentales descritos en el ejemplo 1, excepto el paso indicado en la columna (Paso), donde el(los) residuo(s) (A) se cambiaron por otro(s) (B) o se eliminaron (ninguno).

TABLA III

Análogo	Compuesto #	Paso	Residuo cambiado (A)	Residuo incorporado (B)
[D-Thr ⁶]-KF	2	2	Fmoc-D-alo-Thr-OH 6	Fmoc-D-Thr-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Ser ⁶]-KF	3	2	Fmoc-D-alo-Thr-OH 6	Fmoc-D-Ser-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Glu ⁸]-KF	4	3	Fmoc-Orn(Boc)-OH 8	Fmoc-Glu(^t Bu)-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Lys ⁸]-KF	5	3	Fmoc-Orn(Boc)-OH 8	Fmoc-Lys(Boc)-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Val ¹²]-KF	6	4	Fmoc-Thr(^t Bu)-OH 12	Fmoc-Val-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Thr ¹²]-KF	7	4	Fmoc-Thr(^t Bu)-OH 12	Fmoc-D-Thr(^t Bu)-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Cha ¹³]-KF	8	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Cha-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[hCh ¹¹]-KF	9	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-hCh-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[hCh ¹¹ , D-Cha ¹³]-KF	10	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-hCh-OH
			Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Cha-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Cha ⁴ , D-Cha ⁵ , D-Cha ⁷]-KF	11	1	Fmoc-D-Val-OH 4	Fmoc-D-Cha-OH
		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 5	Fmoc-D-Cha-OH

TABLA III (continuación)

		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Cha-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 5	Fmoc-D-Val-OH
		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Val-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
	[D-Val ⁵ , D-Val ⁷]-KF	12		
	[Icos ¹⁴]-KF	13	(4S)-MeHex 14	Acido icosanoico
	[(c/t)-4-Me-cHexa ¹⁴]-KF	14	(4S)-MeHex 14	Acido cis/trans-2-(4-metil-ciclohexil)acético
	[Und ¹⁴]-KF	15	(4S)-MeHex 14	Acido undecanoico
	[(4R)-MeHex ¹⁴]-KF	16	(4S)-MeHex 14	Acido (4R)-metil hexanoico
	[(4RS)-MeHex ¹⁴]-KF	17	(4S)-MeHex 14	Acido (4RS)-metil hexanoico
	[Oct ¹⁴]-KF	18	(4S)-MeHex 14	Acido octanoico
	[p-MeBza ¹⁴]-KF	19	(4S)-MeHex 14	Acido p-metilbenzoico
	[Bza ¹⁴]-KF	20	(4S)-MeHex 14	Acido benzoico
	[p-CF ₃ Bza ¹⁴]-KF	21	(4S)-MeHex 14	Acido p-trifluorometil benzoico
	[3,5-dFPhAc ¹⁴]-KF	22	(4S)-MeHex 14	Acido 3,5-difluorofenil acético
	[Pipe ¹⁴]-KF	23	(4S)-MeHex 14	Acido piperonílico
	[p-CF ₃ Cinn ¹⁴]-KF	24	(4S)-MeHex 14	Acido p-trifluorometil cinámico
	[p-CF ₃ PhAc ¹⁴]-KF	25	(4S)-MeHex 14	Acido p-trifluorometilfenil acético
	[Ph ¹⁴]-KF	26	(4S)-MeHex 14	Acido perfluoroheptanoico
	[6-OHep ¹⁴]-KF	27	(4S)-MeHex 14	Acido 6-oxoheptanoico
	[6,6-dFHep ¹⁴]-KF	28	(4S)-MeHex 14	Acido 6,6-difluoro heptanoico

TABLA III (continuación)

[4-GuBut ¹⁴]-KF	29	4	(4S)-MeHex 14	Acido ([amino(imino)metil] amino)butanoico
[Lys ⁸ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	30	3	Fmoc-Om(Boc)-OH 8	Fmoc-Lys(Boc)-OH
[noVal ¹¹ , noThr ¹² , noD-Val ¹³]-KF	31	3	Fmoc-Val-OH 11	ninguno
		4	Fmoc-Thr(tBu)-12	ninguno
		4	Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[noVal ¹¹ , noThr ¹² , noD-Val ¹³ , Mst ¹⁴]-KF	32	4	Fmoc-Val-OH 11	ninguno
		4	Fmoc-Thr(tBu)-12	ninguno
		4	Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
		4	(4S)-MeHex 14	Acido mirístico (tetradecanoico)
[Gly ¹³]-KF	33	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-Gly-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Ala ¹³]-KF	34	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Ala-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Leu ¹³]-KF	35	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Leu-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Phe ¹³]-KF	36	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Phe-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Pro ¹³]-KF	37	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Pro-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Val ¹³]-KF	38	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-Val-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Glu ¹³]-KF	39	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Glu-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Gln ¹³]-KF	40	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Gln-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Thr ¹³]-KF	41	4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Thr-OH

ES 2 305 843 T3

TABLA III (continuación)

			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Gly ¹¹]-KF	42	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Gly-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Phe ¹¹]-KF	43	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Phe-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Ala ¹¹]-KF	44	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Ala-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Leu ¹¹]-KF	45	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Leu-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Val ¹¹]-KF	46	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-D-Val-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Pro ¹¹]-KF	47	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Pro-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Gln ¹¹]-KF	48	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Gln-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Orn ¹¹]-KF	49	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Orn-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Thr ¹¹]-KF	50	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Thr-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Glu ¹¹]-KF	51	4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-Glu-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Ala ¹² , noD-Val ¹³]-KF	52	4	Fmoc-Thr-OH 12	Fmoc-Ala-OH
			Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
[Gly ¹² , noD-Val ¹³]-KF	53	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
			Fmoc-Thr-OH 12	Fmoc-Gly-OH
[Leu ¹² , noD-Val ¹³]-KF	54	4	Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[Pro ¹² , noD-Val ¹³]-KF	55	4	Fmoc-Thr-OH 12	Fmoc-Pro-OH
			Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
[Glu ¹² , noD-Val ¹³]-KF	56	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex

TABLA III (continuación)

			Fmoc-Thr-OH 12	Fmoc-Glu-OH
[Om ¹² , noD-Val ¹³]-KF	57	4	Fmoc-Thr-OH 12	Fmoc-Om-OH
			Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
[Gln ¹² , noD-Val ¹³]-KF	58	4	Fmoc-L-Thr-OH 12	Fmoc-Gln-OH
			Fmoc-D-Val-OH 13	ninguno
[Pro ⁹ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	59	4	Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-Pro-OH
[D-Pip ⁹ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	60	4	Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-D-Pip-OH
[D-Tic ⁹ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	61	4	Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-D-Tic-OH
[(5R)-Ph-Pro ⁹ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	62	4	Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-(5R)-Ph-Pro-OH
[L-Val-d ₈ ¹¹]-KF	100	4	Fmoc-L-Val-OH 11	Fmoc-L-Val-d ₈ -OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[AM ¹⁴]-KF	101	4	(4S)-MeHex 14	AM
[AO ¹⁴]-KF	102	4	(4S)-MeHex 14	AO
[C(=N(CH ₃) ₂) ¹⁴]-KF	103	4	(4S)-MeHex 14	C(=N(CH ₃) ₂)
[D-Ile ⁷]-KF	104	2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Ile-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Val ⁷]-KF	105	2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Val-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Om ⁸ , L-Pro ⁹]-KF	106	3	Fmoc-L-Om-OH 8	Fmoc-D-Om-OH
			Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-L-Pro-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
[D-Cys ⁷ , L-Cys ¹⁴]-KF	107	2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Cys(Trt)-OH

TABLA III (continuación)

		4	Fmoc-L-Val-OH 11	Fmoc-L-Cys(Trt)-OH
			(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-Cys(Trt)-OH
		3	Fmoc-D-Val-OH 10	Fmoc-D-Cys(Trt)-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		2	Fmoc-D-alo-Ile-OH 7	Fmoc-D-homoCys(Trt)-OH
		3	Fmoc-D-Val-OH 10	Fmoc-D-homoCys(Trt)-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		2	Alloc-L-Val-OH 1	Alloc-D-Val-OH
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Gly-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Ala-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Leu-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Phe-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Glu-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Om-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Pro-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-D-Om-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		4	Fmoc-Thr(tBu)-OH 12	Fmoc-Gln-OH
		4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex

Ejemplo 3

5-MeHex-D-Val-Thr-Val-D-Val-D-Pro-Ora-D-alo-Ile-ciclo[D-alo-Thr-D-alo-Ile-D-Val-hCh-(Z)-Dhb-Val] (Compuesto 63)

Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 1, excepto que en el paso 4 se cambió (4S)-MeHex por 5-MeHex y el paso 5 se llevó a cabo según el siguiente procedimiento experimental:

Se eliminó el grupo Alloc de 5-MeHex-D-Val-Thr(^tBu)-Val-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-alo-Ile-D-alo-Thr(Val-Alloc)-D-alo-Ile-D-Val-O-2-Clorotritil-Ps (250 mg, carga inicial = 0,5 mmol/g de resina) como anteriormente con Pd(PPh₃)₄ en presencia de PhSiH₃ en una atmósfera de Ar. Se añadieron de forma secuencial Fmoc-Thr-OH (grupo hidroxilo libre) (213,2 mg; 0,63 mmol; 5 equivalentes) y Fmoc-hCha-OH (254,0 mg; 0,63 mmol; 5 equivalentes) a la peptidil-resina anterior usando DIPCDI (96,8 mg; 0,63 mmol; 5 equivalentes) y HOBt (85 mg; 0,63 mmol; 5 equivalentes) en DMF. Después de lavados extensivos con DMF (5 x 30 segundos), la peptidil-resina se trató con EDC·HCl (479 mg; 2,5 mmol; 20 equivalentes), CuCl (184 mg; 1,5 mmol; 12 equivalentes) en CH₂Cl₂-DMF (1:9) durante 6 días. Tras lavados extensivos con DMF, CH₂Cl₂ y DMF, se siguieron los protocolos experimentales descritos en el ejemplo 1 para obtener el análogo de KF.

Ejemplo 4

Se sintetizaron los análogos descritos en la tabla IV siguiendo los procedimientos experimentales descritos en el ejemplo 1, excepto que en el paso 4 se cambió (4S)-MeHex por 5-MeHex y el paso 5 se llevó a cabo como se ha descrito en el ejemplo 3, pero incorporando Fmoc-Phe-OH en lugar de Fmoc-hCha-OH, y en el paso indicado en la columna (Paso) el(los) residuo(s) (A) se cambiaron por otro(s) (B) o se eliminaron (ninguno). En los análogos 64-66, no se empleó la reacción de deshidratación, por los análogos están hidrogenados.

TABLA IV

Análogo	Compuesto #	Paso	Residuo cambiado (A)	Residuo incorporado (B)
[D, L-Ser ²]-KF	64	5	Fmoc-Thr-OH 2	Fmoc-Ser-OH
[Gly ²]-KF	65	5	Fmoc-Thr-OH 2	Fmoc-Gly-OH
[Aib ²]-KF	66	5	Fmoc-Thr-OH 2	Fmoc-Aib-OH
[Dha ²]-KF	67	5	Fmoc-Thr-OH 2	Fmoc-Ser-OH
[Trp ³]-KF	68	5	Fmoc-Phe-OH 3	Fmoc-Trp-OH
[D-Val ¹ , D-Phe ³ , Val ⁴ , <u>alo</u> -Ile ⁵ , <u>alo</u> -Thr ⁶ , <u>alo</u> -Ile ⁷ , D-Orn ⁸ , Pro ⁹ , Val ¹⁰ , D-Val ¹¹ , D-Thr ¹² , Val ¹³]-KF	69	2	Alloc-Val-OH 1	Alloc-D-Val-OH
		5	Fmoc-Phe-OH 3	Fmoc-D-Phe-OH
		1	Fmoc-D-Val-OH 4	Fmoc-Val-OH
		2	Fmoc-D- <u>alo</u> -Ile-OH 5	Fmoc- <u>alo</u> -Ile-OH
		2	Fmoc-D- <u>alo</u> -Thr-OH 6	Fmoc- <u>alo</u> -Thr-OH
		2	Fmoc-D- <u>alo</u> -Ile-OH 7	Fmoc- <u>alo</u> -Ile-OH
		3	Fmoc-Orn(Boc)-OH 8	Fmoc-D-Orn(Boc)-OH
		3	Fmoc-D-Pro-OH 9	Fmoc-Pro-OH
		3	Fmoc-D-Val-OH 10	Fmoc-Val-OH
		4	Fmoc-Val-OH 11	Fmoc-D-Val-OH
		4	Fmoc-Thr(^t Bu)-OH 12	Fmoc-D-Thr(^t Bu)-OH
		4	Fmoc-D-Val-OH 13	Fmoc-Val-OH

Ejemplo 5

Se sintetizaron los análogos descritos en la tabla V siguiendo los procedimientos experimentales descritos en el ejemplo 1, excepto que el paso 5 se llevó a cabo como se describe en el ejemplo 3, y en el paso indicado en la columna (Paso) el(los) residuo(s) (A) se cambiaron por otro(s) (B). Además, antes de la deshidratación en fase sólida, se eliminó el grupo Fmoc como se describe en los Procedimientos Generales, y después el grupo amino se protegió en forma de Alloc mediante reacción con Alloc-OSu (5 equivalentes) en presencia de DIPEA (5 equivalentes) usando DMF como solvente (2 horas).

TABLA V

Análogo	Compuesto #	Paso	Residuo cambiado (A)	Residuo incorporado (B)
[Phe (3,4-Cl ₂) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	70	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (3,4-Cl ₂)-OH
[Phe (F ₅) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	71	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (F ₅)-OH
[Phe (4-I) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	72	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (4-I)-OH
[Phe (4-NO ₂) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	73	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (4-NO ₂)-OH
[Phe (4-F) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	74	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (4-F)-OH
[Tyr (Me) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	75	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Tyr (Me)-OH
[Thi ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	76	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Thi-OH
[Tic ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	77	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Tic-OH
[Tyr ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	78	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Tyr (tBu)-OH
[Oic ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	79	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Oic-OH
[NMePhe ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	80	5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-NMe-Phe-OH
[Phe (2-Cl) ³]-KF	81	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (2-Cl)-OH
[Phe (3-Cl) ³]-KF	82	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (3-Cl)-OH
[Phe (4-Cl) ³]-KF	83	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (4-Cl)-OH
[Phe (3,4-F ₂) ³]-KF	84	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (3,4-F ₂)-OH
[NaI ³]-KF	85	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-NaI-OH
[Bip ³]-KF	86	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Bip-OH
[Phg ³]-KF	87	4	(4S)-MeHex 14	5-MeHex
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phg-OH
[Phe (3,4-Cl ₂) ³ , pCF ₃ Cinn ¹⁴]-KF	88	4	(4S)-MeHex 14	p-CF ₃ Cinn-OH
		5	Fmoc-hCh-OH 3	Fmoc-Phe (3,4-Cl ₂)-OH

ES 2 305 843 T3

Ejemplo 6

[N(Me)₂, N'(Me)₂-Arg⁸]-Kahalalido F (Compuesto 89)

- 5 Se añadieron DIPEA (1,73 μ L; 10,17 μ mol) y HATU (3,86 mg; 10,15 μ mol) a kahalalido F (10,0 mg; 6,76 μ mol) disuelto en DMF (5 ml). La reacción se siguió por HPLC y después de 4 horas, se eliminó el DMF a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₃CN-H₂O-AcOH (4,5:4,5:1, 20 ml), se liofilizó, y se purificó por HPLC semipreparativa para dar el análogo del título (4,5 mg, 40%).

10 Ejemplo 7

[N(Me,Ph), N'(Me)₂-Arg⁸]-Kahalalido F (Compuesto 90)

- 15 Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 6, pero se usó HAPyU (4,87 mg; 10,15 μ mol) en lugar de HATU: 1,63 mg, 12%.

Ejemplo 8

- 20 *[N(CH₂)₄, N'(Me)₂-Arg⁸]-Kahalalido F (Compuesto 91)*

Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 6, pero se usó M₂A (4,12 mg; 10,14 μ mol) en lugar de HATU: 5,2 mg, 46%.

25 Ejemplo 9

[N(CH₂)₄, N'(CH₂)₄-Arg⁸]-Kahalalido F (Compuesto 92a) y [N⁶(CHN(CH₂)₄, N'(CH₂)₄-Orn⁸]-Kahalalido F (Compuesto 92b)

- 30 Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 6, pero se usó BTFFH (que contenía una impureza de aproximadamente el 50% de 1,1'-(fluorometilen)dipirrolidina) (3,16 mg; 10,16 μ mol) en lugar de HATU. Se obtuvieron dos productos, 92a y 92b, y no fue posible separarlos (4,0 mg de la mezcla en una proporción 1:1, 35,6%).

- 35 HPLC (condiciones A, columna A), t_R: 20,8 min (92b) 45% y t_R: 20,9 min (43a) 46%. EM (MALDI-TOF, m/z): (92a) calculada 1627,05; determinada 1630,8 [M+H]⁺; 1652,6 [M+Na]⁺. (43b) calculada 1629,06; determinada 1632,7 [M+H]⁺; 1670,6 [M+K]⁺.

40 Ejemplo 10

[N⁶-(Me)₃-Lys⁸, (4S)-MeHex¹⁴]-KF (compuesto 93)

- 45 Se añadieron DIPEA (10 μ L; 58,8 μ mol) y MeI (6 μ L; 0,100 mmol) a [Lys⁸, (4S)-MeHex¹⁴]-kahalalido F (compuesto 30) (5,0 mg; 3,35 μ mol) disuelto en DMF/DCM (1:1, 5 ml). La reacción se siguió por HPLC y tras 12 horas, los solventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₃CN-H₂O-AcOH (4,5:4,5:1, 20 ml), se liofilizó, y se purificó mediante HPLC semipreparativa para dar el análogo del título (2,2 mg, 44%).

50 Ejemplo 11

[Thr(OTfa)¹², (4S)-MeHex¹⁴]-KF (compuesto 94)

- 55 Se disolvió [(4S)-MeHex¹⁴]-kahalalido F (compuesto 1; 10,0 mg; 6,7 μ mol) en TFA-DCM (1:1, 20 mL) y se dejó agitar durante 3 días a temperatura ambiente. Después, se eliminó el solvente a presión reducida y el residuo se disolvió en H₂O-CH₃CN (1:9) y se purificó inmediatamente minimizando el tiempo en que la muestra estuvo disuelta en H₂O. Se recogieron las fracciones correspondientes al análogo del título en una botella de fondo redondeado sumergida en N₂ líquido y se liofilizaron (2,5 mg; 25%).

60 Ejemplo 12

[Orn(N⁶Tfa)⁸, Thr(OTfa)¹², 4(S)-MeHex¹⁴]-Kahalalido F (compuesto 95)

- 65 Se disolvió [(4S)-MeHex¹⁴]-kahalalido F (compuesto 1; 10 mg; 6,7 μ mol) en DCM (8 mL); se añadieron TFAA (18,9 μ L; 134 μ mol) y DIPEA (22,8 μ L; 134 μ mol) y se dejó reaccionar durante 12 horas. Después, se eliminó el solvente a presión reducida y se redisolvió en H₂O-CH₃CN (1:1) y se purificó inmediatamente (2,0 mg; 20%).

Ejemplo 13

[Orn(N⁶Tfa)⁸, 4(S)-MeHex¹⁴]-Kahalalido F (compuesto 96)

- 5 Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 12, pero antes de la purificación el análogo se disolvió en H₂O-CH₃CN (1:1), se dejó en solución durante 2 horas, y se purificó (4,3 mg, 43%).

Ejemplo 14

10 *[Thr(OTfa)¹², Lit(OTfa)¹⁴]-Kahalalido F (compuesto 97)*

- 15 Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 1, excepto que en el paso 4 se cambió (4S)-MeHex por Lit-OH y en el paso 7, el péptido cíclico se disolvió en TFA-DCM (1:1, 20 ml) y se dejó agitar durante 3 días a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el solvente se eliminó a presión reducida a partir de una alícuota (10%) y el residuo sólido se disolvió en H₂O-CH₃CN (1:9) y se purificó inmediatamente minimizando el tiempo en que la muestra estuvo disuelta en H₂O. Se recogieron las fracciones correspondientes al análogo del título en una botella de fondo redondeado sumergida en N₂ líquido y se liofilizaron (5,6 mg; rendimiento del 6% de la resina de partida).

Ejemplo 15

25 *[no5-MeHex¹⁴-N-(Hep)₂-D-Val¹³]-Kahalalido F (Compuesto 98)*

- 30 Los procedimientos experimentales como se describen en el ejemplo 1, excepto que en el paso 4, se añadió heptanaldehído (60,65 μ L; 0,75 mmol; 5 equivalentes) disuelto en DMF-AcOH (99:1; 2 mL) a H-D-Val-Thr('Bu)-Val-D-Val-D-Pro-Orn(Boc)-D-*alo*-Ile-D-*alo*-Thr(Val-Alloc)-D-*alo*-Ile-D-Val-O-2-Clorotritil-PS (300 mg; carga inicial =0.5 mmol/g de resina) y después de 5 minutos, se añadió NaBH₃CN (28,28 mg; 0,45 mmol; 3 equivalentes) disuelto en DMF-AcOH (99:1; 1 mL), y la mezcla se dejó reaccionar durante 2 horas. Ese tratamiento se repitió dos veces más siguiendo la reacción por HPLC.

Ejemplo 16

35 *[Orn(Biot)⁸]-Kahalalido F (compuesto 99)*

- 40 Se disolvieron kahalalido F (150,0 mg; 94,3 μ mol), d-biotina (37,0 mg; 151,5 μ mol) y HATU (114,0 mg; 299,8 μ mol) en DCM anhídrido (6,0 ml) en una atmósfera de Ar y se añadió NMM (58 μ l; 524,0 μ mol). La mezcla se dejó agitar durante 20 horas. Después, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó. Las fracciones correspondientes al análogo del título se liofilizaron (74,0 mg; 43%).

Caracterización de los análogos de Kahalalido F

- 45 La caracterización se muestra en las tablas VI y VII. EM en la Tabla VI corresponde a MALDI-TOF y la masa exacta se calculó mediante Chemwind 6.0, y EM en la tabla VII corresponde a APCI en modo positivo.

TABLA VI

Análogo	Compues- to #	Cromatografía		t _R (min)	Masa exacta	Determinada
		Cond.	Colum			
[(4S)-MeHex ¹⁴]- KF	1	N	C	10.22	1,476.93	1,500.1/1,516.0
[D-Thr ⁸]-KF	2	F	C	7.75	1,476.90	1,477.5/1,499.5/1, 515.4

ES 2 305 843 T3

TABLA VI (continuación)

[D-Ser ⁶]-KF	3	F	C	7.26	1,462.92	1,463.4/1,485.4/1, 501.4
[Glu ⁶]-KF	4	A	A	19.30	1,491.90	1,514.4/1,530.4
[Lys ⁶]-KF	5	A	A	18.00	1,490.95	1,491.8/1,513.7/1, 529.6
[Val ¹²]-KF	6	I	C	12.48	1,474.95	1,496.8/1,513.8
[D-Thr ¹²]-KF	7	B	C	10.21	1,476.93	1,476.6/1,498.6/1, 514.5
[D-Cha ¹³]-KF	8	I	C	10.28	1,530.98	1,532.0/1,553.0/1, 569.0
[hCh ¹¹]-KF	9	J	C	11.79	1,544.99	1,544.6/1,566.3/1, 582.3
[hCh ¹¹ , D-Cha ¹³]- KF	10	K	C	9.77	1,599.04	1,599.2/1,621.3/1, 637.3
[D-Cha ⁴ , D-Cha ⁹ , D-Cha ⁷]-KF	11	M	E	6.44	1,611.04	1,612.1/1,633.1/1, 649.1
[D-Val ⁸ , D-Val ⁷]- KF	12	B	A	8.56	1,448.90	1,448.5/1,470.5/1, 486.4
[Icos ¹⁴]-KF	13	A	B	23.40	1,659.14	1,662.8/1,683.7/1, 699.7
[(c/t)-4-Me- cHexa ¹⁴]-KF	14	A	A	18.80	1,488.93	1,490.9/1,513.9/1, 528.9
[Und ¹⁴]-KF	15	A	A	23.60	1,532.99	1,535.5/1,556.5/1, 572.3
[(4R)-MeHex ¹⁴]- KF	16	J	C	7.30	1,476.93	1,477.8/1,499.8/1, 515.7
[(4RS)-MeHex ¹⁴]- KF	17	J	C	7.29	1,476.93	1,478.5/1,500.5
[Oct ¹⁴]-KF	18	A	A	12.11	1,490.95	1,491.4/1,512.4/1, 528.3
[p-MeBza ¹⁴]-KF	19	A	A	16.70	1,482.88	1,484.6/1,506.6/1, 522.6
[Bza ¹⁴]-KF	20	A	A	17.10	1,468.87	1,470.5/1,492.5/1, 508.5
[p-CF ₃ Bza ¹⁴]-KF	21	A	A	19.90	1,536.86	1,538.1/1,560.0/1, 576.0

ES 2 305 843 T3

TABLA VI (continuación)

[3,5-dFPhAc ¹⁴]-KF	22	A	A	17.30	1,518.87	1,520.6/1,542.6/1, 558.6
[Pipe ¹⁴]-KF	23	A	A	17.20	1,512.86	1,514.2/1,537.2/1, 552.1
[p-CF ₃ Cinn ¹⁴]-KF	24	AE	A	8.17	1,562.87	1,564.3/1,586.2/1, 602.2
[p-CF ₃ PhAc ¹⁴]-KF	25	A	A	16.70	1,550.87	1,551.4/1,574.4/1, 590.4
[Pfm ¹⁴]-KF	26	A	A	20.00	1,710.81	1,712.3/1,734.3/1, 750.3
[6-OHep ¹⁴]-KF	27	A	A	13.80	1,490.91	1,492.6/1,514.6/1, 531.6
[6,6-dFHep ¹⁴]-KF	28	N	A	9.52	1,512.91	1,514.5/1,536.4/1, 552.4
[4-GuBut ¹⁴]-KF	29	A	A	12.70	1,491.90	1,493.3/1,516.3/1, 532.3
[Lys ⁸ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	30	Q	C	9.04	1,490.95	1,492.5/1,513.6/1, 529.5
[noVal ¹¹ , noThr ¹² , noD-Val ¹³]-KF	31	A	A	13.70	1,177.75	1,180.9/1,202.9/1, 218.8
[noVal ¹¹ , noThr ¹² , noD-Val ¹³ , Mst ¹⁴]- KF	32	A	A	20.40	1,275.86	1,279.0/1,301.0/1, 317.0
[Gly ¹³]-KF	33	T	E	12.70	1,434.89	1,436.5/1,458.0/71 8.9
[D-Ala ¹³]-KF	34	T	E	13.50	1,448.90	1,450.5/1,472.0/72 5.7
[D-Leu ¹³]-KF	35	T	E	15.70	1,490.95	1,492.8/1,514.9/74 6.8
[D-Phe ¹³]-KF	36	T	E	15.70	1,524.93	1,526.5/1,548.9/76 3.9
[D-Pro ¹³]-KF	37	T	E	14.60	1,474.92	1,476.6/1,498.1/73 9.0
[Val ¹³]-KF	38	T	E	14.70	1,476.93	1,478.5/1,500.9/73 9.9
[D-Glu ¹³]-KF	39	T	E	12.90	1,506.91	1,508.8/754.9
[D-Gln ¹³]-KF	40	T	E	12.10	1,505.92	1,506.6/1,528.6

ES 2 305 843 T3

TABLA VI (continuación)

[D-Thr ¹³]-KF	41	AD	E	18.50	1,478.91	1,480.6/1,502.8/74 1.0
[Gly ¹¹]-KF	42	T	E	12.70	1,434.89	1,436.4/1,458.9
[Phe ¹¹]-KF	43	W	E	39.70	1,524.93	1,526.6/1,547.6
[Ala ¹¹]-KF	44	T	E	13.50	1,448.90	1,449.6/1,471.6
[Leu ¹¹]-KF	45	U	E	25.70	1,490.95	1,491.7/1,513.6
[D-Val ¹¹]-KF	46	V	E	26.50	1,476.93	1,477.6/1,499.6
[Pro ¹¹]-KF	47	X	E	22.20	1,474.92	1,475.6/1,497.6
[Gln ¹¹]-KF	48	AC	E	26.50	1,505.92	1,507.0/1,528.9/75 4.4
[Om ¹¹]-KF	49	Y	E	35.70	1,491.94	1,493.4/1,515.1/74 7.5
[Thr ¹¹]-KF	50	AB	E	46.20	1,478.91	1,480.4/1,501.7/74 0.9
[Glu ¹¹]-KF	51	Z	E	37.30	1,506.91	1,508.5/754.9
[Ala ¹² , noD-Val ¹³]- KF	52	W	E	37.00	1,347.85	1,348.6/1,370.6
[Gly ¹² , noD-Val ¹³]- KF	53	W	E	36.60	1,333.84	1,335.4/1,357.1
[Leu ¹² , noD-Val ¹³]- KF	54	W	E	40.80	1,389.90	1,391.5/1,413.2
[Pro ¹² , noD-Val ¹³]- KF	55	W	E	39.50	1,373.87	1,375.4/1,397.1
[Glu ¹² , noD-Val ¹³]- KF	56	W	E	36.10	1,405.86	1,406.6/1,428.6
[Om ¹² , noD-Val ¹³]- KF	57	W	E	31.30	1,390.90	1,392.8/1,414.1/69 7.1
[Gln ¹² , noD-Val ¹³]- KF	58	W	E	35.20	1,404.87	1,406.0/1,428.0
[Pro ⁹ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	59	R	C	7.68	1,476.83	1,477.3/1,499.3/1, 515.2
[D-Pip ⁹ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	60	R	C	7.45	1,490.95	1,492.2/1,514.2/1, 530.2
[D-Tic ⁹ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	61	R	C	8.17	1,538.95	1,540.1/1,562.1
[(5R)-Ph-Pro ⁹ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	62	R	C	8.15	1,552.96	1,554.2/1,576.2

ES 2 305 843 T3

TABLA VI (continuación)

[hCh ³]-KF	63	G	C	13.20	1,496.99	1,562.0/1,584.0/1, 600.0
[D,L-Ser ²]-KF	64	B	C	11.15	1,480.93	1,481.1/1,503.1
[Gly ²]-KF	65	C	E	4.27	1,450.92	1,450.5/1,472.5/1, 488.4
[Aib ²]-KF	66	D	E	5.92	1,478.95	1,478.2/1,500.2/1, 516.2
[Dha ²]-KF	67	E	E	4.43	1,462.92	1,463.3/1,485.3/1, 503.2
[Trp ³]-KF	68	B	C	10.21	1,515.94	1,516.8/1,538.8/1, 554.7
[D-Val ¹ , D-Phe ³ , Val ⁴ , allo-Ile ⁵ , allo- Thr ⁶ , allo-Ile ⁷ , D- Orn ⁸ , Pro ⁹ , Val ¹⁰ , D-Val ¹¹ , D-Thr ¹² , Val ¹³] KF	69	F	C	7.30	1,476.93	1,499.3/1,515.3
[Phe(3,4-Cl ₂) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	70	R	C	8.52	1,544.85	1,545.7/1,567.6/1, 583.6
[Phe(F ₅) ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	71	R	C	8.46	1,566.88	1,567.6/1,589.6/1, 605.6
[Phe(4-I) ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	72	R	C	8.32	1,602.86	1,603.6/1,625.6/1, 641.6
[Phe(4-NO ₂) ³ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	73	R	C	7.48	1,521.92	1,528.8/1,545.8
[Phe(4-F) ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	74	R	C	7.53	1,494.92	1,495.8/1,517.9/1, 533.9
[Tyr(Me) ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	75	R	C	7.36	1,506.94	1,508.4/1,530.4/1, 546.4
[Thi ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	76	R	C	7.40	1,482.89	1,482.9/1,504.9/1, 520.4
[Tic ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	77	R	C	7.85	1,488.93	1,489.4/1,511.4/1, 527.4
[Tyr ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	78	R	C	6.44	1,492.93	1,493.7/1,515.7/1, 531.7
[Oic ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	79	R	C	7.99	1,480.96	1,481.4/1,503.4/1, 519.4

ES 2 305 843 T3

TABLA VI (continuación)

[NMePhe ³ , (4S)- MeHex ¹⁴]-KF	80	R	C	8.29	1,490.95	1,491.6/1,513.5
[Phe(2-Cl) ³]-KF	81	R	C	7.95	1,510.89	1,512.3/1,534.3/1, 550.2
[Phe(3-Cl) ³]-KF	82	R	C	7.94	1,510.89	1,512.1/1,534.0/1, 550.0
[Phe(4-Cl) ³]-KF	83	S	C	6.75	1,510.89	1,512.3/1,534.3/1, 550.3
[Phe(3,4-F ₂) ³]-KF	84	R	C	7.70	1,512.91	1,514.3/1,536.3/1, 552.3
[Nal ³]-KF	85	R	C	8.07	1,526.95	1,528.3/1,550.2/1, 566.2
[Bip ³]-KF	86	R	C	8.70	1,552.96	1554.3/1576.3/159 2.3
[Phg ³]-KF	87	R	C	7.23	1,462.92	1,464.2/1,486.2/1, 502.1
[Phe(3,4-Cl ₂) ³ , p- CF ₃ Cinn ¹⁴]-KF	88	R	C	9.00	1,630.79	1632.4
[N(Me) ₂ N'(Me) ₂ - Arg ⁸]-KF	89	A	A	19.60	1,575.02	1,577.3/1,599.3/1, 615.3
[N(Me,Ph),N'(Me) -Arg ⁸]-KF	90	A	A	21.10	1,637.03	1,639.4/1,661.3/1, 676.3
[N(CH ₂) ₄ ,N'(Me) ₂ - Arg ⁸]-KF	91	A	A	21.00	1,601.03	1,602.7/1,623.6/1, 640.6
[N(CH ₂) ₄ ,N'(CH ₂) ₄ -Arg ⁸]-KF	92	A	A	20.80	1,629.06	1,630.8/1,632.7/1, 652.6/1,670.6
[N ⁰ (CHN(CH ₂) ₄ ,N' (CH ₂) ₄)- Om ⁸]-KF				20.90	1,627.05	
[N ⁶ (Me) ₃ -Lys ⁸ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	93	R	C	7.69	1,534.00	1,534.36
[Thr(OTFA) ¹² , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	94	AF	C	6.18	1,572.91	1,498.7/1,514.7/1, 594.6/1,612.5
[Om(N ⁶ TFA) ⁸ , Thr(OTFA) ¹² , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	95	L	C	13.88	1,668.90	1,670.0/1,677.0/1, 693.0/1,574.0/1,59 6.0

TABLA VI (continuación)

[Om(N ⁶ TFA) ⁸ , (4S)-MeHex ¹⁴]-KF	96	L	C	11.42	1,572.91	1,574.0/1,596.0/1, 612.0
[Thr(OTFA) ¹² , Lit(OTFA) ¹⁴]-KF	97	P	C	14.57	1,915.09	1,916.5/1,938.6/1, 820.3/1,842.4/1,72 4.6/1,746.5/1,762. 5
[no 5-MeHex ¹⁴ , N(Hep) ₂ -Val ¹³]-KF	98	A	A	16.97	1,406.85	1,407.8/1,429.8/1, 446.8
[Om(Biot) ⁶]- Kahalalide F	99	T	E	16.80	1,703.01	1,704.6/1,727.0
[L-Val-d ₈ ¹¹]-KF	100	A	C	10.68	1,484.98	1,508.3/1,524.2
[AM ¹⁴]-KF	101	R	C	8.91	1,819.20	1,820.2/1,841.9/1, 857.9
[AO ¹⁴]-KF	102	R	C	11.07	1,803.19	1,803.9/1,825.8/1, 841.8
[C(=N(CH ₃) ₂) ¹⁴]- KF	103	R	C	4.23	1,462.93	1,464.2/1,486.2/1, 503.2
[D-Ile ⁷]-KF	104	R	C	7.35	1,476.93	1,478.5/1,500.5/1, 517.5
[D-Val ⁷]-KF	105	R	C	7.14	1,462.90	1,464.2/1,486.1/1, 502.1
[D-Om ⁸ , L-Pro ⁹]- KF	106	R	C	7.80	1,476.90	1,477.7/1,499.7/1, 515.7
[D-Cys ⁷ , L-Cys ¹¹]- KF	107	R	C	6.53	1,470.80	1,471.9/1,493.9
[D-Cys ⁷ , D-Cys ¹⁰]- KF	108	R	C	6.48	1,470.80	1,471.9/1,493.9/1, 510.9
[D-homoCys ⁷ , D- homoCys ¹⁰]-KF	109	R	C	6.96	1,498.80	1,499.9/1,521.9/1, 538.9
[D-Val ¹]-KF	110	R	C	7.37	1,476.90	1,478.0

TABLA VII

Análogo	Ejemplo #	Masa exacta	Determinada
[Gly ¹²]-KF	111	1432,91	1434,1/1456,0
[Ala ¹²]-KF	112	1446,92	1447,4/1449,4
[Leu ¹²]-KF	113	1488,97	1490,2/1512,3/1529,2
[Phe ¹²]-KF	114	1522,95	1524,1/1546,2

ES 2 305 843 T3

[Glu ¹²]-KF	115	1504,93	1506,2/1528,3
[Orn ¹²]-KF	116	1489,96	1491,1/1513,2/1526,1
[Pro ¹²]-KF	117	1472,94	1474,3/1496,0
[D-Orn ¹³]-KF	118	1491,94	1493,4/1515,3
[Gln ¹²]-KF	119	1503,94	1505,2/1527,2

Ejemplo 17

Actividad biológica

La bioactividad de los compuestos descritos aquí se demuestra mediante los resultados en las tablas siguientes obtenidos según la metodología descrita como sigue:

La finalidad de este ensayo es detener el crecimiento de un cultivo de células tumorales "*in vitro*" por medio de una exhibición continua de las células a la muestra que se va a ensayar.

Líneas celulares

NOMBRE	ATCC N°	ESPECIE	TEJIDO	CARACTERÍSTICAS
A-549	CCL-185	humana	pulmón	carcinoma de pulmón "NSCL"
SK-MEL-28	HTB-72	humana	melanoma	melanoma maligno
HT-29	HTB-38	humana	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo	CCL-229	humana	colon	adenocarcinoma de colon
LoVo-Dox		humana	colon	adenocarcinoma de colon (MDR)
DU-145	HTB-81	humana	próstata	carcinoma de próstata, sin receptores de andrógenos
LNCaP	CRL-1740	humana	próstata	adenocarcinoma de próstata, con receptores de andrógenos
SK-BR-3	HTB-30	humana	mama	adenocarcinoma de mama, Her2/neu+ (efusión pleural)
IGROV-1		humana	ovario	adenocarcinoma de ovario
IGROV-ET		humana	ovario	adenocarcinoma de ovario caracterizado como células resistentes a ET-743
SK-OV-3	HTB-77	humana	ovario	adenocarcinoma de ovario (ascitis malignos)

HeLa	CCL-2	humana	cérvix	carcinoma epitelioides de cérvix
HeLa-APL	CCL-3	humana	cérvix	carcinoma epitelioides de cérvix, caracterizado como células resistentes a aplidina
K-562	CCL-243	humana	médula ósea	leucemia mielógena crónica
PANC-1	CCL-1469	humana	páncreas	carcinoma epitelioides del páncreas
HMEC-1		humana	endotelio	

Se ha adaptado un ensayo de tipo colorimétrico, usando la reacción de sulforodamina B (SRB) para una medida cuantitativa del crecimiento y viabilidad celulares [siguiendo la técnica descrita por Philip Skehan, *et al.* (1990), New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer drug screening, *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: 1107-1112].

Esta forma del ensayo emplea microplacas de cultivo celular de 96 pocillos de 9 mm de diámetro (Faircloth, 1988; Mosmann, 1983). La mayoría de las líneas celulares se obtienen de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) derivadas de diferentes tipos de cánceres humanos.

Las células se mantienen en RPMI 1640 con SBF al 10%, suplementado con penicilina 0,1 g/l y sulfato de estreptomicina 0,1 g/l y después se incuban a 37°C, CO₂ al 5% y humedad del 98%. Para los experimentos, las células se recogieron de cultivos subconfluentes usando tripsina y se resuspendieron en medio fresco antes de sembrar.

Las células se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos, a 5×10^3 células por pocillo en alícuotas de medio de 195 μ L, y se deja que se adhieran a la superficie de la placa haciéndolas crecer en medio sin drogas durante 18 horas. Después, se añaden muestras en alícuotas de 5 μ L que varían de 10 a 10^{-8} μ g/mL, disueltas en DMSO:EtOH:PBS (0,5:0,5:99). Tras 48 horas de exposición, se mide el efecto antitumoral mediante la metodología SRB: las células se fijan añadiendo 50 μ L de ácido tricloroacético (TCA) frío al 50% (peso/volumen) e incubando durante 60 minutos a 4°C. Las placas se lavan con agua desionizada y se secan. Se añaden cien μ L de solución SRB (al 0,4% peso/volumen en ácido acético al 1%) a cada pocillo de microtitulación y se incuba durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se elimina la SRB no unida lavando con ácido acético al 1%. Las placas se secan al aire y el colorante unido se solubiliza con tampón Tris. Se leen las densidades ópticas en un lector de placas espectrofotométrico automatizado a una única longitud de onda de 490 nm.

Se calculan los valores para la media $\pm$ DE de datos a partir de pocillos por triplicado. Se pueden calcular algunos parámetros para respuesta celular: GI = inhibición de crecimiento, TGI = inhibición total de crecimiento (efecto citostático) y LC = muerte celular (efecto citotóxico).

Las tablas VIII y IX ilustran los datos sobre la actividad biológica de los compuestos descritos aquí.

ES 2 305 843 T3

TABLA VIII

Datos de actividad (Molar)

		DU-145	LN-caP	SKOV-3	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28	H-MEC-1
1	GI50	3,27E-07	9,00E-07	-	1,58E-07	1,35E-07	4,34E-08	3,15E-07	-
	TGI	8,80E-07	2,14E-06	-	3,19E-07	2,89E-07	9,27E-08	4,10E-07	-
	LC50	2,54E-06	5,08E-06	-	6,41E-07	6,19E-07	4,69E-07	2,10E-06	-
2	GI50	5,29E-06	2,13E-06	-	1,99E-06	1,60E-06	4,47E-06	6,77E-06	-
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	-	5,33E-06	3,80E-06	6,77E-06	6,77E-06	-
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	-	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	-
3	GI50	8,33E-07	3,72E-07	-	4,55E-07	2,64E-07	4,06E-07	1,57E-06	-
	TGI	1,69E-06	1,12E-06	-	1,27E-06	6,38E-07	6,23E-07	2,66E-06	-
	LC50	3,44E-06	2,94E-06	-	3,16E-06	2,11E-06	2,45E-06	4,53E-06	-
4	GI50	1,03E-06	3,71E-07	1,95E-07	4,90E-07	8,17E-07	-	2,95E-06	-
	TGI	2,00E-06	1,19E-06	5,85E-07	1,29E-06	1,69E-06	-	6,70E-06	-
	LC50	3,88E-06	3,62E-06	2,26E-06	3,31E-06	3,52E-06	-	6,70E-06	-
5	GI50	1,81E-08	1,42E-08	1,96E-07	1,83E-07	2,40E-07	1,69E-07	8,11E-07	1,56E-08
	TGI	3,20E-08	2,61E-08	4,08E-07	3,71E-07	4,88E-07	3,06E-07	1,87E-06	2,63E-08
	LC50	5,69E-08	4,79E-08	1,49E-06	1,23E-06	2,83E-06	5,54E-07	4,30E-06	4,46E-08
6	GI50	1,65E-07	3,13E-07	-	1,50E-07	1,54E-07	1,02E-07	1,75E-07	-
	TGI	2,94E-07	1,00E-06	-	2,99E-07	2,91E-07	2,22E-07	2,94E-07	-
	LC50	5,23E-07	2,78E-06	-	5,98E-07	5,49E-07	4,82E-07	4,92E-07	-
7	GI50	6,77E-06	6,04E-06	-	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	-
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	-	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	-
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	-	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	-
8	GI50	1,33E-06	2,79E-06	-	1,04E-06	6,52E-07	4,84E-07	1,45E-06	-
	TGI	2,38E-06	6,53E-06	-	2,11E-06	1,44E-06	1,25E-06	2,42E-06	-
	LC50	4,26E-06	6,53E-06	-	4,29E-06	3,16E-06	3,17E-06	4,02E-06	-
9	GI50	4,55E-07	9,25E-07	-	2,37E-07	2,78E-07	1,49E-07	3,21E-07	-
	TGI	1,24E-06	2,33E-06	-	7,76E-07	8,09E-07	3,66E-07	9,44E-07	-
	LC50	3,28E-06	5,85E-06	-	3,31E-06	2,94E-06	1,36E-06	2,62E-06	-
10	GI50	4,29E-06	4,89E-06	-	1,99E-06	2,23E-06	1,31E-06	3,10E-06	-
	TGI	6,25E-06	6,25E-06	-	3,84E-06	4,56E-06	2,32E-06	6,25E-06	-
	LC50	6,25E-06	6,25E-06	-	6,25E-06	6,25E-06	4,16E-06	6,25E-06	-
11	GI50	2,20E-07	6,45E-07	-	1,90E-07	1,33E-07	1,06E-07	4,55E-07	-
	TGI	8,56E-07	1,40E-06	-	5,67E-07	3,03E-07	2,52E-07	1,28E-06	-
	LC50	2,64E-06	3,01E-06	-	2,99E-06	1,29E-06	5,99E-07	3,03E-06	-
12	GI50	1,61E-06	2,80E-06	-	1,85E-06	1,79E-06	1,74E-06	1,68E-06	-
	TGI	2,82E-06	3,79E-06	-	3,01E-06	2,97E-06	3,06E-06	3,12E-06	-
	LC50	4,92E-06	5,14E-06	-	4,93E-06	4,93E-06	5,38E-06	5,78E-06	-
13	GI50	1,28E-06	1,21E-06	-	1,36E-06	1,66E-06	8,61E-07	1,25E-06	-
	TGI	2,28E-06	2,39E-06	-	2,52E-06	2,81E-06	1,86E-06	2,21E-06	-
	LC50	4,04E-06	4,73E-06	-	4,68E-06	4,79E-06	3,99E-06	3,93E-06	-

14	GI50	6,12E-07	1,34E-06	-	3,82E-07	8,48E-07	1,52E-07	8,86E-07	-
	TGI	1,48E-06	2,87E-06	-	1,22E-06	1,94E-06	3,17E-07	1,89E-06	-
	LC50	3,36E-06	6,11E-06	-	3,47E-06	4,47E-06	6,57E-07	4,01E-06	-

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
1	GI50	9,07E-07	1,62E-06	1,82E-06	9,54E-08	1,16E-07	6,36E-08	2,54E-07	5,56E-07
	TGI	2,05E-06	2,96E-06	3,66E-06	2,18E-07	2,42E-07	2,29E-07	7,38E-07	1,52E-06
	LC50	4,63E-06	5,40E-06	6,77E-06	4,98E-07	5,02E-07	1,43E-06	2,56E-06	3,81E-06
2	GI50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	3,06E-06	6,77E-06	6,77E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
3	GI50	1,36E-06	5,08E-06	3,08E-06	3,78E-07	1,89E-07	1,79E-07	1,35E-06	1,37E-06
	TGI	2,46E-06	6,83E-06	6,83E-06	1,22E-06	3,64E-07	3,37E-07	2,64E-06	2,28E-06
	LC50	4,47E-06	6,83E-06	6,83E-06	3,52E-06	7,58E-07	6,37E-07	5,21E-06	3,78E-06
4	GI50	1,77E-06	2,11E-06	1,82E-06	8,84E-07	3,48E-07	7,57E-07	-	-
	TGI	4,02E-06	5,10E-06	3,46E-06	2,00E-06	6,45E-07	1,77E-06	-	-
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	6,60E-06	4,55E-06	2,65E-06	4,15E-06	-	-
5	GI50	1,29E-07	7,71E-07	1,14E-06	1,58E-07	1,55E-07	1,62E-07	-	-
	TGI	2,75E-07	1,65E-06	2,37E-06	2,81E-07	2,71E-07	2,98E-07	-	-
	LC50	5,82E-07	3,55E-06	4,92E-06	4,98E-07	4,78E-07	5,52E-07	-	-
6	GI50	2,57E-07	6,61E-07	1,02E-06	1,48E-07	1,33E-07	1,59E-07	1,44E-07	3,79E-07
	TGI	8,54E-07	1,44E-06	1,96E-06	2,68E-07	2,48E-07	2,83E-07	2,63E-07	1,04E-06
	LC50	2,36E-06	3,07E-06	3,80E-06	4,85E-07	4,63E-07	5,03E-07	4,80E-07	3,11E-06
7	GI50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	5,14E-06	6,77E-06	6,77E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
8	GI50	1,97E-06	1,93E-06	6,53E-06	9,92E-07	1,01E-06	9,86E-07	1,40E-06	1,70E-06
	TGI	4,18E-06	4,92E-06	6,53E-06	1,99E-06	1,96E-06	2,09E-06	2,30E-06	2,87E-06
	LC50	6,53E-06	6,53E-06	6,53E-06	3,99E-06	3,82E-06	4,43E-06	3,80E-06	4,86E-06
9	GI50	1,84E-07	1,72E-06	2,25E-06	8,60E-08	9,57E-08	5,07E-08	3,56E-07	3,91E-07
	TGI	4,48E-07	3,39E-06	5,27E-06	1,92E-07	1,93E-07	1,30E-07	1,12E-06	1,20E-06
	LC50	1,64E-06	6,47E-06	6,47E-06	4,29E-07	3,90E-07	3,05E-07	2,92E-06	2,75E-06
10	GI50	3,56E-06	6,25E-06	-	1,06E-06	1,12E-06	5,37E-07	2,67E-06	3,67E-06
	TGI	6,25E-06	6,25E-06	-	1,96E-06	2,27E-06	1,30E-06	6,25E-06	6,25E-06
	LC50	6,25E-06	6,25E-06	-	3,58E-06	4,59E-06	2,94E-06	6,25E-06	6,25E-06
11	GI50	1,32E-07	1,58E-06	1,43E-06	9,74E-08	9,74E-08	8,19E-08	2,23E-07	2,11E-07
	TGI	2,60E-07	2,56E-06	2,74E-06	1,91E-07	1,99E-07	1,64E-07	8,93E-07	8,31E-07
	LC50	5,11E-07	4,14E-06	5,25E-06	3,77E-07	4,06E-07	3,26E-07	2,55E-06	2,32E-06
12	GI50	2,17E-06	3,19E-06	4,67E-06	1,29E-06	1,26E-06	9,52E-07	1,75E-06	3,02E-06
	TGI	6,68E-06	5,46E-06	6,90E-06	2,51E-06	2,28E-06	1,97E-06	2,98E-06	6,01E-06

ES 2 305 843 T3

	LC50	6,90E-06	6,90E-06	6,90E-06	4,88E-06	4,13E-06	4,08E-06	5,07E-06	6,90E-06
13	GI50	1,18E-06	1,23E-06	2,02E-06	1,26E-06	9,03E-07	-	1,40E-06	1,25E-06
	TGI	2,13E-06	2,42E-06	5,48E-06	2,32E-06	1,79E-06	-	2,71E-06	2,23E-06
	LC50	3,82E-06	4,71E-06	6,02E-06	4,28E-06	3,58E-06	-	5,25E-06	3,98E-06
14	GI50	9,33E-07	2,02E-06	2,01E-06	1,89E-07	9,93E-08	1,44E-07	7,79E-07	6,11E-07
	TGI	2,15E-06	3,58E-06	6,71E-06	4,22E-07	2,34E-07	2,88E-07	1,84E-06	1,72E-06
	LC50	4,95E-06	6,32E-06	6,71E-06	1,83E-06	5,50E-07	5,76E-07	4,37E-06	4,56E-06

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	SKOV-3	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
15	GI50	1,62E-07	5,29E-07	-	1,58E-07	2,35E-07	2,67E-08	1,69E-07
	TGI	3,53E-07	1,44E-06	-	3,72E-07	8,41E-07	7,43E-08	4,45E-07
	LC50	1,04E-06	3,48E-06	-	1,54E-06	3,34E-06	4,68E-07	2,04E-06
16	GI50	1,20E-06	1,50E-06	-	9,41E-07	8,05E-07	1,25E-06	1,14E-06
	TGI	2,14E-06	2,46E-06	-	1,81E-06	1,62E-06	2,20E-06	2,09E-06
	LC50	3,82E-06	4,04E-06	-	3,50E-06	3,26E-06	3,86E-06	3,80E-06
17	GI50	2,52E-07	9,34E-07	-	1,85E-07	2,09E-07	1,62E-07	1,30E-06
	TGI	8,39E-07	2,10E-06	-	3,96E-07	4,24E-07	3,14E-07	2,54E-06
	LC50	2,65E-06	4,75E-06	-	1,49E-06	1,84E-06	6,06E-07	4,96E-06
18	GI50	1,49E-07	4,02E-07	-	1,68E-07	1,47E-07	1,21E-07	6,70E-07
	TGI	6,70E-07	1,34E-06	-	3,02E-07	3,02E-07	3,02E-07	1,14E-06
	LC50	1,47E-06	3,35E-06	-	1,07E-06	2,01E-06	5,36E-07	1,68E-06
19	GI50	7,75E-07	1,02E-06	-	3,43E-07	4,39E-07	1,70E-07	1,16E-06
	TGI	1,73E-06	2,55E-06	-	1,37E-06	1,44E-06	3,77E-07	2,24E-06
	LC50	3,87E-06	6,42E-06	-	4,23E-06	4,07E-06	1,40E-06	4,31E-06
20	GI50	9,39E-07	1,18E-06	-	7,14E-07	7,55E-07	3,20E-07	1,20E-06
	TGI	1,99E-06	2,87E-06	-	1,73E-06	1,78E-06	1,16E-06	2,26E-06
	LC50	4,25E-06	6,80E-06	-	4,20E-06	4,20E-06	3,38E-06	4,23E-06
21	GI50	2,41E-07	3,39E-07	-	1,77E-07	1,69E-07	1,11E-07	8,97E-07
	TGI	1,22E-06	1,30E-06	-	7,22E-07	7,61E-07	2,46E-07	1,85E-06
	LC50	3,28E-06	3,52E-06	-	3,45E-06	2,83E-06	5,43E-07	3,80E-06
22	GI50	1,43E-06	1,64E-06	-	9,80E-07	1,07E-06	4,64E-07	2,50E-06
	TGI	6,58E-06	6,58E-06	-	2,12E-06	2,32E-06	1,45E-06	6,58E-06
	LC50	6,58E-06	6,58E-06	-	4,57E-06	5,01E-06	3,64E-06	6,58E-06
23	GI50	-	-	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-	-	-
24	GI50	4,77E-08	9,78E-08	5,95E-08	9,98E-08	3,32E-08	-	1,89E-07
	TGI	1,30E-07	2,65E-07	1,52E-07	2,39E-07	6,29E-08	-	3,98E-07
	LC50	3,41E-07	1,25E-06	3,70E-07	5,70E-07	2,92E-07	-	1,63E-06
25	GI50	2,51E-07	3,20E-07	1,26E-07	2,52E-07	2,00E-07	-	1,40E-06

	TGI	7,86E-07	1,19E-06	3,29E-07	4,54E-07	3,23E-07	-	2,14E-05
	LC50	2,38E-06	3,66E-06	1,13E-06	1,96E-06	5,21E-07	-	4,06E-06
26	GI50	5,96E-07	9,00E-07	-	6,48E-07	1,99E-07	1,44E-07	7,54E-07
	TGI	1,41E-06	1,72E-06	-	1,48E-06	5,14E-07	4,92E-07	1,50E-06
	LC50	3,35E-06	3,28E-06	-	3,36E-06	2,04E-06	2,18E-06	2,96E-06
27	GI50	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	3,16E-06	6,70E-06
	TGI	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
28	GI50	2,15E-07	3,63E-07	1,45E-07	3,34E-07	2,28E-07	-	1,47E-06
	TGI	5,59E-07	1,09E-06	3,36E-07	7,86E-07	3,59E-07	-	2,55E-06
	LC50	2,09E-06	3,10E-06	1,01E-06	2,55E-06	5,68E-07	-	4,41E-06

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
15	GI50	1,43E-07	1,15E-06	1,23E-06	1,27E-07	1,17E-07	4,08E-08	1,20E-07	2,29E-07
	TGI	3,39E-07	2,18E-06	2,28E-06	2,70E-07	2,67E-07	1,65E-07	2,65E-07	8,47E-07
	LC50	1,69E-06	4,10E-06	4,20E-06	5,74E-07	6,04E-07	4,78E-07	5,88E-07	3,55E-06
16	GI50	1,20E-06	3,73E-06	4,70E-06	7,38E-07	2,48E-07	2,88E-07	1,05E-06	1,56E-06
	TGI	2,26E-06	6,77E-06	4,24E-06	1,54E-06	7,78E-07	7,71E-07	1,93E-06	3,47E-06
	LC50	4,24E-06	6,77E-06	4,24E-06	3,22E-06	2,28E-06	2,19E-06	3,55E-06	6,77E-06
17	GI50	2,40E-07	2,37E-06	3,82E-06	1,47E-07	1,41E-07	1,80E-07	7,44E-07	7,58E-07
	TGI	7,51E-07	4,07E-06	6,77E-06	2,84E-07	2,67E-07	3,66E-07	1,71E-06	1,86E-06
	LC50	2,89E-06	6,77E-06	6,77E-06	5,50E-07	5,03E-07	1,27E-06	3,92E-06	4,59E-06
18	GI50	1,34E-07	2,41E-06	2,01E-06	2,01E-07	1,88E-07	1,07E-07	2,88E-07	5,36E-07
	TGI	2,82E-07	3,02E-06	3,35E-06	3,22E-07	2,68E-07	1,68E-07	8,04E-07	1,07E-06
	LC50	1,21E-06	4,02E-06	6,03E-06	5,36E-07	4,02E-07	3,35E-07	1,68E-06	3,35E-06
19	GI50	7,75E-07	7,62E-07	2,06E-06	3,14E-07	1,20E-07	-	8,49E-07	9,23E-07
	TGI	1,71E-06	2,01E-06	6,74E-06	1,12E-06	2,35E-07	-	1,95E-06	2,00E-06
	LC50	3,76E-06	5,30E-06	6,74E-06	3,42E-06	4,58E-07	-	4,48E-06	4,36E-06
20	GI50	9,52E-07	3,05E-07	3,79E-06	6,94E-07	1,28E-07	-	1,11E-06	1,01E-06
	TGI	1,95E-06	2,12E-06	6,80E-06	1,64E-06	3,03E-07	-	2,30E-06	2,08E-06
	LC50	3,97E-06	6,80E-06	6,80E-06	3,88E-06	8,10E-07	-	4,76E-06	4,27E-06
21	GI50	1,46E-07	6,50E-06	1,30E-06	1,14E-07	9,17E-08	-	3,19E-07	5,04E-07
	TGI	4,06E-07	6,50E-06	3,11E-06	2,59E-07	1,92E-07	-	1,28E-06	1,48E-06
	LC50	1,68E-06	6,50E-06	6,50E-06	5,85E-07	4,04E-07	-	3,91E-06	3,67E-06
22	GI50	1,17E-06	6,58E-06	5,45E-06	8,88E-07	2,88E-07	-	1,29E-06	1,96E-06
	TGI	2,16E-06	6,58E-06	6,58E-06	1,94E-06	1,06E-06	-	3,28E-06	6,58E-06
	LC50	3,99E-06	6,58E-06	6,58E-06	4,25E-06	3,11E-06	-	6,58E-06	6,58E-06
23	GI50	6,61E-07	-	-	1,32E-07	-	-	-	-
	TGI	1,98E-06	-	-	3,30E-07	-	-	-	-
	LC50	4,62E-06	-	-	5,28E-07	-	-	-	-

ES 2 305 843 T3

24	GI50	1,20E-07	8,82E-07	1,32E-06	1,38E-07	1,12E-07	5,73E-08	-	-
	TGI	3,73E-07	1,84E-06	2,34E-06	2,54E-07	2,25E-07	1,81E-07	-	-
	LC50	4,02E-06	3,80E-06	4,16E-06	4,69E-07	4,54E-07	5,67E-07	-	-
25	GI50	2,97E-07	1,42E-06	1,58E-06	5,55E-07	2,03E-07	1,76E-07	-	-
	TGI	9,67E-07	3,06E-06	3,07E-06	1,41E-06	4,59E-07	3,92E-07	-	-
	LC50	3,24E-06	6,44E-06	5,96E-06	3,32E-06	1,61E-06	1,43E-06	-	-
26	GI50	6,84E-07	1,33E-06	2,01E-06	2,03E-07	6,54E-07	1,31E-07	7,01E-07	4,55E-07
	TGI	1,48E-06	2,33E-06	5,50E-06	4,55E-07	1,38E-06	2,52E-07	1,57E-06	1,33E-06
	LC50	3,19E-06	4,07E-06	5,84E-06	1,89E-06	2,99E-06	4,84E-07	3,51E-06	3,52E-06
27	GI50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	3,50E-06	2,14E-06	6,70E-06	6,70E-06
	TGI	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
28	GI50	3,28E-07	1,88E-06	1,48E-06	6,49E-07	1,96E-07	1,72E-07	-	-
	TGI	1,04E-06	2,99E-04	2,52E-06	1,54E-06	3,70E-07	3,18E-07	-	-
	LC50	4,25E-06	4,75E-06	4,30E-06	3,63E-06	8,72E-07	5,86E-05	-	-

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	SKOV-3	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
29	GI50	6,70E-06	3,91E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
	TGI	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06
30	GI50	3,29E-07	8,04E-07	-	2,05E-07	1,92E-07	1,59E-07	1,19E-06
	TGI	1,15E-06	1,72E-06	-	3,87E-07	3,50E-07	3,04E-07	2,39E-06
	LC50	4,20E-06	3,68E-06	-	1,09E-06	6,37E-07	5,79E-07	4,78E-06
31	GI50	3,30E-06	1,94E-06	2,21E-06	2,69E-06	2,69E-06	-	4,21E-06
	TGI	6,37E-06	3,79E-06	5,03E-06	4,10E-06	4,07E-06	-	8,49E-06
	LC50	8,49E-06	7,39E-06	8,49E-06	6,25E-06	6,18E-06	-	8,49E-06
32	GI50	2,12E-06	1,42E-06	2,34E-06	2,29E-06	2,06E-06	-	2,08E-06
	TGI	3,80E-06	3,08E-06	6,27E-06	3,56E-06	3,26E-06	-	3,63E-06
	LC50	6,81E-06	6,67E-06	7,83E-06	5,51E-06	5,16E-06	-	6,34E-06
33	GI50	6,96E-06	-	-	6,96E-06	5,27E-06	-	6,32E-06
	TGI	6,96E-06	-	-	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06
	LC50	6,96E-06	-	-	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06
34	GI50	2,21E-06	-	-	1,41E-06	1,58E-06	-	1,81E-06
	TGI	3,26E-06	-	-	2,38E-06	2,56E-06	-	3,01E-06
	LC50	4,79E-06	-	-	4,03E-06	4,14E-06	-	5,00E-06
35	GI50	9,05E-07	-	-	7,17E-07	6,84E-07	-	1,17E-06
	TGI	1,79E-06	-	-	1,53E-06	1,49E-06	-	2,10E-06
	LC50	3,53E-06	-	-	3,24E-06	3,26E-06	-	3,79E-06
36	GI50	2,66E-07	-	-	1,44E-07	8,52E-07	-	1,54E-07
	TGI	6,75E-07	-	-	9,90E-07	1,74E-06	-	7,21E-07

	LC50	2,49E-06	-	-	2,50E-06	3,55E-06	-	2,20E-06
37	GI50	2,28E-07	-	-	1,65E-07	1,21E-06	-	7,66E-08
	TGI	5,81E-07	-	-	8,27E-07	2,24E-06	-	2,76E-07
	LC50	1,96E-06	-	-	2,55E-06	4,15E-06	-	1,30E-06
38	GI50	1,66E-06	-	-	1,01E-06	1,97E-06	-	8,05E-07
	TGI	2,65E-06	-	-	1,89E-06	2,97E-06	-	1,68E-06
	LC50	4,22E-06	-	-	3,53E-06	4,49E-06	-	3,55E-06
39	GI50	3,48E-06	-	-	1,33E-06	1,29E-06	-	3,39E-06
	TGI	6,63E-06	-	-	2,33E-06	2,29E-06	-	6,63E-06
	LC50	6,63E-06	-	-	4,11E-06	4,09E-06	-	6,63E-06
40	GI50	1,79E-06	-	-	1,04E-06	1,31E-06	-	1,22E-06
	TGI	3,06E-06	-	-	1,94E-06	2,24E-06	-	2,27E-06
	LC50	5,24E-06	-	-	3,62E-06	3,79E-06	-	4,20E-06
41	GI50	1,00E-06	2,28E-06	-	7,77E-07	5,15E-07	-	1,23E-06
	TGI	1,93E-06	6,76E-06	-	1,56E-06	1,35E-06	-	2,20E-06
	LC50	3,73E-06	6,76E-06	-	3,13E-06	3,16E-06	-	3,96E-06
42	GI50	6,96E-06	3,03E-06	-	4,61E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06
	TGI	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06
	LC50	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
29	GI50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	5,45E-06	-	6,70E-06	6,70E-06
	TGI	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	-	6,70E-06	6,70E-06
30	GI50	1,04E-06	1,02E-06	2,17E-06	1,73E-07	1,35E-07	1,64E-07	2,12E-07	6,77E-07
	TGI	2,24E-06	2,28E-06	5,28E-06	2,99E-07	2,45E-07	3,24E-07	5,42E-07	1,76E-06
	LC50	4,81E-06	5,07E-06	6,70E-06	5,17E-07	4,44E-07	6,39E-07	2,47E-06	4,58E-06
31	GI50	5,91E-06	2,21E-06	2,12E-06	8,49E-06	8,49E-06	2,38E-06	-	-
	TGI	8,49E-06	4,26E-06	3,63E-06	8,49E-06	8,49E-06	4,00E-06	-	-
	LC50	8,49E-06	8,18E-06	6,23E-06	8,49E-06	8,49E-06	6,75E-06	-	-
32	GI50	5,19E-06	1,91E-06	1,78E-06	7,66E-06	7,83E-06	2,15E-06	-	-
	TGI	7,83E-06	4,21E-06	3,12E-06	7,83E-06	7,83E-06	3,66E-06	-	-
	LC50	7,83E-06	7,83E-06	5,49E-06	7,83E-06	7,83E-06	6,21E-06	-	-
33	GI50	9,82E-07	6,96E-06	3,85E-07	4,51E-06	3,99E-06	4,85E-06	9,54E-07	6,96E-06
	TGI	3,08E-06	6,96E-06	1,70E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	3,22E-06	6,96E-06
	LC50	6,96E-06	6,96E-06	5,04E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06
34	GI50	1,98E-06	1,34E-06	1,28E-06	1,25E-06	9,04E-07	3,50E-07	1,46E-06	1,59E-06
	TGI	3,20E-06	2,66E-06	2,58E-06	2,32E-06	1,77E-06	9,73E-07	2,43E-06	2,63E-06
	LC50	5,17E-06	5,25E-06	5,21E-06	4,30E-06	2,98E-06	2,48E-06	4,06E-06	4,34E-06
35	GI50	1,24E-07	1,23E-06	7,51E-07	7,71E-07	2,00E-07	1,58E-07	8,78E-07	1,33E-06

	TGI	9,58E-07	2,30E-06	1,87E-06	1,62E-06	8,04E-07	3,46E-07	1,74E-07	1,31E-06
	LC50	2,65E-06	4,28E-06	4,67E-06	3,39E-06	2,28E-06	8,71E-07	3,43E-06	6,70E-06
36	GI50	4,81E-09	4,20E-07	6,62E-09	3,98E-07	1,36E-07	3,00E-07	7,86E-09	8,19E-08
	TGI	5,14E-08	1,25E-06	2,73E-08	1,21E-06	9,63E-07	9,63E-07	9,50E-08	6,55E-06
	LC50	9,90E-07	2,90E-06	9,76E-07	2,84E-06	2,44E-06	2,15E-06	7,01E-07	6,55E-06
37	GI50	1,74E-08	6,84E-07	1,54E-08	3,91E-07	1,14E-07	1,78E-06	1,29E-08	8,88E-07
	TGI	3,90E-08	1,48E-06	3,12E-08	6,78E-06	1,02E-06	4,30E-06	2,83E-08	2,01E-06
	LC50	8,13E-07	3,20E-06	6,28E-08	6,78E-06	2,97E-06	6,78E-06	6,20E-08	4,55E-06
38	GI50	3,07E-07	1,28E-06	2,54E-08	1,16E-06	1,29E-06	1,12E-06	4,60E-08	1,85E-06
	TGI	9,88E-07	2,28E-06	1,20E-07	2,12E-06	2,40E-06	1,94E-06	1,55E-07	2,88E-06
	LC50	2,44E-06	4,05E-06	9,88E-07	3,88E-06	4,47E-06	3,36E-06	5,83E-07	4,49E-06
39	GI50	4,41E-06	1,27E-06	4,10E-06	1,20E-06	8,89E-07	8,89E-07	4,18E-06	2,75E-06
	TGI	6,63E-06	2,47E-06	6,63E-06	2,16E-06	1,72E-06	1,70E-06	6,63E-06	6,63E-06
	LC50	6,63E-06	4,82E-06	6,63E-06	3,87E-06	3,34E-06	3,26E-06	6,63E-06	6,63E-06
40	GI50	3,18E-07	1,23E-06	1,30E-07	9,49E-07	6,64E-07	2,67E-07	6,42E-07	2,28E-08
	TGI	7,83E-07	2,34E-06	3,01E-07	1,87E-06	1,41E-06	8,23E-07	1,58E-06	5,94E-06
	LC50	2,45E-06	4,42E-06	8,63E-07	3,69E-06	2,98E-06	2,23E-06	3,86E-06	6,64E-06
41	GI50	1,63E-06	5,85E-06	2,69E-06	7,30E-07	1,55E-07	1,26E-07	1,02E-06	1,24E-06
	TGI	2,72E-06	6,76E-06	6,76E-06	1,57E-06	7,23E-07	2,53E-07	2,00E-06	2,15E-06
	LC50	4,53E-06	6,76E-06	6,76E-06	3,41E-06	2,90E-06	5,09E-07	3,94E-06	3,74E-06
42	GI50	6,96E-06	1,82E-06	5,08E-06	6,96E-06	3,87E-06	-	6,96E-06	6,96E-06
	TGI	6,96E-06	4,37E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06	6,96E-06
	LC50	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	6,96E-06	-	6,96E-06	6,96E-06

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
43	GI50	4,76E-07	8,52E-07	2,41E-07	2,33E-07	1,19E-07	7,80E-07
	TGI	1,34E-06	1,97E-06	7,67E-07	6,28E-07	2,75E-07	1,66E-06
	LC50	3,22E-06	4,55E-06	3,68E-06	2,53E-06	6,34E-07	3,57E-06
44	GI50	3,03E-06	2,78E-06	1,43E-06	1,50E-06	1,19E-06	3,69E-06
	TGI	6,90E-06	6,90E-06	2,86E-06	2,95E-06	2,52E-06	6,90E-06
	LC50	6,90E-06	6,90E-06	5,72E-06	5,77E-06	5,30E-06	6,90E-06
45	GI50	7,31E-07	1,02E-06	3,32E-07	4,21E-07	1,63E-07	1,03E-06
	TGI	1,61E-06	2,35E-06	1,23E-06	1,30E-06	4,10E-07	2,05E-06
	LC50	3,54E-06	5,44E-06	4,02E-06	3,69E-06	1,68E-06	4,11E-06
46	GI50	2,43E-06	2,42E-06	1,50E-06	1,67E-06	1,35E-06	6,77E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	3,55E-06	3,62E-06	2,75E-06	6,77E-06
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	5,62E-06	6,77E-06
47	GI50	6,78E-06	3,45E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06
	TGI	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06
	LC50	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06

48	GI50	6,64E-06	3,10E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06
	TGI	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06
	LC50	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06
49	GI50	1,09E-06	2,20E-06	1,27E-06	1,91E-06	1,94E-06	1,33E-06
	TGI	2,50E-06	6,70E-06	2,75E-06	5,15E-06	5,57E-06	2,50E-06
	LC50	5,75E-06	6,70E-06	5,97E-06	6,70E-06	6,70E-06	4,69E-06
50	GI50	6,70E-06	6,76E-06	3,76E-06	2,70E-06	8,99E-07	6,76E-06
	TGI	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	2,58E-06	6,76E-06
	LC50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06
51	GI50	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
	TGI	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
	LC50	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
52	GI50	7,41E-06	-	7,41E-06	3,67E-06	-	7,41E-06
	TGI	7,41E-06	-	7,41E-06	7,41E-06	-	7,41E-06
	LC50	7,41E-06	-	7,41E-06	7,41E-06	-	7,41E-06
53	GI50	7,49E-06	-	7,49E-06	3,31E-06	-	7,49E-06
	TGI	7,49E-06	-	7,49E-06	7,49E-06	-	7,49E-06
	LC50	7,49E-06	-	7,49E-06	7,49E-06	-	7,49E-06
54	GI50	1,49E-06	-	1,11E-06	1,45E-06	-	1,24E-06
	TGI	2,62E-06	-	2,09E-06	2,57E-06	-	2,20E-06
	LC50	4,61E-06	-	3,92E-06	4,57E-06	-	3,90E-06
55	GI50	7,27E-06	-	7,27E-06	7,27E-06	-	7,27E-06
	TGI	7,27E-06	-	7,27E-06	7,27E-06	-	7,27E-06
	LC50	7,27E-06	-	7,27E-06	7,27E-06	-	7,27E-06
56	GI50	1,95E-06	-	2,78E-06	1,39E-06	-	7,11E-06
	TGI	7,11E-06	-	7,11E-06	7,11E-06	-	7,11E-06
	LC50	7,11E-06	-	7,11E-06	7,11E-06	-	7,11E-06

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
43	GI50	5,21E-07	1,23E-06	1,79E-06	1,41E-07	1,05E-07	-	3,97E-07	7,93E-07
	TGI	1,40E-06	2,18E-06	4,86E-06	2,73E-07	2,22E-07	-	1,32E-06	1,77E-06
	LC50	3,41E-06	3,85E-06	6,55E-06	5,31E-07	4,71E-07	-	3,95E-06	3,93E-06
44	GI50	2,69E-06	3,06E-06	6,90E-06	1,34E-06	9,73E-07	-	2,85E-06	3,18E-06
	TGI	6,90E-06	6,90E-06	6,90E-06	2,61E-06	2,03E-06	-	6,90E-06	6,90E-06
	LC50	6,90E-06	6,90E-06	6,90E-06	5,08E-06	4,23E-06	-	6,90E-06	6,90E-06
45	GI50	9,25E-07	1,49E-06	2,32E-06	3,16E-07	1,13E-07	-	9,38E-07	9,12E-07
	TGI	1,90E-06	3,10E-06	6,70E-06	1,17E-06	2,32E-07	-	2,16E-06	1,94E-06
	LC50	3,93E-06	6,40E-06	6,70E-06	3,66E-06	4,76E-07	-	4,98E-06	4,13E-06
46	GI50	3,87E-06	3,04E-06	3,12E-06	2,50E-06	1,20E-06	-	4,61E-06	3,30E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	2,30E-06	-	6,77E-06	6,77E-06

ES 2 305 843 T3

		LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	4,40E-06	-	6,77E-06	6,77E-06
47		GI50	6,78E-06	6,78E-06	5,63E-06	6,78E-06	5,85E-06	-	6,78E-06	6,78E-06
		TGI	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	-	6,78E-06	6,78E-06
		LC50	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	6,78E-06	-	6,78E-06	6,78E-06
48		GI50	5,82E-06	6,64E-06	5,10E-06	6,64E-06	5,17E-06	-	6,64E-06	6,64E-06
		TGI	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	-	6,64E-06	6,64E-06
		LC50	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	6,64E-06	-	6,64E-06	6,64E-06
49		GI50	2,61E-06	1,50E-07	1,31E-06	1,58E-06	1,47E-06	3,22E-06	1,10E-06	1,07E-06
		TGI	6,70E-06	1,87E-06	3,09E-06	3,74E-06	3,80E-06	6,70E-06	2,20E-06	2,52E-06
		LC50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	4,40E-06	5,95E-06
50		GI50	6,76E-06	6,76E-06	4,16E-06	3,76E-06	1,21E-06	1,27E-06	5,58E-06	6,76E-06
		TGI	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	2,80E-06	2,54E-06	6,76E-06	6,76E-06
		LC50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,47E-06	5,10E-06	6,76E-06	6,76E-06
51		GI50	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
		TGI	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
		LC50	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06	6,63E-06
52		GI50	7,41E-06	7,41E-06	6,64E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	6,18E-06	1,79E-06
		TGI	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06
		LC50	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06	7,41E-06
53		GI50	7,49E-06	7,49E-06	4,17E-06	7,49E-06	5,29E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06
		TGI	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06
		LC50	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06	7,49E-06
54		GI50	1,14E-06	1,31E-06	8,63E-07	1,88E-06	1,08E-06	1,55E-06	8,41E-07	1,08E-06
		TGI	2,19E-06	2,40E-06	2,01E-06	3,51E-06	2,14E-06	2,88E-06	1,73E-06	2,04E-06
		LC50	4,23E-06	4,41E-06	4,68E-06	6,55E-06	4,21E-06	5,37E-06	3,54E-06	3,88E-06
55		GI50	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06
		TGI	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06
		LC50	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06	7,27E-06
56		GI50	1,68E-07	7,11E-06	1,18E-07	7,11E-06	2,22E-06	7,11E-06	3,70E-07	7,11E-06
		TGI	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
		LC50	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
57	GI50	7,18E-06	-	7,18E-06	7,18E-06	-	7,18E-06
	TGI	7,18E-06	-	7,18E-06	7,18E-06	-	7,18E-06
	LC50	7,18E-06	-	7,18E-06	7,18E-06	-	7,18E-06
58	GI50	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
	TGI	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
	LC50	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
64	GI50	6,75E-06	1,80E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06

	TGI	6,75E-06	3,99E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06
	LC50	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06
65	GI50	1,17E-06	3,48E-06	1,44E-06	8,06E-07	1,16E-06	1,43E-06
	TGI	2,28E-06	6,89E-06	2,67E-06	1,69E-06	2,21E-06	3,39E-06
	LC50	4,44E-06	6,89E-06	4,96E-06	3,56E-06	4,19E-06	6,89E-06
66	GI50	1,36E-06	4,63E-06	1,57E-06	1,21E-06	1,49E-06	2,24E-06
	TGI	2,73E-06	6,76E-06	2,82E-06	2,43E-06	2,67E-06	6,14E-06
	LC50	5,45E-06	6,76E-06	5,05E-06	4,89E-06	4,77E-06	6,76E-06
67	GI50	9,15E-07	1,83E-06	5,53E-07	3,90E-07	3,20E-07	1,13E-06
	TGI	1,77E-06	4,60E-06	1,58E-06	1,33E-06	5,56E-07	2,25E-06
	LC50	3,40E-06	6,83E-06	4,59E-06	4,53E-06	2,21E-06	4,51E-06
68	GI50	4,70E-07	1,05E-06	8,70E-08	1,50E-07	1,50E-07	1,25E-06
	TGI	1,21E-06	2,36E-06	1,98E-07	2,73E-07	3,13E-07	2,17E-06
	LC50	2,85E-06	5,29E-06	4,53E-07	4,99E-07	6,55E-07	3,77E-06
69	GI50	6,77E-06	2,35E-06	4,37E-06	6,77E-06	6,72E-06	6,77E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
70	GI50	1,42E-07	6,66E-08	1,82E-07	1,12E-07	5,28E-08	1,20E-07
	TGI	2,57E-07	2,08E-07	2,97E-07	2,09E-07	1,18E-08	2,39E-07
	LC50	4,65E-07	6,47E-06	4,87E-07	3,87E-07	2,99E-07	4,75E-07
71	GI50	1,22E-06	3,94E-07	5,26E-07	4,43E-07	2,28E-07	1,52E-06
	TGI	2,11E-06	1,12E-06	1,21E-06	5,35E-07	3,56E-07	2,40E-06
	LC50	3,64E-06	2,70E-06	2,72E-06	8,48E-07	5,54E-07	3,80E-06
72	GI50	1,32E-07	2,70E-07	1,70E-07	2,59E-07	1,25E-07	1,90E-07
	TGI	2,37E-07	8,42E-07	2,74E-07	3,84E-07	2,28E-07	4,05E-07
	LC50	4,25E-07	2,38E-06	4,43E-07	5,70E-07	4,16E-07	1,20E-06
73	GI50	2,33E-07	3,77E-07	1,73E-07	2,29E-07	1,50E-07	2,23E-07
	TGI	6,57E-07	8,41E-07	2,90E-07	3,26E-07	2,94E-07	4,71E-07
	LC50	2,04E-06	2,32E-06	4,88E-07	4,67E-07	5,74E-07	1,48E-06
74	GI50	7,96E-07	4,02E-07	2,06E-07	2,12E-07	2,13E-07	8,29E-07
	TGI	1,61E-06	1,02E-06	3,88E-07	3,18E-07	3,24E-07	1,64E-06
	LC50	3,25E-06	2,59E-06	9,43E-07	4,77E-07	4,95E-07	3,23E-06
75	GI50	7,49E-07	-	3,50E-07	3,80E-07	2,51E-07	9,75E-07
	TGI	1,54E-06	-	8,36E-07	9,09E-07	6,03E-07	1,82E-06
	LC50	3,16E-06	-	2,36E-06	2,41E-06	2,38E-06	3,40E-06

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
57	GI50	7,18E-06	7,18E-06	3,88E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06
	TGI	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06
	LC50	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06	7,18E-06

ES 2 305 843 T3

58	GI50	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
	TGI	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
	LC50	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06	7,11E-06
64	GI50	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06
	TGI	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06
	LC50	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06
65	GI50	1,95E-06	3,00E-06	6,89E-06	1,23E-06	1,03E-06	5,57E-07	1,21E-06	2,23E-06
	TGI	4,99E-06	6,89E-06	6,89E-06	2,54E-06	1,98E-06	1,53E-06	1,99E-06	6,89E-06
	LC50	6,89E-06	6,89E-06	6,89E-06	5,28E-06	3,81E-06	3,81E-06	3,26E-06	6,89E-06
66	GI50	4,96E-06	6,76E-06	6,76E-06	1,28E-06	1,30E-06	1,07E-06	3,17E-06	3,41E-06
	TGI	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	2,54E-06	2,47E-06	2,26E-06	6,76E-06	6,76E-06
	LC50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	5,06E-06	4,71E-06	4,80E-06	6,76E-06	6,76E-06
67	GI50	1,44E-06	2,92E-06	6,83E-06	3,47E-07	1,73E-07	2,64E-07	1,15E-06	1,09E-06
	TGI	2,70E-06	6,83E-06	6,83E-06	9,63E-07	3,40E-07	5,61E-06	2,15E-06	2,03E-06
	LC50	5,06E-06	6,83E-06	6,83E-06	4,17E-06	6,69E-07	2,47E-06	4,00E-06	3,75E-06
68	GI50	1,56E-06	3,70E-06	6,59E-06	5,12E-07	3,37E-07	2,81E-07	1,03E-06	9,43E-07
	TGI	2,83E-06	6,59E-06	6,59E-06	1,40E-06	9,49E-07	6,47E-07	2,05E-06	1,90E-06
	LC50	5,12E-06	6,59E-06	6,59E-06	3,66E-06	2,62E-06	2,53E-06	4,04E-06	3,82E-06
69	GI50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
	TGI	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
	LC50	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06	6,77E-06
70	GI50	1,83E-07	-	1,00E-06	1,11E-07	6,85E-08	2,85E-08	1,25E-07	2,59E-07
	TGI	3,32E-07	-	1,85E-06	2,13E-07	4,11E-07	8,15E-08	2,22E-07	7,63E-07
	LC50	6,04E-07	-	3,42E-06	4,12E-07	1,73E-06	6,12E-07	3,97E-07	2,24E-06
71	GI50	1,75E-06	-	1,56E-06	3,30E-07	1,66E-07	1,84E-07	8,36E-07	1,33E-06
	TGI	2,62E-06	-	4,41E-06	9,82E-07	2,77E-07	2,90E-07	1,63E-06	2,22E-06
	LC50	3,92E-06	-	6,38E-06	2,67E-07	4,62E-07	4,56E-07	3,16E-06	3,70E-06
72	GI50	2,14E-07	-	8,85E-07	1,20E-07	1,29E-07	4,98E-08	1,33E-07	2,87E-07
	TGI	3,47E-07	-	1,68E-06	2,30E-07	2,35E-07	1,23E-07	2,24E-07	7,73E-07
	LC50	5,59E-07	-	3,20E-06	4,41E-07	4,28E-07	2,74E-07	3,79E-07	2,28E-06
73	GI50	5,32E-07	-	9,52E-07	1,27E-07	1,12E-07	3,35E-08	1,73E-07	5,21E-07
	TGI	1,24E-06	-	1,85E-06	2,32E-07	2,04E-07	9,46E-08	2,80E-07	1,30E-06
	LC50	2,76E-06	-	3,58E-06	4,26E-07	3,72E-07	2,55E-07	4,50E-07	2,95E-06
74	GI50	9,56E-07	-	1,08E-06	1,37E-07	1,39E-07	1,53E-07	2,14E-07	6,75E-07
	TGI	1,76E-06	-	1,98E-06	2,61E-07	2,35E-07	3,09E-07	3,78E-07	1,46E-06
	LC50	3,23E-06	-	3,60E-06	4,99E-07	3,95E-07	6,24E-07	6,86E-06	3,15E-06
75	GI50	1,03E-06	5,33E-07	1,70E-06	1,58E-07	1,26E-07	1,37E-07	5,09E-07	9,42E-07
	TGI	1,91E-06	2,15E-06	3,08E-06	2,80E-07	2,22E-07	2,27E-07	1,18E-06	1,78E-06
	LC50	3,55E-06	6,63E-06	5,59E-06	4,95E-07	3,91E-07	3,79E-07	2,50E-06	3,38E-06

ES 2 305 843 T3

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	SKOV-3	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
76	GI50	1,20E-06	-	-	1,18E-06	1,00E-06	3,13E-07	1,54E-06
	TGI	2,12E-06	-	-	2,14E-06	1,85E-06	6,26E-07	2,52E-06
	LC50	3,75E-06	-	-	3,87E-06	3,41E-06	2,04E-06	4,14E-06
77	GI50	3,63E-06	-	-	1,61E-06	1,42E-06	8,73E-07	1,58E-06
	TGI	6,71E-06	-	-	2,62E-06	2,34E-06	2,19E-06	3,41E-06
	LC50	6,74E-06	-	-	4,26E-06	3,86E-06	5,51E-06	6,71E-06
78	GI50	1,27E-06	-	-	8,77E-07	9,30E-07	2,66E-07	1,12E-06
	TGI	2,18E-06	-	-	1,71E-06	1,79E-06	1,02E-06	2,01E-06
	LC50	3,76E-06	-	-	3,33E-06	3,42E-06	2,58E-06	3,59E-06
79	GI50	6,01E-06	-	-	1,91E-06	1,98E-06	7,96E-07	2,31E-06
	TGI	6,75E-06	-	-	3,25E-06	4,28E-06	1,65E-06	6,75E-06
	LC50	6,75E-06	-	-	5,55E-06	6,75E-06	3,43E-06	6,75E-06
80	GI50	1,07E-06	-	-	4,16E-07	5,83E-07	1,23E-07	1,32E-06
	TGI	1,97E-06	-	-	1,17E-06	1,39E-06	3,29E-07	2,25E-06
	LC50	3,62E-06	-	-	2,82E-06	3,04E-06	1,43E-06	3,84E-06
89	GI50	-	-	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-	-	-
90	GI50	-	-	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-	-	-
91	GI50	-	-	-	-	-	-	-
	TGI	-	-	-	-	-	-	-
	LC50	-	-	-	-	-	-	-
92	GI50	1,22E-07	4,02E-07	1,57E-07	2,39E-07	2,11E-07	1,58E-07	1,00E-06
	TGI	3,32E-07	1,44E-06	4,18E-07	7,68E-07	5,41E-07	3,01E-07	2,00E-06
	LC50	1,29E-06	4,19E-06	1,76E-06	2,87E-06	2,84E-06	5,72E-07	3,98E-06
93	GI50	6,21E-09	7,95E-07	-	2,14E-07	2,66E-07	-	3,20E-07
	TGI	1,66E-08	2,16E-06	-	3,90E-08	7,17E-07	-	9,51E-07
	LC50	4,40E-08	5,88E-06	-	8,66E-07	2,49E-06	-	2,60E-06
94	GI50	7,18E-07	1,65E-06	-	3,13E-07	2,08E-07	2,26E-07	7,43E-07
	TGI	1,51E-06	4,92E-06	-	6,11E-07	4,00E-07	3,75E-07	1,50E-06
	LC50	3,18E-06	6,35E-06	-	3,05E-06	1,58E-06	6,25E-07	3,01E-06
95	GI50	8,92E-07	1,70E-06	-	1,78E-07	2,19E-07	7,31E-08	1,03E-06
	TGI	1,73E-06	5,99E-06	-	3,13E-07	3,77E-07	1,95E-07	1,84E-06
	LC50	3,36E-06	5,99E-06	-	5,50E-07	9,16E-07	5,20E-07	3,28E-06
96	GI50	9,85E-07	1,73E-06	-	1,84E-07	1,78E-07	6,48E-08	1,22E-06
	TGI	1,94E-06	4,60E-06	-	3,34E-07	3,32E-07	1,91E-07	2,15E-06
	LC50	3,81E-06	6,35E-06	-	6,07E-07	6,19E-07	5,60E-07	3,77E-06
97	GI50	5,17E-07	8,66E-07	-	2,44E-07	2,32E-07	4,55E-08	1,28E-07

TGI	1,21E-06	1,81E-06	-	4,64E-07	4,57E-07	1,17E-07	2,21E-07
LC50	2,81E-06	3,77E-06	-	2,20E-06	2,38E-06	3,24E-07	3,84E-07

TABLA VIII (continuación)

	H-MEC-1	A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
76	-	1,53E-06	1,71E-06	5,93E-06	8,42E-07	2,43E-07	1,47E-07	1,18E-06	1,35E-06
	-	2,60E-06	4,01E-06	6,74E-06	1,74E-06	7,21E-07	2,61E-07	2,01E-06	2,28E-06
	-	4,43E-06	6,74E-06	6,74E-06	3,59E-06	2,16E-06	4,63E-07	3,45E-06	3,86E-06
77	-	1,52E-06	1,70E-06	6,74E-06	1,23E-06	9,13E-07	2,71E-07	1,43E-06	1,57E-06
	-	2,58E-06	3,99E-06	6,74E-06	2,21E-06	1,76E-06	8,32E-07	2,29E-06	2,53E-06
	-	4,40E-06	6,71E-06	6,74E-06	3,97E-06	3,40E-06	2,14E-06	3,66E-06	4,07E-06
78	-	1,27E-06	1,65E-06	2,56E-06	1,08E-06	3,90E-07	1,35E-07	1,16E-06	9,64E-07
	-	2,23E-06	3,78E-06	6,69E-06	1,99E-06	1,16E-06	2,89E-07	1,97E-06	1,81E-06
	-	3,92E-06	6,69E-06	6,69E-06	3,70E-06	2,71E-06	6,21E-07	3,36E-06	3,42E-06
79	-	4,42E-06	1,71E-06	6,75E-06	1,44E-06	5,91E-07	3,87E-07	2,69E-06	4,80E-06
	-	6,75E-06	4,02E-06	6,75E-06	2,43E-06	1,40E-06	1,15E-06	6,75E-06	6,75E-06
	-	6,75E-06	6,75E-06	6,75E-06	4,09E-06	3,02E-06	2,56E-06	6,75E-06	6,75E-06
80	-	1,13E-06	7,44E-07	1,90E-06	1,78E-07	1,25E-07	1,20E-07	3,92E-07	8,45E-07
	-	2,03E-06	1,62E-06	3,82E-06	4,03E-07	2,61E-07	2,08E-07	1,19E-06	1,64E-06
	-	3,67E-06	3,54E-06	6,70E-06	1,20E-06	5,45E-07	3,59E-07	2,51E-06	3,19E-06
89	-	3,17E-07	-	-	6,35E-08	-	-	-	-
	-	4,44E-07	-	-	3,17E-07	-	-	-	-
	-	6,35E-07	-	-	5,71E-07	-	-	-	-
90	-	3,05E-07	-	-	6,11E-08	-	-	-	-
	-	4,27E-07	-	-	3,05E-07	-	-	-	-
	-	6,11E-07	-	-	5,49E-07	-	-	-	-
91	-	3,12E-07	-	-	6,24E-08	-	-	-	-
	-	4,37E-07	-	-	3,12E-07	-	-	-	-
	-	6,24E-07	-	-	5,62E-07	-	-	-	-
92	9,77E-07	1,33E-07	1,55E-06	3,62E-06	1,48E-07	1,26E-07	1,43E-07	-	-
	1,93E-06	2,91E-07	2,84E-06	6,14E-06	3,08E-07	2,44E-07	2,84E-07	-	-
	3,83E-06	7,06E-07	5,20E-06	6,14E-06	7,80E-07	4,74E-07	5,66E-07	-	-
93	-	1,86E-07	1,49E-06	1,11E-06	1,68E-07	8,08E-08	7,82E-08	4,91E-07	6,51E-07
	-	6,97E-07	2,72E-06	2,08E-06	2,72E-07	2,08E-07	1,82E-07	1,25E-06	1,43E-06
	-	2,44E-06	4,94E-06	3,90E-06	4,39E-07	5,37E-07	4,26E-07	3,25E-06	3,15E-06
94	-	1,12E-06	1,84E-06	2,86E-06	1,63E-07	1,68E-07	1,62E-07	4,13E-07	6,93E-07
	-	2,28E-06	3,75E-06	6,35E-06	3,43E-07	3,26E-07	3,55E-07	1,16E-06	1,65E-06
	-	4,66E-06	6,35E-06	6,35E-06	1,14E-06	6,32E-07	1,32E-06	3,02E-06	3,92E-06
95	-	1,15E-06	3,57E-06	3,58E-06	8,62E-08	1,25E-07	1,24E-07	1,62E-07	6,17E-07
	-	2,29E-06	5,99E-06	5,99E-06	1,93E-07	2,34E-07	2,41E-07	3,06E-07	1,52E-06
	-	4,55E-06	5,99E-06	5,99E-06	4,32E-07	4,37E-07	4,71E-07	5,79E-07	3,74E-06

ES 2 305 843 T3

96	-	1,26E-06	4,50E-06	6,04E-06	1,01E-07	1,40E-07	1,53E-07	2,44E-07	6,86E-07
	-	2,57E-06	6,35E-06	6,35E-06	2,11E-07	2,64E-07	2,93E-07	7,24E-07	1,62E-06
	-	5,23E-06	6,35E-06	6,35E-06	4,42E-07	5,00E-07	5,59E-07	2,59E-06	3,82E-06
97	-	1,05E-06	1,28E-06	2,64E-06	1,76E-07	1,28E-07	1,86E-07	8,09E-07	7,51E-07
	-	1,96E-06	2,34E-06	5,22E-06	3,36E-07	3,01E-07	3,96E-07	1,78E-06	1,61E-06
	-	3,64E-06	4,27E-06	5,22E-06	1,19E-06	1,09E-06	4,12E-06	3,89E-06	3,44E-06

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
98	GI50	6,40E-06	3,25E-06	3,90E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06
	TGI	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06
	LC50	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06
99	GI50	7,57E-07	1,02E-06	2,68E-07	8,74E-07	1,40E-07	8,39E-07
	TGI	1,57E-06	1,99E-06	8,98E-07	1,88E-06	2,84E-07	1,73E-06
	LC50	3,26E-06	3,89E-06	2,69E-06	4,04E-06	5,75E-07	3,54E-06
63	GI50	1,19E-07	3,36E-07	1,28E-07	7,81E-08	7,48E-08	8,28E-07
	TGI	4,25E-07	1,21E-06	4,29E-07	2,01E-07	1,86E-07	1,77E-06
	LC50	1,55E-06	2,85E-06	2,00E-06	5,29E-07	4,65E-07	3,79E-06
62	GI50	6,43E-06	2,19E-06	6,43E-06	4,13E-06	-	6,43E-06
	TGI	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	-	6,43E-06
	LC50	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	-	6,43E-06
61	GI50	1,72E-06	9,21E-07	1,36E-06	1,44E-06	-	3,79E-06
	TGI	4,24E-06	2,40E-06	2,86E-06	3,30E-06	-	6,49E-06
	LC50	6,49E-06	6,26E-06	5,98E-06	6,49E-06	-	6,49E-06
60	GI50	1,64E-06	1,23E-06	1,24E-06	1,21E-06	-	1,66E-06
	TGI	3,17E-06	2,59E-06	2,79E-06	2,68E-06	-	3,07E-06
	LC50	6,16E-06	5,43E-06	6,28E-06	5,95E-06	-	5,68E-06
59	GI50	6,76E-06	4,52E-06	6,76E-06	6,76E-06	-	6,76E-06
	TGI	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	-	6,76E-06
	LC50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	-	6,76E-06
100	GI50	5,44E-07	-	7,81E-07	3,99E-07	3,48E-07	9,63E-07
	TGI	9,69E-07	-	1,16E-06	7,63E-07	8,19E-07	1,46E-06
	LC50	1,59E-06	-	1,73E-06	1,75E-06	1,45E-06	1,88E-06
111	GI50	7,25E-07	4,00E-07	1,67E-07	2,64E-07	4,10E-07	2,50E-07
	TGI	2,53E-06	8,97E-06	3,72E-07	1,00E-06	1,54E-06	6,31E-07
	LC50	6,97E-06	6,97E-06	1,33E-06	6,97E-06	5,94E-06	2,90E-06
112	GI50	1,34E-06	1,19E-06	1,31E-06	1,51E-06	3,97E-06	1,39E-06
	TGI	2,82E-06	2,64E-06	3,09E-06	3,44E-06	5,84E-06	2,74E-06
	LC50	5,91E-06	5,85E-06	6,91E-06	6,91E-06	6,91E-06	5,43E-06
113	GI50	9,06E-07	9,06E-07	4,15E-07	9,26E-07	2,92E-07	1,42E-06
	TGI	2,14E-06	2,20E-06	1,70E-06	2,48E-06	6,13E-07	2,77E-06
	LC50	5,09E-06	5,32E-06	6,71E-06	6,62E-06	6,71E-06	5,37E-06
114	GI50	1,80E-07	5,30E-06	1,14E-07	3,01E-07	2,07E-07	1,70E-07
	TGI	3,75E-07	3,00E-07	3,10E-07	8,40E-07	4,62E-07	3,36E-07
	LC50	1,73E-06	4,70E-06	6,56E-06	6,38E-06	6,56E-06	7,48E-07
115	GI50	3,25E-06	1,28E-06	1,54E-06	1,67E-06	1,35E-06	6,50E-06
	TGI	6,64E-06	2,54E-06	3,59E-06	3,12E-06	3,01E-06	6,64E-06
	LC50	6,64E-06	5,01E-06	6,64E-06	5,83E-06	6,64E-06	6,64E-06

ES 2 305 843 T3

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
98	GI50	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	1,36E-06	1,66E-06
	TGI	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	2,43E-06	3,46E-06
	LC50	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	6,40E-06	4,35E-06	6,40E-06
99	GI50	8,86E-07	3,30E-06	1,50E-06	1,24E-07	1,29E-07	1,39E-07	3,29E-07	9,51E-07
	TGI	2,05E-06	5,87E-06	3,50E-06	2,41E-07	2,53E-07	3,10E-07	1,19E-06	2,10E-06
	LC50	4,76E-06	5,87E-06	5,87E-06	4,67E-07	4,95E-07	3,93E-06	3,51E-06	4,65E-06
63	GI50	7,28E-07	1,48E-06	1,05E-06	1,32E-07	1,22E-07	1,30E-07	1,75E-07	2,92E-07
	TGI	1,60E-06	2,63E-06	2,10E-06	3,22E-07	2,40E-07	2,56E-07	4,99E-07	1,09E-06
	LC50	3,48E-06	4,69E-06	4,21E-06	1,13E-06	4,69E-07	5,02E-07	2,06E-06	3,23E-06
62	GI50	6,43E-06	6,43E-06	4,55E-06	6,43E-06	3,36E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06
	TGI	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06
	LC50	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06	6,43E-06
61	GI50	2,87E-06	6,49E-06	6,49E-06	1,18E-06	1,20E-06	1,17E-06	3,48E-06	4,93E-06
	TGI	6,49E-06	6,49E-06	6,49E-06	2,25E-06	2,65E-06	2,71E-06	6,49E-06	6,49E-06
	LC50	6,49E-06	6,49E-06	6,49E-06	4,26E-06	5,83E-06	6,28E-06	6,49E-06	6,49E-06
60	GI50	1,61E-06	5,30E-06	6,70E-06	1,04E-06	1,03E-06	6,24E-07	3,15E-06	2,05E-06
	TGI	3,66E-06	6,70E-06	6,70E-06	2,16E-06	2,44E-06	1,98E-06	6,70E-06	4,42E-06
	LC50	6,70E-06	6,70E-06	6,70E-06	4,47E-06	5,77E-06	6,14E-06	6,70E-06	6,70E-06
59	GI50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	5,28E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06
	TGI	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06
	LC50	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06	6,76E-06

TABLA VIII (continuación)

100	GI50	1,88E-06	1,88E-06	1,88E-06	3,18E-07	1,81E-07	1,23E-07	6,81E-07	-
	TGI	1,88E-06	1,88E-06	1,88E-06	6,50E-07	6,38E-07	6,88E-07	1,15E-06	-
	LC50	1,88E-06	1,88E-06	1,88E-06	1,18E-06	1,26E-06	1,38E-06	1,88E-06	-
111	GI50	1,09E-06	1,44E-07	4,53E-07	5,11E-07	-	3,24E-07	1,26E-06	3,55E-07
	TGI	2,59E-06	3,66E-07	1,71E-06	2,59E-06	-	1,24E-06	2,94E-06	1,21E-06
	LC50	6,16E-06	2,06E-06	5,81E-06	6,97E-06	-	4,39E-06	6,86E-06	3,51E-06
112	GI50	1,45E-06	2,79E-06	1,91E-06	1,15E-06	-	1,11E-06	7,39E-07	1,42E-06
	TGI	2,87E-06	5,62E-06	5,43E-06	2,26E-06	-	2,76E-06	2,41E-06	2,85E-06
	LC50	5,64E-06	6,91E-06	6,91E-06	4,45E-06	-	6,85E-06	6,91E-06	5,75E-06
113	GI50	1,44E-06	1,84E-06	1,82E-06	6,91E-07	-	2,26E-07	1,91E-07	1,19E-06
	TGI	2,95E-06	3,24E-06	4,89E-06	1,76E-06	-	6,11E-07	4,95E-07	2,59E-06
	LC50	6,04E-06	5,72E-06	6,71E-06	4,50E-06	-	6,71E-06	5,79E-06	5,66E-06
114	GI50	1,57E-07	7,87E-08	2,33E-07	1,57E-07	-	1,80E-07	2,59E-07	1,43E-07

	TGI	3.50E-07	3.71E-07	1.16E-06	3.22E-07	-	3.94E-07	9.25E-07	3.49E-07
	LC50	1.52E-06	4.03E-06	6.56E-06	6.96E-07	-	4.27E-06	5.69E-06	2.03E-06
115	GI50	4.10E-06	6.64E-06	6.64E-06	1.33E-06	-	1.52E-06	6.64E-06	2.99E-06
	TGI	6.64E-06	6.64E-06	6.64E-06	2.60E-06	-	3.00E-06	6.64E-06	6.64E-06
	LC50	6.64E-06	6.64E-06	6.64E-06	5.09E-06	-	5.92E-06	6.64E-06	6.64E-06

TABLA VIII (continuación)

		DU-145	LN-caP	IGROV	IGROV-ET	SK-BR-3	MEL-28
116	GI50	3.32E-06	1.54E-06	2.05E-06	1.87E-06	1.45E-06	4.32E-06
	TGI	6.71E-06	3.10E-06	3.86E-06	3.23E-06	2.82E-06	6.71E-06
	LC50	6.71E-06	6.24E-06	6.71E-06	5.55E-06	5.51E-06	6.71E-06
117	GI50	2.41E-06	1.51E-06	1.97E-06	1.82E-06	1.55E-06	2.00E-06
	TGI	5.43E-06	2.87E-06	3.70E-06	3.11E-06	2.96E-06	4.26E-06
	LC50	6.78E-06	5.45E-06	6.78E-06	5.34E-06	5.62E-06	6.78E-06
118	GI50	1.86E-06	2.87E-06	1.45E-06	1.85E-06	8.51E-07	1.49E-06
	TGI	3.84E-06	6.70E-06	2.76E-06	3.74E-06	1.94E-06	2.88E-06
	LC50	6.70E-06	6.70E-06	5.24E-06	6.70E-06	4.42E-06	5.55E-06
119	GI50	1.99E-06	-	6.51E-07	7.64E-07	2.58E-07	1.99E-06
	TGI	1.99E-06	-	1.07E-06	1.37E-06	5.34E-07	1.99E-06
	LC50	1.99E-06	-	1.74E-06	1.99E-06	1.56E-06	1.99E-06
81	GI50	2.42E-07	7.56E-08	8.67E-08	1.00E-07	6.12E-08	3.62E-07
	TGI	6.83E-07	3.87E-07	2.09E-07	2.40E-07	1.18E-07	8.73E-07
	LC50	1.21E-06	1.27E-06	5.96E-07	6.39E-07	6.64E-07	1.68E-06
82	GI50	2.09E-07	-	6.95E-08	1.10E-07	5.89E-08	2.97E-07
	TGI	3.40E-07	-	1.13E-07	2.20E-07	1.04E-07	4.41E-07
	LC50	5.53E-07	-	1.82E-07	5.76E-07	1.84E-07	9.35E-07
83	GI50	8.30E-08	-	3.71E-08	6.52E-08	3.42E-08	2.06E-07
	TGI	2.07E-07	-	7.69E-08	1.21E-07	5.29E-08	3.40E-07
	LC50	4.61E-07	-	1.43E-07	5.87E-07	1.55E-07	5.61E-07
84	GI50	1.11E-07	-	4.72E-08	6.51E-08	2.73E-08	2.24E-07
	TGI	2.54E-07	-	9.40E-08	1.16E-07	5.34E-08	3.55E-07
	LC50	4.63E-07	-	1.55E-07	3.43E-07	1.36E-07	5.61E-07
85	GI50	1.11E-07	-	4.98E-08	7.43E-08	3.71E-08	2.30E-07
	TGI	2.53E-07	-	9.81E-08	1.44E-07	5.80E-08	3.64E-07
	LC50	4.88E-07	-	1.69E-07	4.25E-07	1.70E-07	5.79E-07
86	GI50	1.24E-07	-	1.81E-07	1.50E-07	2.89E-08	1.83E-07
	TGI	2.56E-07	-	5.23E-07	1.00E-06	1.79E-07	4.11E-07
	LC50	5.27E-07	-	6.43E-06	6.43E-06	5.07E-06	2.48E-06
87	GI50	1.90E-06	-	9.19E-07	1.29E-06	7.48E-07	1.90E-06

ES 2 305 843 T3

	TGI	1.90E-06	-	1.90E-06	1.90E-06	1.19E-06	1.90E-06
	LC50	1.90E-06	-	1.90E-06	1.90E-06	1.87E-06	1.90E-06
88	GI50	9.61E-08	-	1.32E-07	1.80E-07	9.73E-08	1.36E-07
	TGI	2.09E-07	-	3.49E-07	6.98E-07	2.24E-07	3.68E-07
	LC50	4.55E-07	-	2.51E-06	6.12E-06	5.15E-07	1.51E-06

TABLA VIII (continuación)

		A-549	K-562	PANC-1	HT-29	LOVO	LOVO-DOX	HELA	HELA-APL
116	GI50	6.71E-06	9.19E-07	6.08E-06	2.24E-06	-	1.94E-06	1.54E-06	3.00E-06
	TGI	6.71E-06	2.34E-06	6.71E-06	3.88E-06	-	3.71E-06	3.35E-06	6.71E-06
	LC50	6.71E-06	5.94E-06	6.71E-06	6.71E-06	-	6.71E-06	6.71E-06	6.71E-06
117	GI50	3.29E-06	8.41E-07	3.88E-06	1.76E-06	-	1.83E-06	1.53E-06	1.84E-06
	TGI	6.78E-06	2.10E-06	6.78E-06	3.38E-06	-	3.59E-06	2.89E-06	3.98E-06
	LC50	6.78E-06	5.22E-06	6.78E-06	6.49E-06	-	6.78E-06	5.46E-06	6.78E-06
118	GI50	1.96E-06	1.60E-06	2.09E-06	1.20E-06	-	1.59E-06	1.57E-06	1.86E-06
	TGI	4.21E-06	3.92E-06	4.74E-06	2.84E-06	-	3.28E-06	3.30E-06	4.15E-06
	LC50	6.70E-06	6.70E-06	6.70E-06	6.70E-06	-	6.70E-06	6.70E-06	6.70E-06
119	GI50	1.99E-06	1.99E-06	1.99E-06	8.64E-07	-	5.91E-07	3.79E-07	1.99E-06
	TGI	1.99E-06	1.99E-06	1.99E-06	1.35E-06	-	1.16E-06	6.64E-07	1.99E-06
	LC50	1.99E-06	1.99E-06	1.99E-06	1.99E-06	-	1.99E-06	1.99E-06	1.99E-06
81	GI50	4.57E-07	1.84E-06	1.40E-06	1.02E-07	8.92E-08	7.01E-08	1.99E-07	3.42E-07
	TGI	9.04E-07	1.84E-06	1.84E-06	2.23E-07	1.72E-07	1.20E-07	6.33E-07	7.87E-07
	LC50	1.57E-06	1.84E-06	1.84E-06	5.43E-07	4.45E-07	3.69E-07	1.44E-06	1.84E-06
82	GI50	2.91E-07	6.58E-07	9.65E-07	7.75E-08	4.06E-08	4.53E-08	1.27E-07	1.92E-07
	TGI	6.03E-07	1.02E-06	1.84E-06	1.19E-07	8.73E-08	9.10E-08	2.75E-07	3.25E-07
	LC50	1.49E-06	1.59E-06	1.84E-06	1.87E-07	1.80E-07	8.92E-07	5.21E-07	5.51E-07
83	GI50	2.21E-07	3.33E-07	6.58E-07	3.68E-08	3.03E-08	3.82E-08	5.19E-08	9.65E-08
	TGI	3.62E-07	5.08E-07	1.07E-06	8.24E-08	6.27E-08	7.81E-08	2.00E-07	2.28E-07
	LC50	5.93E-07	1.13E-06	1.75E-06	1.72E-07	1.65E-07	1.84E-06	4.75E-07	4.70E-07
84	GI50	2.24E-07	5.60E-07	7.25E-07	6.27E-08	3.17E-08	3.23E-08	7.06E-08	1.17E-07
	TGI	3.96E-07	9.28E-07	1.17E-06	9.77E-08	7.25E-08	6.88E-08	2.17E-07	2.49E-07
	LC50	8.48E-07	1.42E-06	1.84E-06	1.52E-07	1.50E-07	1.76E-07	4.51E-07	4.67E-07
85	GI50	1.92E-07	3.01E-07	6.94E-07	7.31E-08	3.28E-08	3.70E-08	7.86E-08	9.07E-08
	TGI	3.39E-07	7.13E-07	1.04E-06	1.16E-07	8.16E-08	8.77E-08	1.94E-07	1.91E-07
	LC50	5.99E-07	1.38E-06	1.57E-06	2.78E-07	1.92E-07	8.47E-07	4.62E-07	4.27E-07
86	GI50	1.25E-07	1.10E-06	9.84E-07	1.29E-07	6.37E-08	7.33E-08	1.77E-07	4.24E-07
	TGI	2.87E-07	2.32E-06	2.17E-06	3.73E-07	2.89E-07	2.69E-07	8.17E-07	1.65E-06
	LC50	8.10E-07	4.87E-06	4.77E-06	5.07E-06	4.68E-06	6.43E-06	3.90E-06	6.07E-06
87	GI50	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.58E-06	9.57E-07	5.13E-07	1.90E-06	1.90E-06

ES 2 305 843 T3

	TGI	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.32E-06	1.90E-06	1.90E-06
	LC50	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06	1.90E-06
88	GI50	1.05E-07	1.51E-06	9.61E-07	1.02E-07	9.30E-08	1.25E-07	1.96E-07	3.01E-07
	TGI	2.43E-07	2.58E-06	2.01E-06	2.31E-07	2.33E-07	3.91E-07	8.63E-07	1.25E-06
	LC50	5.64E-07	4.41E-06	4.21E-06	5.21E-07	5.86E-07	5.22E-06	3.04E-06	3.67E-06

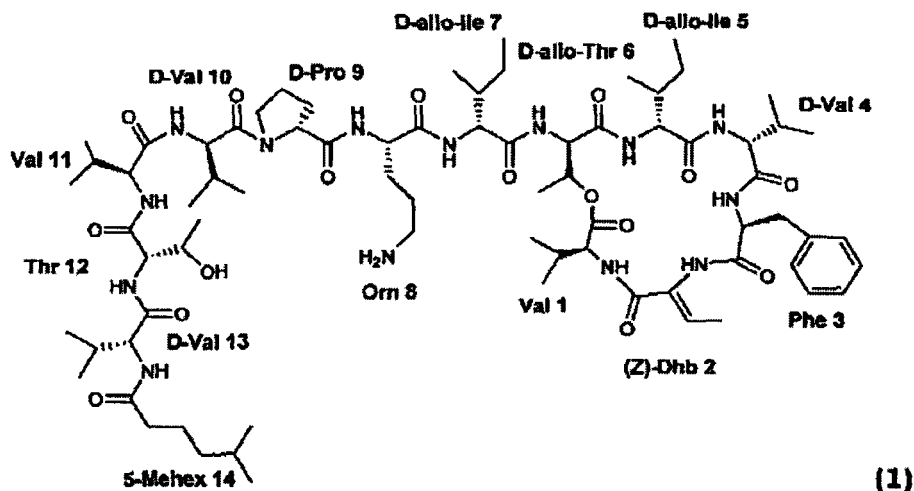
TABLA IX

Datos de actividad (Molar)

		MB-231	A-549	HT-29
101	GI50	5.49E-06	5.49E-06	4.45E-06
	TGI	5.49E-06	5.49E-06	4.60E-06
	LC50	5.49E-06	5.49E-06	4.86E-06
102	GI50	5.54E-06	4.53E-06	5.54E-06
	TGI	5.54E-06	5.54E-06	5.54E-06
	LC50	5.54E-06	5.54E-06	5.54E-06
103	GI50	6.83E-06	6.83E-06	6.83E-06
	TGI	6.83E-06	6.83E-06	6.83E-06
	LC50	6.83E-06	6.83E-06	6.83E-06
104	GI50	5.09E-06	9.42E-07	3.14E-07
	TGI	5.34E-06	1.13E-06	3.39E-07
	LC50	5.59E-06	1.51E-06	3.71E-07
105	GI50	6.33E-06	2.28E-06	8.24E-07
	TGI	6.33E-06	2.60E-06	8.87E-07
	LC50	6.33E-06	3.04E-06	8.87E-07
106	GI50	6.77E-06	6.77E-06	6.77E-06
	TGI	6.77E-06	6.77E-06	6.77E-06
	LC50	6.77E-06	6.77E-06	6.77E-06
107	GI50	6.80E-06	6.80E-06	6.80E-06
	TGI	6.80E-06	6.80E-06	6.80E-06
	LC50	6.80E-06	6.80E-06	6.80E-06
108	GI50	6.53E-06	6.53E-06	6.53E-06
	TGI	6.53E-06	6.53E-06	6.53E-06
	LC50	6.53E-06	6.53E-06	6.53E-06
109	GI50	6.26E-06	6.26E-06	6.26E-06
	TGI	6.26E-06	6.26E-06	6.26E-06
	LC50	6.26E-06	6.26E-06	6.26E-06
110	GI50	3.20E-06	8.79E-07	4.08E-07
	TGI	3.71E-06	1.13E-06	5.15E-07
	LC50	6.28E-06	1.63E-06	6.91E-07

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto basado en la estructura de kahalalido F y que es según la fórmula 1,



diferente en la identidad del aminoácido L-Orn en la posición 8 que está sustituido por otro aminoácido natural o no natural, y/o está enmascarado con uno o más grupos orgánicos sustituyentes,

y compuesto que puede, opcionalmente, también ser diferente de la fórmula 1 mediante la modificación de los grupos acilo terminales

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el aminoácido en la posición 8 es una L-Orn enmascarada.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en donde la L-Orn en la posición 8 está enmascarada con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que incluye sustituyentes alquilo y grupos heterocíclicos.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde la L-Orn en la posición 8 se ha sustituido por otro aminoácido natural o no natural.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el acilo terminal está modificado.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en donde el acilo terminal es 4(S)-metilhexilo.

7. Un compuesto basado en la estructura del kahalalido F de fórmula 1 designado KF, y seleccionado de: [Glu⁸]-KF, [Lys⁸]-KF, [Lys⁸, (4S)-MeHex¹⁴]-KF, [N(Me)₂, N'(Me)₂-Arg⁸]-KF, [N(Me,Ph), N'(Me)₂-Arg⁸]-KF, [N(CH₂)₄, N'(Me)₂-Arg⁸]-KF, [N(CH₂)₄, N'(CH₂)₄-Arg⁸]-KF, [Nδ(CHN(CH₂)₄, N'(CH₂)₄)-Orn⁸]-KF, [Nε(Me)₃Lys⁸, (4S)-MeHex¹⁴]-KF, [Orn(NδTFA)⁸, (4S)-MeHex¹⁴]-KF, [Orn(Biot)⁸]-KF

en donde el aminoácido o grupo indicado entre paréntesis es la modificación introducida en la estructura del kahalalido F.