

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 233**

51 Int. Cl.:

C07K 7/64 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2017** **PCT/JP2017/032984**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2018** **WO18052002**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2017** **E 17850903 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2022** **EP 3514167**

54 Título: **Péptido de unión a trombospondina 1**

30 Prioridad:

13.09.2016 JP 2016178955

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

01.06.2022

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP y
PEPTIDREAM INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

YAMAGUCHI, TAKAHIRO;
MORI, YUTAKA;
SAITO, HIRONAO;
KUBOTA, HIDEKI;
FURUKAWA, AKIHIRO;
OTSUKA, ERI;
ISHIGAI, YUTAKA;
IJIRI, HIROSHI y
REID, PATRICK

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 913 233 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptido de unión a trombospondina 1

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos, que pueden estimular la angiogénesis al inhibir la función de un inhibidor de la angiogénesis (trombospondina 1/TSP1) y son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como la isquemia crítica de las extremidades.

Técnica anterior

La isquemia crítica de las extremidades (ICE) es una afección en la que se produce dolor en reposo debido a la obstrucción de la circulación sanguínea en las extremidades inferiores y se produce una úlcera o necrosis en la periferia de las extremidades inferiores. La ICE se clasifica en estadios III a IV y estadios 4 a 6, respectivamente, de acuerdo las clasificaciones de Fontaine y Rutherford (BNP 1).

La ICE se ha considerado problemática debido al mal pronóstico y la alta mortalidad, y se han realizado estudios sobre una terapia en pacientes con ICE, en los que se suprime el progreso de la úlcera o necrosis de las extremidades mediante el remodelado del sistema vascular a través de la revascularización de los tejidos isquémicos y el suministro de oxígeno y nutrientes a los tejidos isquémicos (BNP 2). Hasta ahora se han hecho diversos intentos para aplicar una terapia génica utilizando factores de crecimiento proangiogénicos para la ICE, pero a diferencia de los estudios con animales, no se ha demostrado que tal terapia muestre eficacia en ensayos clínicos. A la luz de tales resultados de ensayos clínicos, otro enfoque se ha puesto en los factores angiostáticos, proponiendo una hipótesis sobre la importancia del equilibrio entre los factores proangiogénicos y angiostáticos (BNP 3 y 4).

La trombospondina 1 (TSP1), una glicoproteína de la que se ha informado que actúa de manera inhibitoria sobre la angiogénesis, se libera de los trombocitos activados y que la sintetizan y secretan numerosos tipos celulares, incluidas las células endoteliales, miocitos lisos, células mesangiales renales, células tubulares y podocitos (BNP 5 a 7). La expresión de la TSP1 aumenta en la sangre de los pacientes con enfermedad vascular periférica y en los músculos esqueléticos de las extremidades inferiores de los pacientes con ICE, y este hallazgo sugiere la participación de la TSP1 en el progreso de úlceras o necrosis en las extremidades inferiores de los pacientes con ICE (BNP 8 y 9). Dado que la TSP1 limita la recuperación de la circulación sanguínea después de la isquemia-reperusión de las patas traseras en ratas, y los ratones deficientes en TSP1 muestran una angiogénesis potenciada después de la isquemia de las patas traseras, se considera que la TSP1 tiene un efecto inhibitorio sobre la recuperación de la circulación sanguínea después de la isquemia de las patas traseras (BNP 10 y 11). Además, dado que los ratones deficientes en TSP1 muestran un aumento de la circulación sanguínea en las áreas heridas y una reducción aumentada del tamaño de las heridas, puede esperarse que la inhibición de la función de la TSP1 tenga un efecto curativo sobre las heridas en pacientes con ICE (BNP 12).

La TSP1 no solo tiene actividad angioestática sino también otras actividades farmacológicas, y se considera que está implicada en muchas enfermedades. La TSP1, secretada por los trombocitos, potencia los niveles de PAI-1 en el sistema fibrinolítico y estimula la trombogénesis (BNP 13). Los pacientes obesos y resistentes a la insulina muestran un aumento de los niveles de TSP1, lo que sugiere que la TSP1 actúa sobre los macrófagos estimulando las respuestas inflamatorias inducidas por la obesidad y empeorar la resistencia a la insulina (BNP 14 y 15). La TSP1 estimula la apoptosis de los podocitos renales e induce la disfunción de los podocitos (BNP 16). La TSP1 se une a la proteína reguladora de señales α en células no fagocíticas, activa la NADPH oxidasa, limita la vasodilatación e induce daño por isquemia reperusión renal (BNP 17). Estos resultados sugieren la posibilidad de que la inhibición de la TSP1 pueda mejorar el infarto de miocardio, y la inflamación y la resistencia a la insulina en pacientes obesos, así como trastornos renales, incluida la lesión por isquemia-reperusión. Además, las micropartículas procedentes de trombocitos liberadas por la TSP1 inducen crisis vasooclusivas en pacientes con anemia drepanocítica (BNP 18 y 19). Adicionalmente, se informa que la TSP1 estimula la migración y adhesión de los monocitos, contribuyendo a una inflamación vascular potenciada durante el desarrollo del aneurisma aórtico (BNP 20). Se informa que la TSP1 puede estar implicada tanto en la supresión como en el estímulo de cánceres al actuar sobre el crecimiento, la adhesión y la invasión de células cancerosas (BNP 21).

Por otra parte, existen algunos anticuerpos (PTL 1) y polipéptidos (PTL 2) conocidos como antagonistas de la unión de TSP1 al receptor CD47. Sin embargo, no se conoce la unión de polipéptidos macrocíclicos a la TSP1.

Listado de citas

Bibliografía de patente

BP 1: Documento WO 2008/060785

5 BNP 1: Kinlay S. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9: e001946.
BNP 2: Davies MG. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2012; 8: 20-27.
BNP 3: Hellsten Y, Hoier B. *Biochem. Soc. Trans.* 2014; 42: 1616-1622.
BNP 4: Olfert IM. *Microcirculation* 2016; 23: 146-156.
BNP 5: Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, *et al.* *Nat Med.* 2000; 6: 41-48.

10 BNP 6: Henkin J, Volpert OV. *Expert Opin Ther Targets.* 2011; 15(12): 1369-1386.
BNP 7: Murphy-Ullrich JE, Iozzo RV. *Matrix Biol.* 2012; 31(3): 152-154.
BNP 8: Smadja DM, d'Audigier C, Bieche I, *et al.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: 551-559.
BNP 9: Favier J, Germain S, Emmerich J, *et al.* *J Pathol* 2005; 207: 358-366.
BNP 10: Isenberg JS, Romeo MJ, Abu-Asab M, *et al.* *Circ Res.* 2007; 100(5): 712-720.

15 BNP 11: Csanyi G, Yao M, Rodriguez AI, *et al.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2966-2973.
BNP 12: Soto-Pantoja DR, Shih HB, Maxhimer JB, *et al.* *Matrix Biol.* 2014; 37: 25-34.
BNP 13: Prakash P, Kulkarni PP, Chauhan AK. *Blood* 2015; 125(2): 399-406.
BNP 14: Varma V, Borengasser A, Bodies AM, *et al.* *Diabetes.* 2008; 57(2): 432-439.
BNP 15: Li Y, Tong X, Rumala C, *et al.* *PLoS One.* 2011; 6(10): e26656.

20 BNP 16: Cui W, Maimaitiyiming H, Zhou Q, *et al.* *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(7): 1323-1333.
BNP 17: Yao M, Rogers NM, Csanyi G, *et al.* *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(6): 1171-1186.
BNP 18: Hagag AA, Elmashad G, Abd El-Lateef AE. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014; 6(1): e2014044.
BNP 19: Camus SM, Gausseres B, Bonnin P, *et al.* *Blood.* 2012; 120(25): 5050-5058.
BNP 20: Liu Z, Morgan S, Ren J, *et al.* *Circ Res.* 2015; 117(2): 129-141.

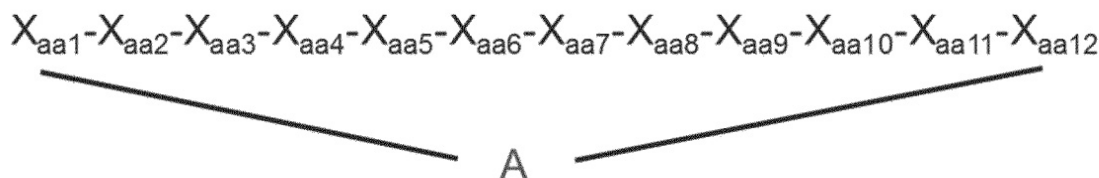
25 BNP 21: Esemuede N, Lee T, Pierre-Paul D. *et al.*, The role of thrombospondin-1 in human disease. *J Surg Res.* 2004;122(1): 135-42.

30 Problema técnico

35

Los presentes inventores han realizado intensos estudios para lograr el mencionado objeto, y como resultado, descubrieron que los polipéptidos macrocíclicos que tienen secuencias de aminoácidos particulares se unen a la TSP1 para bloquear la adhesión celular a la TSP1, inhibiendo de este modo la función de la TSP1; y, así, los inventores completaron la presente invención.

45 [1] Un polipéptido macrocíclico representado por la fórmula (I)



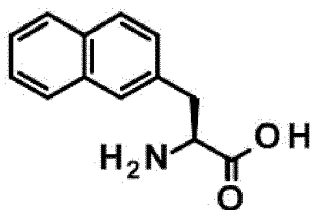
(fórmula (I))

50

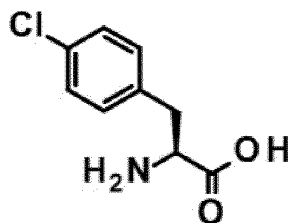
55

X_{aa6} es un resto de Arg, Lys, His, Ser, Cit o MO2;
 X_{aa7} es un resto de Asn o Asp;
 X_{aa8} es un resto de Trp, 2Nal o 6CW;
 X_{aa9} es un resto de Val, Nle, Ahp o Met;
 5 X_{aa10} es un resto de Arg, Lys, His, AMF, Phg o Val;
 X_{aa11} es un resto de Trp o 2Nal;
 X_{aa12} es un resto de Val, Tie o Phe;
 en donde

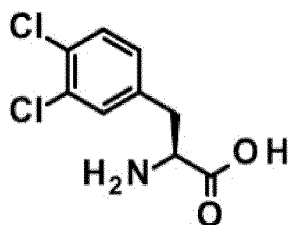
10 2Nal representa



15 4CF representa

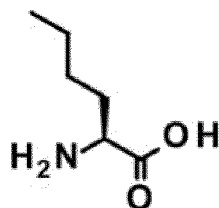


DCF representa



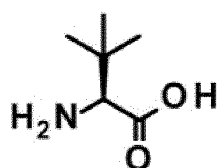
20

Nle representa

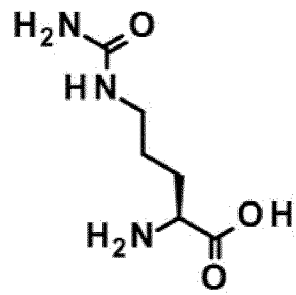


25

Tie representa

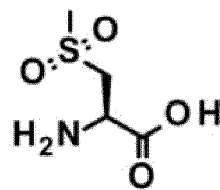


Cit representa



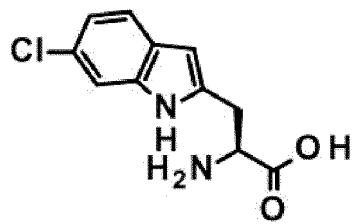
5

MO2 representa

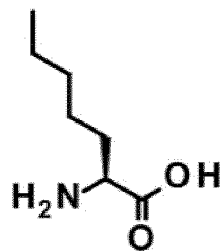


10

6CW representa

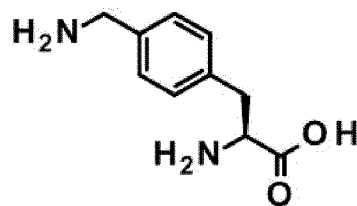


Ahp representa



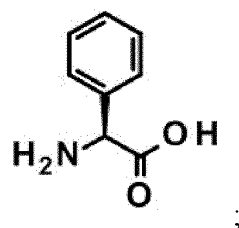
15

AMF representa

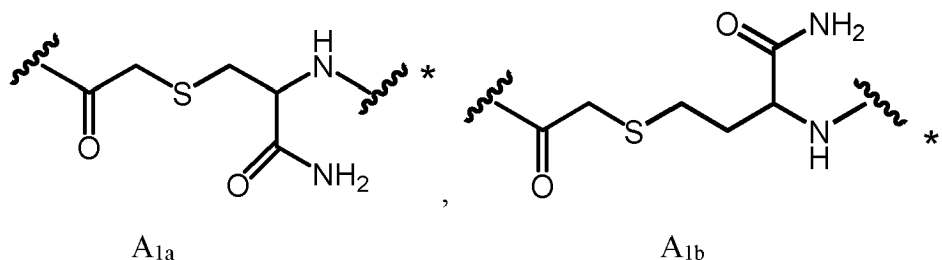


20

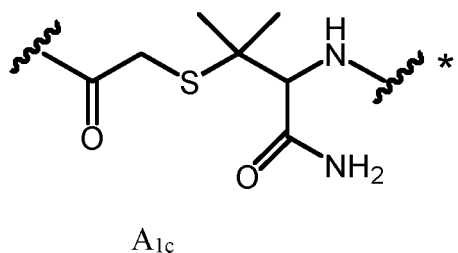
Phg representa



A es un grupo de unión de fórmula:



o



en donde



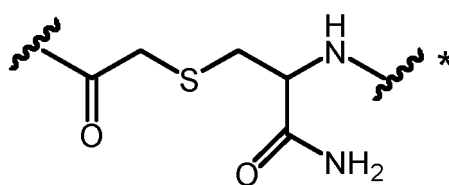
representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de X_{aa1}, o en ausencia de X_{aa1}, representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de X_{aa2},



representa un punto de unión al grupo carbonilo C-terminal de X_{aa12}.

[2] El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo como se expone en [1], en donde X_{aa1} es un resto de Arg, Lys o Gly, o está ausente;

- X_{aa2} es un resto de 2Nal;
- X_{aa3} es un resto de Ile o Arg;
- X_{aa4} es un resto de Ser;
- X_{aa5} es un resto de Gly;
- X_{aa6} es un resto de Arg, Lys, His o Ser;
- X_{aa7} es un resto de Asn o Asp;
- X_{aa8} es un resto de Trp;
- X_{aa9} es un resto de Val, Nle o Ahp;
- X_{aa10} es un resto de Arg, Lys, His, Phg o Val;
- X_{aa11} es un resto de Trp;
- X_{aa12} es un resto de Val;
- A es

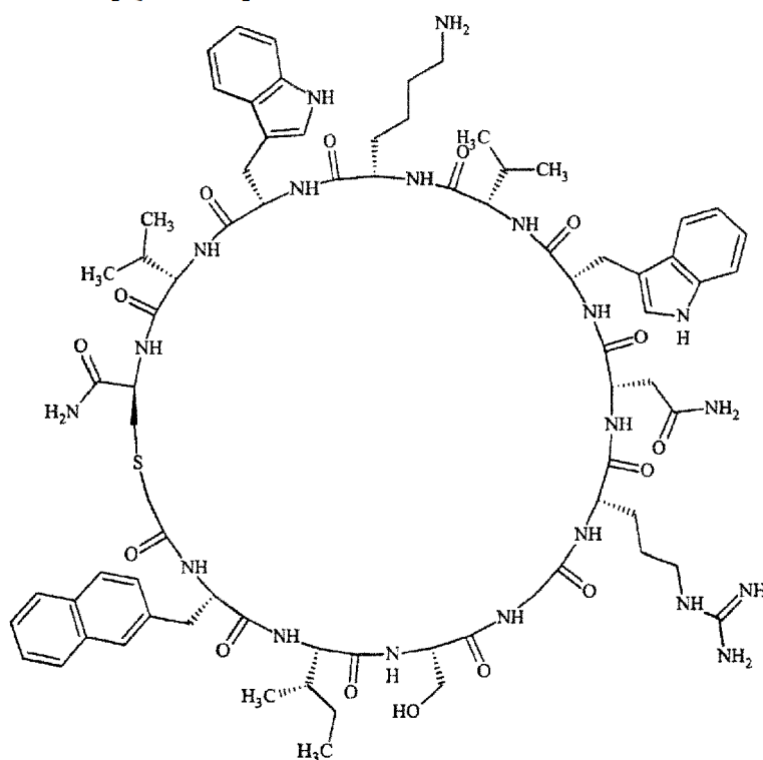


A_{1a}

[3] El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo como se expone en [2], en donde el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que

5

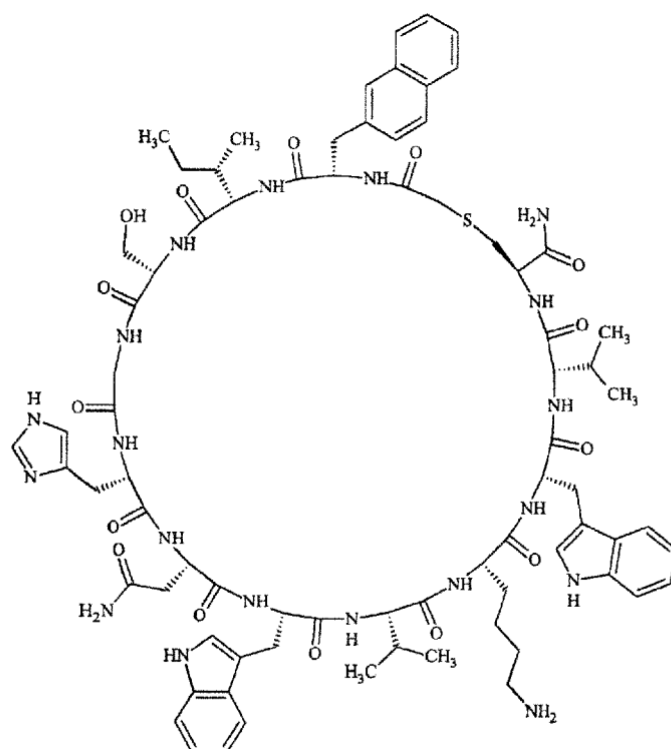
[Quím. 17]



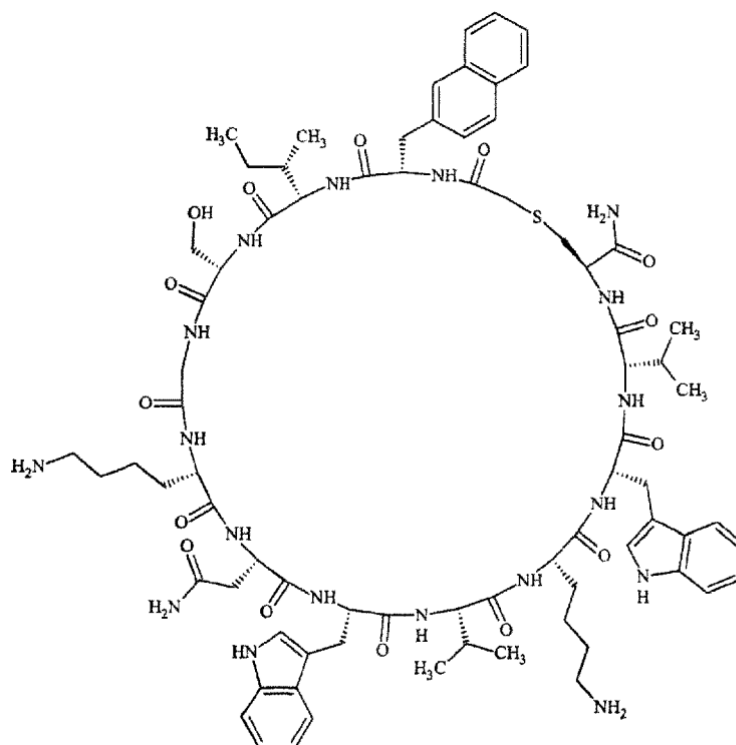


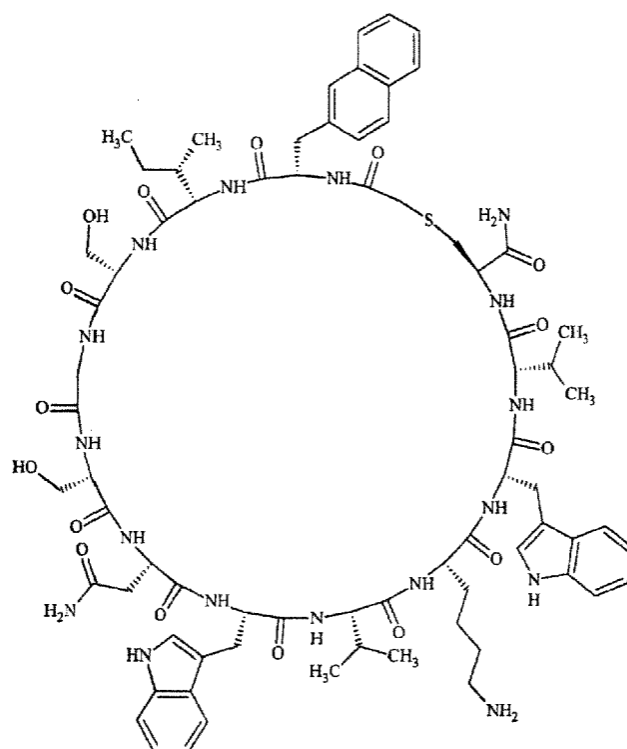
[Quím. 18]



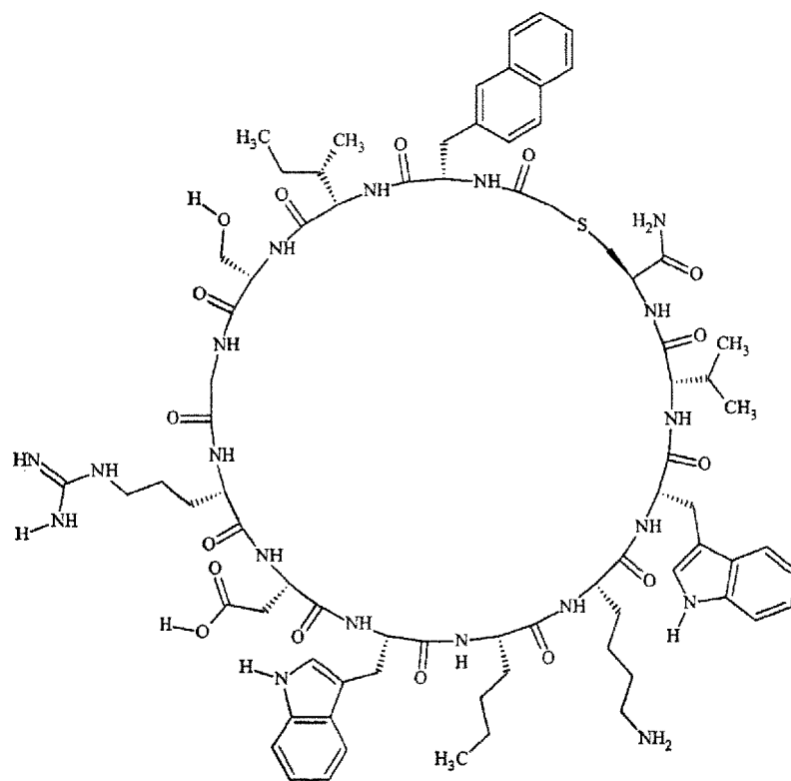


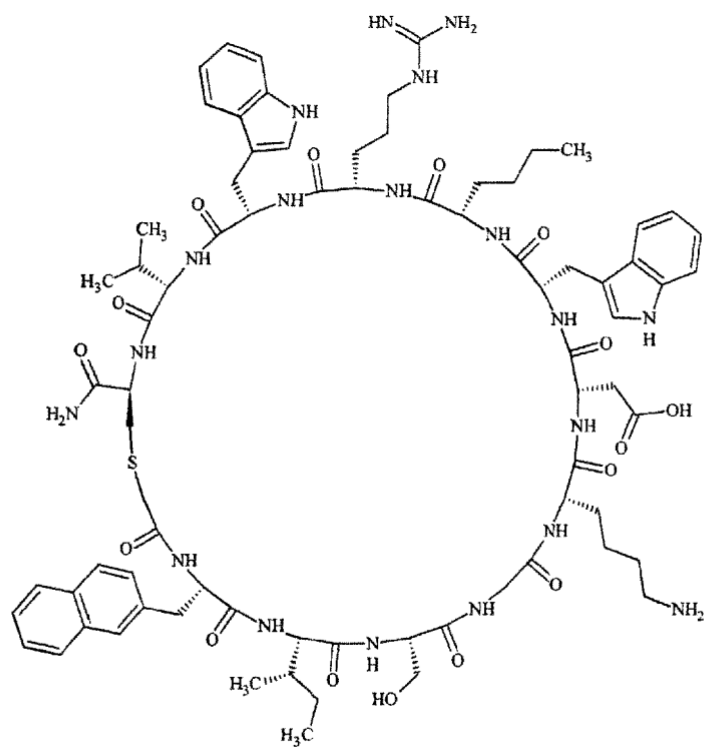
[Quím. 19]



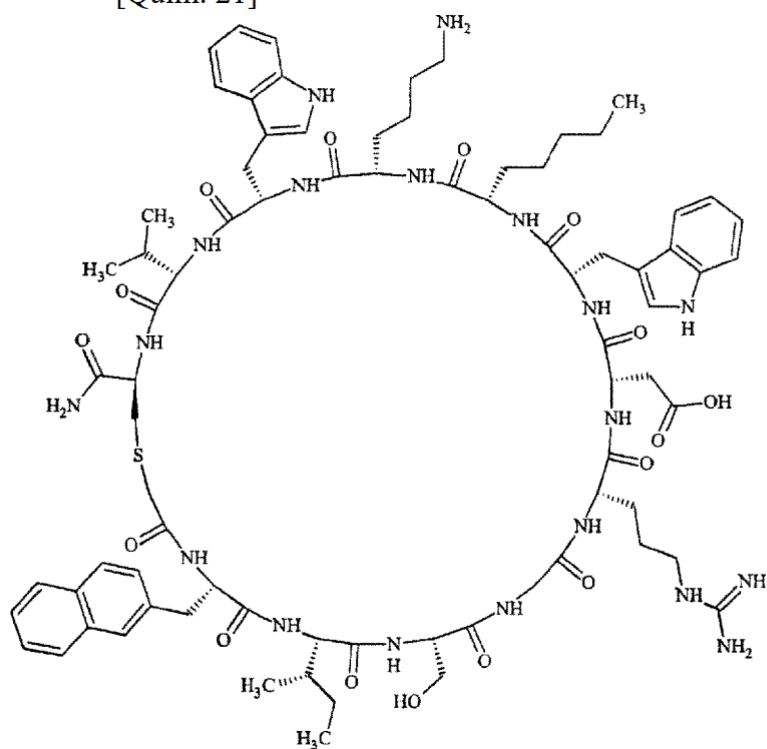


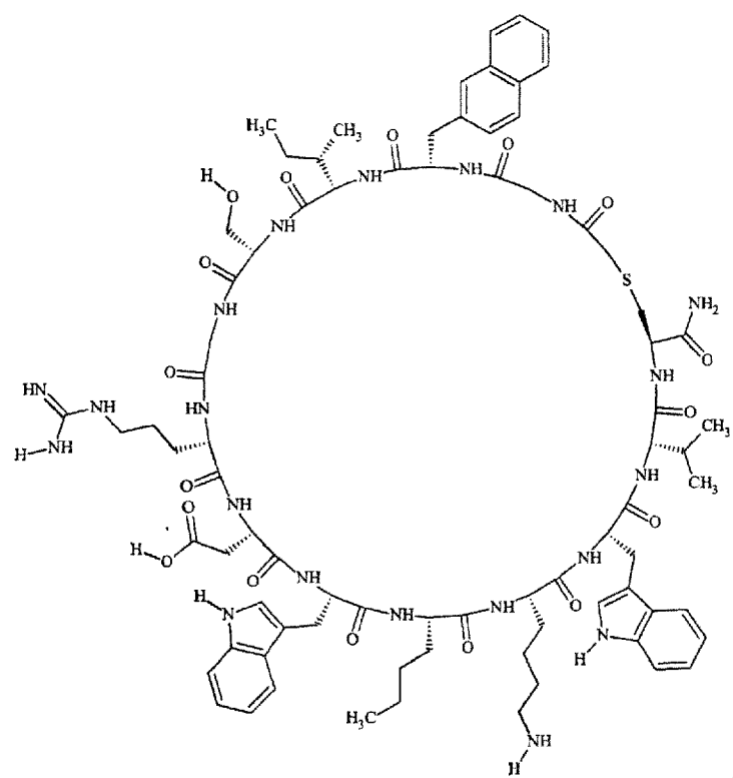
[Quím. 20]



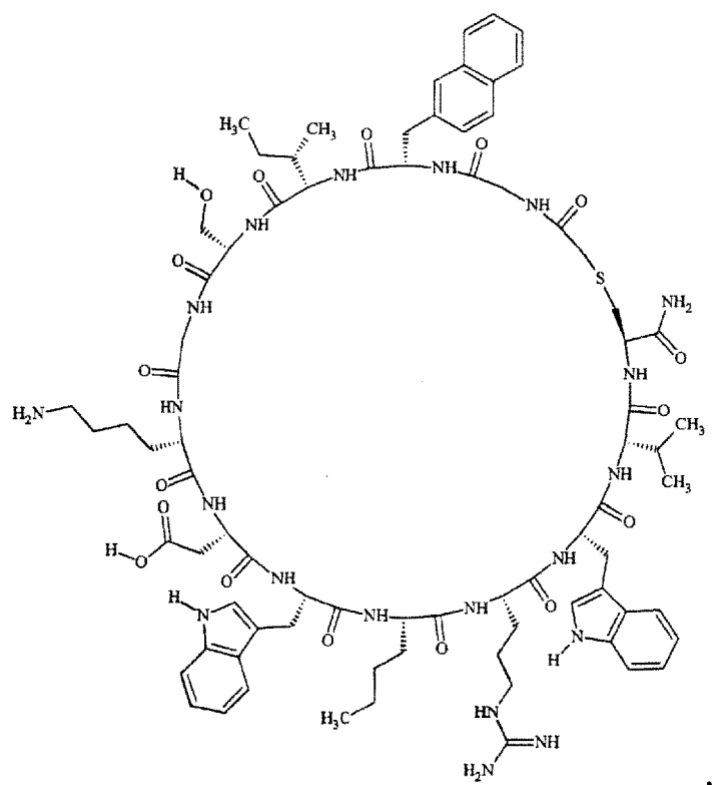


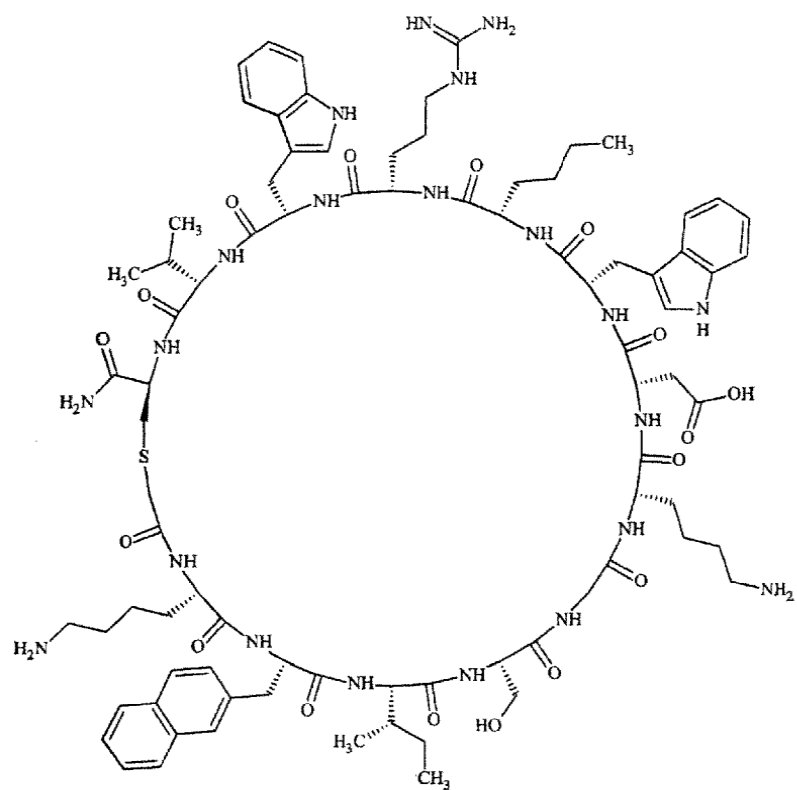
[Quím. 21]



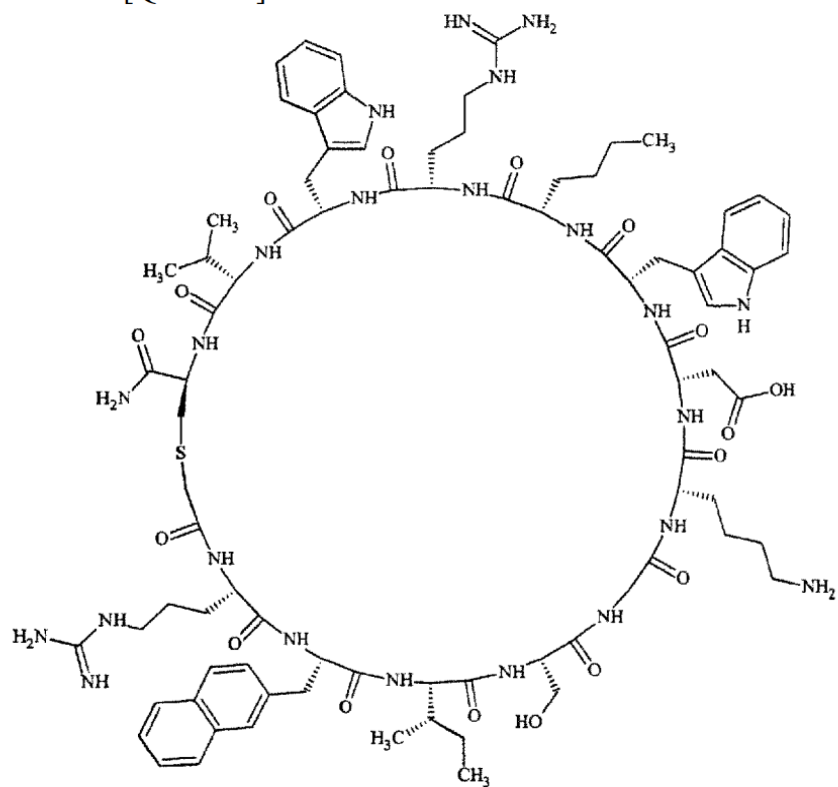


[Quím. 22]

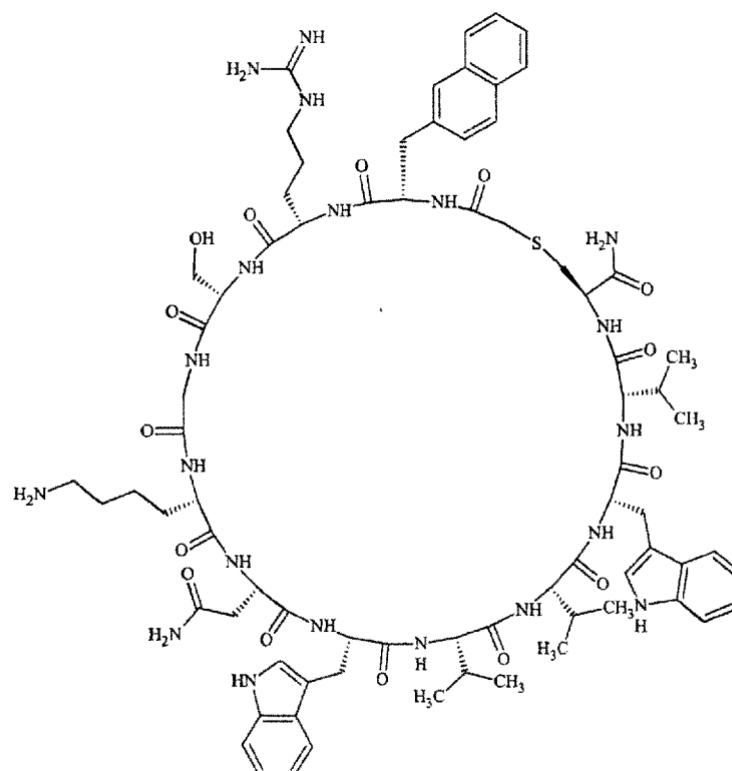




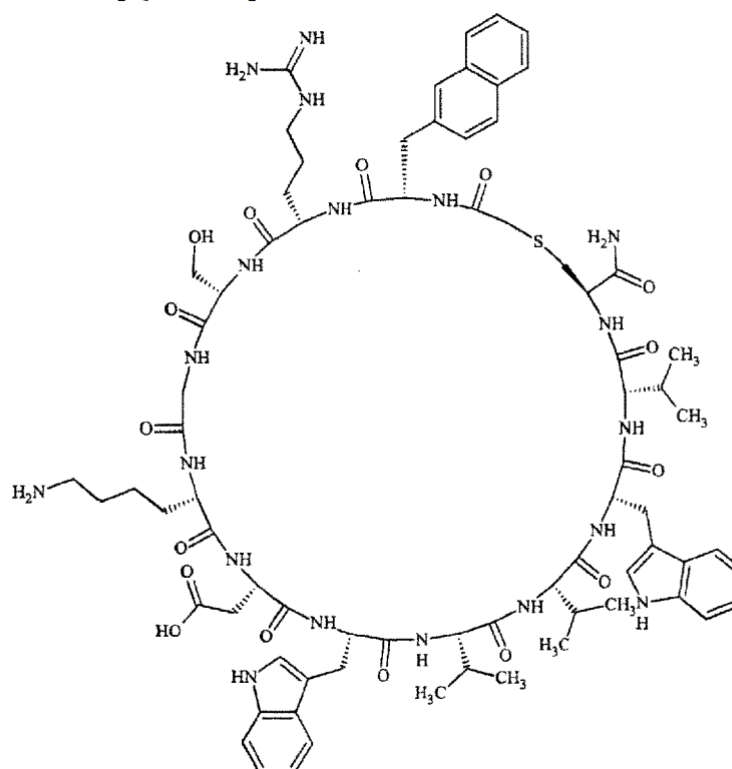
[Quím. 23]



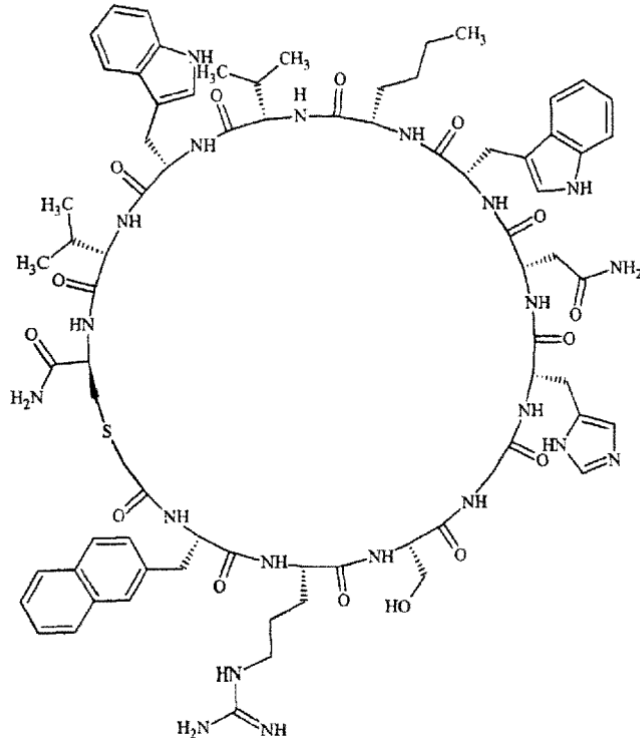
[Quím. 24]



[Quím. 25]

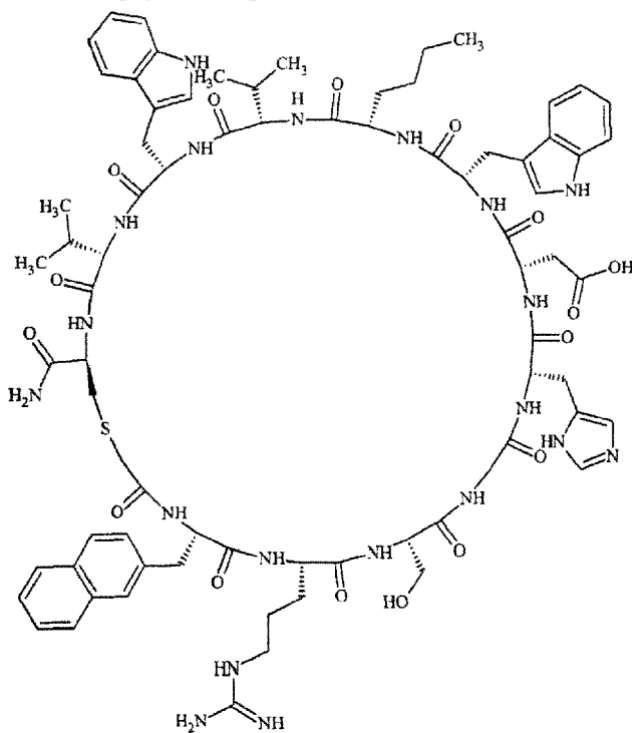


[Quím. 26]



y

[Quím. 27]



5

[4] El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de [1] a [3]], para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o síntoma.

10

[5]. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso como se expone en [4], en donde la enfermedad o síntoma es isquemia crítica de las extremidades o enfermedad arterial periférica.

[6]. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo como se expone en uno cualquiera de [1] a [3]], para su uso en el estímulo de la angiogénesis.

5 Efectos ventajosos de la invención

Los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden unirse a la TSP1 para bloquear la adhesión de células, tales como células endoteliales vasculares, a TSP1. Por lo tanto, los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o síntomas inducidos por la expresión aumentada de la TSP1. Además, los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles como promotores de la angiogénesis.

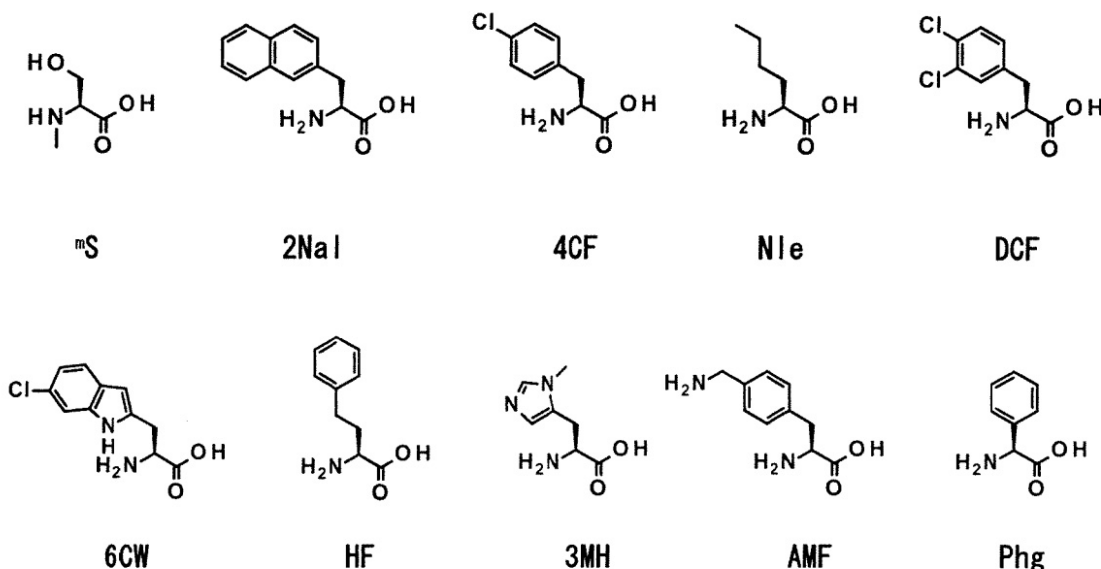
Descripción de las realizaciones

(Definiciones)

Como se hace referencia en el presente documento, aminoácidos naturales se refiere a aminoácidos no modificados que se encuentran comúnmente en proteínas de origen natural, y más particularmente se refiere a alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. En el presente documento, los aminoácidos naturales pueden indicarse mediante códigos de tres letras o códigos de una letra (es decir, alanina: Ala o A; arginina: Arg o R; asparagina: Asn o N; ácido aspártico: Asp o D; cisteína: Cys o C; ácido glutámico: Glu o E; glutamina: Gln o Q; glicina: Gly o G; histidina: His o H; isoleucina: Ile o I; leucina: Leu o L; lisina: Lys o K; metionina: Met o M; fenilalanina: Phe o F; prolina: Pro o P; serina: Ser o S; treonina: Thr o T; triptófano: Trp o W; tirosina: Tyr o Y; valina: Val o V).

Como se hace referencia en el presente documento, aminoácidos no naturales se refiere a otros aminoácidos distintos de los aminoácidos naturales y también incluye versiones modificadas de aminoácidos naturales. Las abreviaturas de los aminoácidos no naturales a los que se hace referencia en el presente documento se enumeran a continuación.

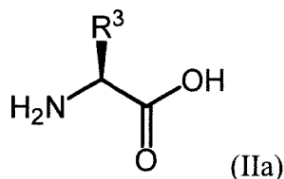
[Quím. 44]



Cuando el término "aminoácido (o aminoácidos)" se usa en el presente documento para describir un aminoácido (o aminoácidos) constitucional (o constitucionales) de un polipéptido, este término se refiere a uno o más restos de aminoácidos. A menos que se especifique otra cosa, los aminoácidos a los que se hace referencia en el presente documento son L-aminoácidos.

Como se hace referencia en el presente documento, el aminoácido alifático es un aminoácido representado por la fórmula (IIa):

[Quím. 45]

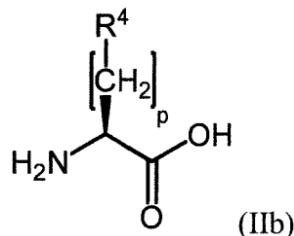


(en donde R^3 es alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6}).

- 5 Los ejemplos de aminoácidos alifáticos naturales incluyen Ala, Val, Leu e Ile. Los ejemplos de aminoácidos alifáticos no naturales incluyen, pero sin limitación, Nle, Tie, Ahp, Aoc, Alg y Btg.

Como se hace referencia en el presente documento, el aminoácido aromático es un aminoácido representado por la fórmula (IIb)

[Quím. 46]

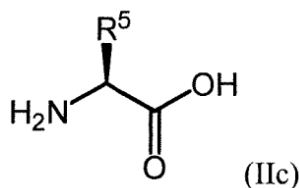


(en donde R^4 es un grupo aromático seleccionado de fenilo, tienilo, naftilo, indolilo, benzofuranilo y benzotienilo, en donde el grupo aromático puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , átomos de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-3} ; y p es un número entero de 0 a 3).

Los ejemplos de aminoácidos aromáticos naturales incluyen Phe, Tyr y Trp. Los ejemplos de aminoácidos aromáticos no naturales incluyen, pero sin limitación, 2Nal, 4CF, DCF, 6CW, HF y Phg.

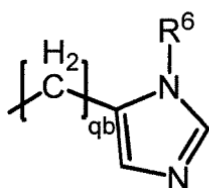
- 20 Como se hace referencia en el presente documento, el aminoácido básico es un aminoácido representado por la fórmula (IIc)

[Quím. 47]



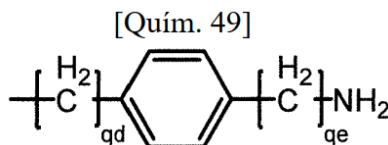
- 25 [en donde R^5 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_{qa}NH_2$ (en donde qa es un número entero de 1 a 6), la fórmula

[Quím. 48]



(en donde R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y qb es un número entero de 1 a 6), la fórmula -

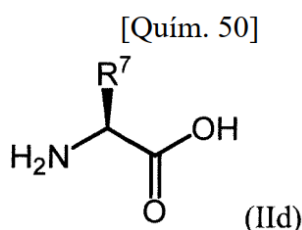
$(\text{CH}_2)_{q_c}\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ (en donde q_c es un número entero de 1 a 6), o la fórmula



5 (en donde q_d y q_e son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3)].

Los ejemplos de aminoácidos básicos naturales incluyen Lys, His y Arg. Los ejemplos de aminoácidos básicos no naturales incluyen, pero sin limitación, 3MH y AMF.

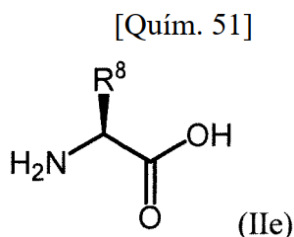
10 Como se hace referencia en el presente documento, el aminoácido neutro es un aminoácido representado por la fórmula (II d)



15 [en donde R^7 es un grupo representado por la fórmula $-(\text{CH}_2)_{r_a}\text{NHCONH}_2$ (en donde r_a es un número entero de 1 a 6 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6)), o la fórmula $-(\text{CH}_2)_{r_b}\text{SH}$ (en donde r_b es un número entero de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2, or 3))], Gly, Met, La MO1, La MO2, Pro, 3HyP, Asn, Gln, Ser, ^mS, MS, Thr, C(O), C(O2) o Pen.

20 Los ejemplos de aminoácidos neutros naturales incluyen Gly, Ser, Thr, Cys, Met, Pro, Asn y Gln. Los ejemplos de aminoácidos neutros no naturales incluyen, pero sin limitación, La MO1, MO2, 3HyP, ^mS, MS, Alb, Cit, Hct, Hcy, C(O), C(O2) y Pen.

Como se hace referencia en el presente documento, el aminoácido ácido es un aminoácido representado por la fórmula (II e)



[en donde R^8 es un grupo representado por la fórmula $-(\text{CH}_2)_s\text{COOH}$ (en donde s es un número entero de 1 a 6)].

30 Los ejemplos de aminoácidos ácidos naturales incluyen Asp y Glu.

Como se hace referencia en el presente documento, alquilo C_{1-3} se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo o 2-propilo.

35 Como se hace referencia en el presente documento, alquilo C_{1-6} se refiere a un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo o 2,3-dimetil-1-butilo.

40 Como se hace referencia en el presente documento, alqueno C_{2-6} se refiere a un alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene uno o más dobles enlaces, tales como vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo o 3-metil-2-pentenilo, con vinilo, 2-propenilo (alilo), 3-butenilo, 4-pentenilo o 5-hexenilo siendo preferidos.

Como se hace referencia en el presente documento, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo o grupo ciclohexilo.

Como se hace referencia en el presente documento, los átomos de halógeno son F, Cl, Br o I.

Como se hace referencia en el presente documento, alcoxi C₁₋₃ se refiere a un grupo hidroxilo sustituido por un grupo alquilo C₁₋₃ como se define anteriormente, tal como metoxi, etoxi, 1-propoxi o 2-propoxi.

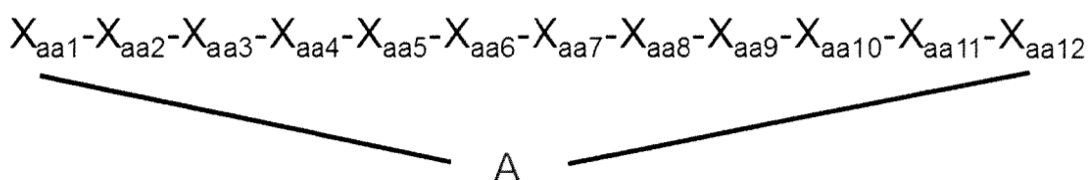
Como se hace referencia en el presente documento, actividad inhibitoria de la TSP1 se refiere a la actividad de inhibir uno o más efectos de la TSP1, incluido el efecto angiostático. La actividad inhibitoria de la TSP1 se mide mediante un ensayo de inhibición de la adhesión celular utilizando TSP1 humana y células endoteliales vasculares como se describe a continuación en el presente documento en la sección de Ejemplos. En este ensayo, cuando la concentración inhibitoria del 50 % (CI₅₀) de una sustancia de prueba es 200 nM o menos, se determina que la sustancia de prueba tiene actividad inhibitoria de TSP1.

(Polipéptido (o polipéptidos) macrocíclico (o macrocíclicos) de la presente invención)

La presente invención se refiere a polipéptidos macrocíclicos novedosos que tienen actividad inhibidora de la TSP1.

En un modo, el compuesto de la presente invención es un polipéptido macrocíclico representado por la fórmula (I)

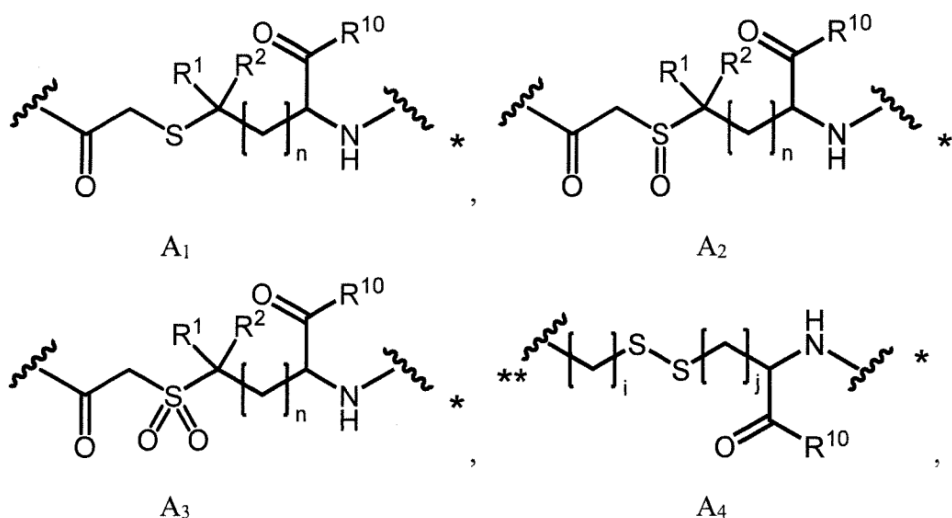
[Quím. 52]

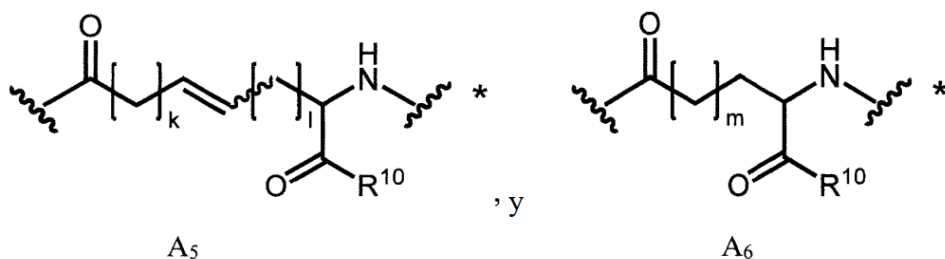


(en lo sucesivo denominado en el presente documento "el polipéptido macrocíclico de la presente (esta) invención"). El polipéptido macrocíclico de la presente invención tiene formada en él una estructura macrocíclica en la que los aminoácidos X_{aa1} a X_{aa12}, o si X_{aa1} está ausente, los aminoácidos X_{aa2} a X_{aa12}, están unidos entre sí mediante enlaces amida para formar una cadena polipeptídica, y el aminoácido N-terminal (X_{aa1} o X_{aa2}) y el aminoácido C-terminal (X_{aa12}) de la cadena polipeptídica están unidos mediante un grupo de unión A.

En la fórmula (I), A se selecciona de los siguientes grupos de unión A₁ a A₆ que tienen una estructura de aminoácido:

[Quím. 53]





Como se encuentra en cualquiera de los extremos de A,

[Quím. 54]



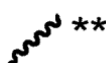
5 representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de X_{aa1}, o en ausencia de X_{aa1}, representa un punto de unión al grupo amino N-terminal de X_{aa2},

[Quím. 55]



10 representa un punto de unión al grupo carbonilo C-terminal de X_{aa12}, y

[Quím. 56]

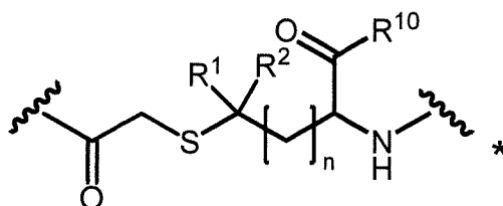


15 representa un punto de unión al carbono α de X_{aa1}, o en ausencia de X_{aa1}, representa un punto de unión al carbono α de X_{aa2}. Los centros asimétricos en las estructuras de aminoácidos contenidas en los grupos de enlace mencionados anteriormente pueden tener la configuración R o S.

En un modo, A es

20

[Quím. 57]

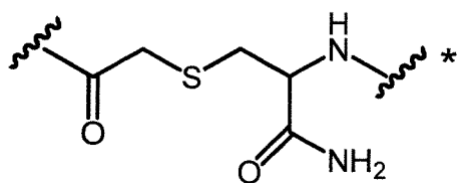


(en lo sucesivo denominado en el presente documento "A₁"). En el grupo de unión A₁, n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3), R¹ y R² son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y R¹⁰ es amino o hidroxilo. Alquilo C₁₋₃ es preferentemente metilo.

25

Un modo preferido de A₁ es un grupo de unión de fórmula:

[Quím. 58]



30

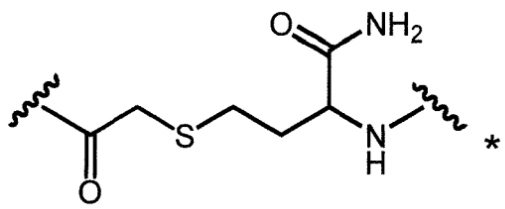
en donde R¹ y R² son cada uno un átomo de hidrógeno, R¹⁰ es amino, y n es 0 (en lo sucesivo en el presente documento denominado "A_{1a}"). A_{1a} puede obtenerse, por ejemplo, permitiendo que el grupo -SH de Cys (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazado por amida al extremo C-terminal de X_{aa12} reaccione

con $-\text{COCH}_2\text{X}$ (en donde X es un grupo saliente tal como Cl) que está enlazado al grupo amino N-terminal de $\text{X}_{\text{aa}1}$ o $\text{X}_{\text{aa}2}$. En tal grupo de unión, la Cys puede ser un L-aminoácido o un D-aminoácido. En particular, esa versión del grupo de unión $\text{A}_{1\text{a}}$, en que la Cys (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazada por amida al extremo C de $\text{X}_{\text{aa}12}$ es un L-aminoácido, se denomina " $\text{A}_{1\text{a}1}$ ".

5

Otro modo preferido de A_1 es un grupo de unión de fórmula:

[Quím. 59]

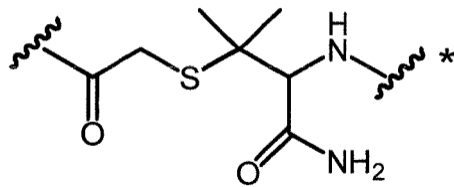


- 10 en donde R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, R^{10} es amino, y n es 1 (en lo sucesivo en el presente documento denominado " $\text{A}_{1\text{b}}$ "). $\text{A}_{1\text{b}}$ puede obtenerse, por ejemplo, permitiendo que el grupo $-\text{SH}$ de Hcy (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazado por amida al extremo C-terminal de $\text{X}_{\text{aa}12}$ reaccione con $-\text{COCH}_2\text{X}$ (en donde X es un grupo saliente tal como Cl) que está enlazado al grupo amino N-terminal de $\text{X}_{\text{aa}1}$ o $\text{X}_{\text{aa}2}$. En tal grupo de unión, la Hcy puede ser un L-aminoácido o un D-aminoácido. En particular, esa versión del grupo de unión $\text{A}_{1\text{b}}$, en que la Hcy (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazada por amida al extremo C de $\text{X}_{\text{aa}12}$ es un L-aminoácido, se denomina " $\text{A}_{1\text{b}1}$ ".

15

Otro modo preferido del grupo de unión A_1 es un grupo de unión de fórmula:

[Quím. 60]



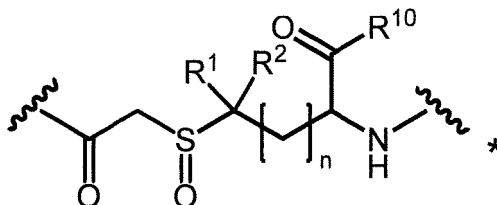
20

en donde R^1 y R^2 son cada uno metilo, R^{10} es amino, y n es 0 (en lo sucesivo en el presente documento denominado " $\text{A}_{1\text{c}}$ "). $\text{A}_{1\text{c}}$ puede obtenerse, por ejemplo, permitiendo que el grupo $-\text{SH}$ de Pen (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazado por amida al extremo C-terminal de $\text{X}_{\text{aa}12}$ reaccione con $-\text{COCH}_2\text{X}$ (en donde X es un grupo saliente tal como Cl) que está enlazado al grupo amino N-terminal de $\text{X}_{\text{aa}1}$ o $\text{X}_{\text{aa}2}$. En tal grupo de unión, el Pen puede ser un L-aminoácido o un D-aminoácido. En particular, esa versión del grupo de unión $\text{A}_{1\text{c}}$, en que el Pen (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazada por amida al extremo C de $\text{X}_{\text{aa}12}$ es un L-aminoácido, se denomina " $\text{A}_{1\text{c}1}$ ".

25

- 30 En otro modo, el grupo de unión A es

[Quím. 61]



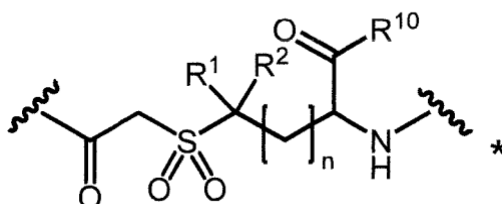
(en lo sucesivo denominado en el presente documento " A_2 "). En el grupo de unión A_2 , n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^{10} es amino o hidroxilo.

35

Un modo preferido de A_2 es esa versión de dicho grupo de unión, en que R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, R^{10} es amino, y n es 0 (en lo sucesivo en el presente documento denominado " A_{2a} "). A_{2a} puede obtenerse, por ejemplo, oxidando el grupo sulfuro del grupo de unión A_{1a} como se muestra anteriormente a sulfóxido. En particular, el grupo de unión obtenido al oxidar el grupo sulfuro de A_{1a1} a sulfóxido se denominada " A_{2a1} ".

En otro modo, A es

[Quím. 62]

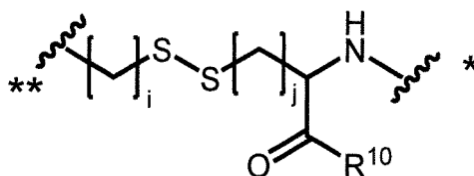


(en lo sucesivo denominado en el presente documento " A_3 "). En el grupo de unión A_3 , n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3), R^1 y R^2 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_{1-3} y R^{10} es amino o hidroxilo.

Un modo preferido de A_3 es esa versión de dicho grupo de unión, en que R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, R^{10} es amino, y n es 0 (en lo sucesivo en el presente documento denominado " A_{3a} "). A_{3a} puede obtenerse, por ejemplo, oxidando el grupo sulfuro del grupo de unión A_{1a} como se muestra anteriormente a sulfona. En particular, el grupo de unión obtenido al oxidar el grupo sulfuro de A_{1a1} a sulfona se denominada " A_{3a1} ".

En otro modo, A es

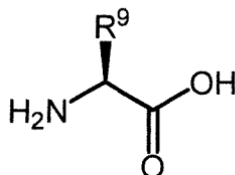
[Quím. 63]



(en lo sucesivo denominado en el presente documento " A_4 "). En el grupo de unión A_4 , i y j son cada uno independientemente un número entero de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2 o 3), y R^{10} es amino o hidroxilo.

Cuando A es A_4 , X_{aa1} o X_{aa2} es un resto de un aminoácido representado por

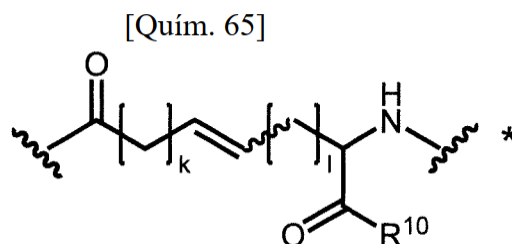
[Quím. 64]



[en donde R^9 es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_tSH$ (en donde t es un número entero de 1 a 3 (por ejemplo, 1, 2 o 3))].

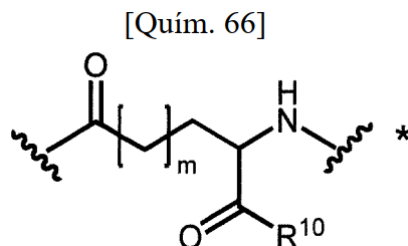
En un modo preferido de A_4 , i y j son cada uno 1, y R^{10} es amino (en lo sucesivo en el presente documento, esta versión del grupo de unión se denomina " A_{4a} "). A_{4a} puede obtenerse, por ejemplo, permitiendo que el grupo -SH de Cys (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazado por amida al extremo C-terminal de X_{aa12} reaccione con el grupo -SH de X_{aa1} o X_{aa2} . En tal grupo de unión, la Cys puede ser un L-aminoácido o un D-aminoácido. En particular, esa versión del grupo de unión A_{4a} , en que la Cys (siempre que el grupo carboxi se convierta en amida) que está enlazada por amida al extremo C de X_{aa12} es un L-aminoácido, se denomina " A_{4a1} ".

En otro modo, A es



- 5 (en lo sucesivo denominado en el presente documento "A₅"). En el grupo de unión A₅, k y 1 son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3), y R¹⁰ es amino o hidroxilo. El grupo de unión A₅ puede obtenerse mediante, por ejemplo, metátesis de olefinas del aminoácido (siempre que el grupo carboxi pueda convertirse en amida) que tiene el grupo -(CH₂)₁CH=CH₂ en su cadena lateral y está enlazado por amida al extremo C-terminal de X_{aa12}, y el grupo -CO(CH₂)_kCH=CH₂ que está enlazado al grupo amino N-terminal de X_{aa1} o
- 10 X_{aa2}. En tal grupo de unión, el aminoácido que está enlazado por amida al extremo C-terminal de X_{aa12} puede ser un L-aminoácido o un D-aminoácido.

En otro modo, A es



- 15 (en lo sucesivo denominado en el presente documento "A₆"). En el grupo de unión A₆, m es un número entero de 1 a 7 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7), y R¹⁰ es amino o hidroxilo. A₆ puede obtenerse, por ejemplo, reduciendo el doble enlace carbono-carbono de A₅.

20 En la fórmula (I), X_{aa1} es un resto de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático, un aminoácido básico, un aminoácido neutro, o un aminoácido ácido, o está ausente. En un modo preferido, X_{aa1} es Arg, Lys, His, Gly, Ala, Asn, Thr, Ser, Met, Leu, Ile, Val, Gln, Phe, Tyr, Trp, o Cys, o está ausente, y más preferentemente es Arg, Lys o Gly, o está ausente.

25 En la fórmula (I), X_{aa2} es un resto de un aminoácido aromático o un aminoácido neutro. En un modo preferido, X_{aa2} es un resto de un aminoácido aromático, más preferentemente Phe, Tyr, Trp, 2Nal, 4CF o DCF, aún más preferentemente 2Nal.

30 En la fórmula (I), X_{aa3} es un resto de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático o un aminoácido básico. En un modo preferido, X_{aa3} es Ile, Leu, Nle, Tle, Trp, 2Nal, 4CF o Arg, más preferentemente Ile o Arg.

En la fórmula (I), X_{aa4} es Ser, Thr, Ala o ^mS. En un modo preferido, X_{aa4} es Ser.

35 En la fórmula (I), X_{aa5} es Gly o Ser. En un modo preferido, X_{aa5} es Gly.

En la fórmula (I), X_{aa6} es un resto de un aminoácido básico o un aminoácido neutro. En un modo preferido, X_{aa6} es Arg, Lys, His, Cit, Ser o MO2, más preferentemente Arg, Lys, His o Ser.

40 En la fórmula (I), X_{aa7} es un resto de un aminoácido neutro o un aminoácido ácido. En un modo preferido, X_{aa7} es Asn o Asp.

En la fórmula (I), X_{aa8} es un resto de un aminoácido aromático. En un modo preferido, X_{aa8} es Trp, 2Nal o 6CW, más preferentemente Trp.

45 En la fórmula (I), X_{aa9} es un resto de un aminoácido alifático, un aminoácido neutro o un aminoácido aromático. En un modo preferido, X_{aa9} es Val, Nle, Ahp o Met, más preferentemente Val, Nle o Ahp.

En la fórmula (I), X_{aa10} es un resto de un aminoácido básico, un aminoácido alifático, un aminoácido aromático o un

aminoácido neutro. En un modo preferido, X_{aa10} es Arg, Lys, His, AMF, Phg o Val, más preferentemente Arg, Lys, His, Phg o Val.

5 En la fórmula (I), X_{aa11} es un resto de un aminoácido aromático. En un modo preferido, X_{aa11} es Trp o 2Nal, más preferentemente Trp.

En la fórmula (I), X_{aa12} es un resto de un aminoácido alifático, un aminoácido aromático o un aminoácido básico. En un modo preferido, X_{aa12} es Val, Tie o Phe, más preferentemente Val.

10 Un modo preferido del polipéptido macrocíclico de la presente invención es un polipéptido macrocíclico representado por la fórmula (I), en donde

A es el grupo de unión A_{1a} , A_{1b} o A_{1c} ;

15 X_{aa1} es Arg, Lys, His, Gly, Ala, Asn, Thr, Ser, Met, Leu, Ile, Val, Gln, Phe, Tyr, Trp o Cys, o está ausente;

X_{aa2} es Phe, Tyr, Trp, 2Nal, 4CF o DCF;

X_{aa3} es Ile, Leu, Nle, Tie, Trp, 2Nal, 4CF o Arg;

X_{aa4} es Ser;

X_{aa5} es Gly;

20 X_{aa6} es Arg, Lys, His, Ser, Cit o MO2;

X_{aa7} es Asn o Asp;

X_{aa8} es Trp, 2Nal o 6CW;

X_{aa9} es Val, Nle, Ahp o Met;

X_{aa10} es Arg, Lys, His, AMF, Phg o Val;

X_{aa11} es Trp o 2Nal; y

25 X_{aa12} es Val, Tie o Phe.

Un modo más preferido del polipéptido macrocíclico de la presente invención es un polipéptido macrocíclico representado por la fórmula (I), en donde

30 A es el grupo de unión A_{1a} ;

X_{aa1} es Arg, Lys o Gly, o está ausente;

X_{aa2} es 2Nal;

X_{aa3} es Ile o Arg;

X_{aa4} es Ser;

35 X_{aa5} es Gly;

X_{aa6} es Arg, Lys, His o Ser;

X_{aa7} es Asn o Asp;

X_{aa8} es Trp;

X_{aa9} es Val, Nle o Ahp;

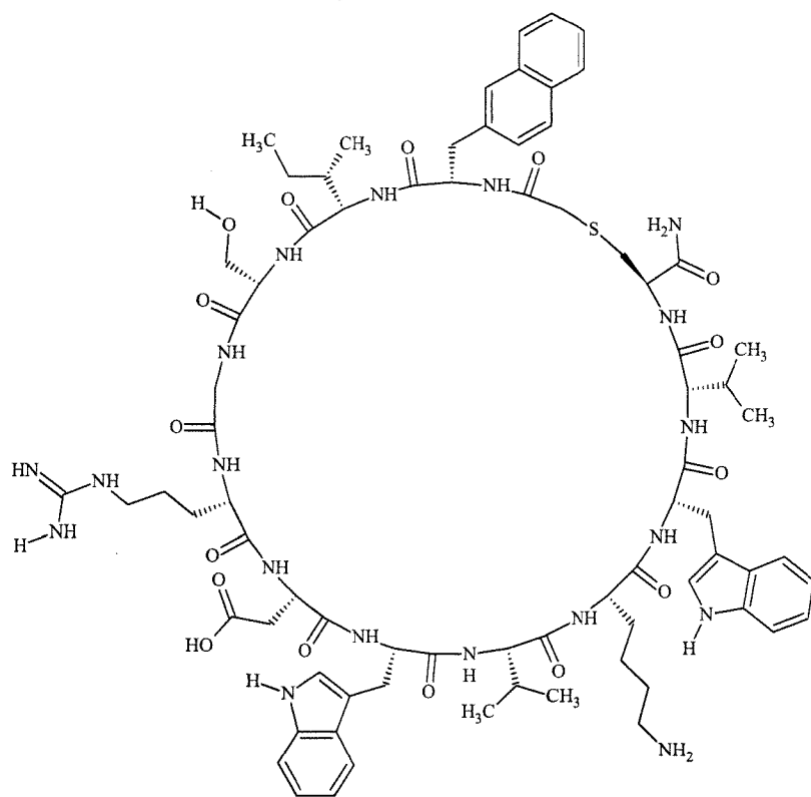
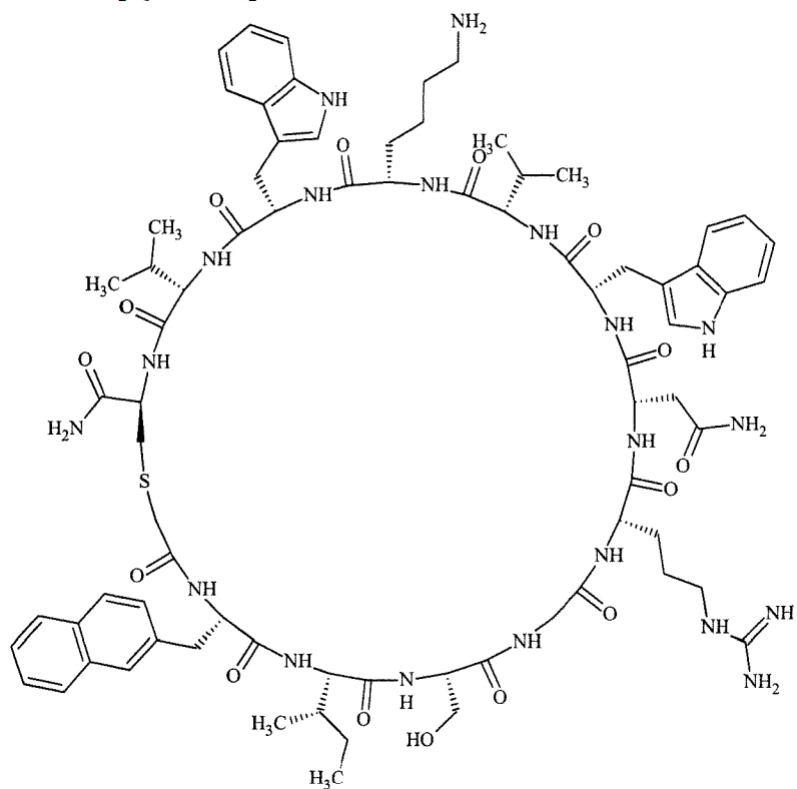
40 X_{aa10} es Arg, Lys, His, Phg o Val;

X_{aa11} es Trp; y

X_{aa12} es Val.

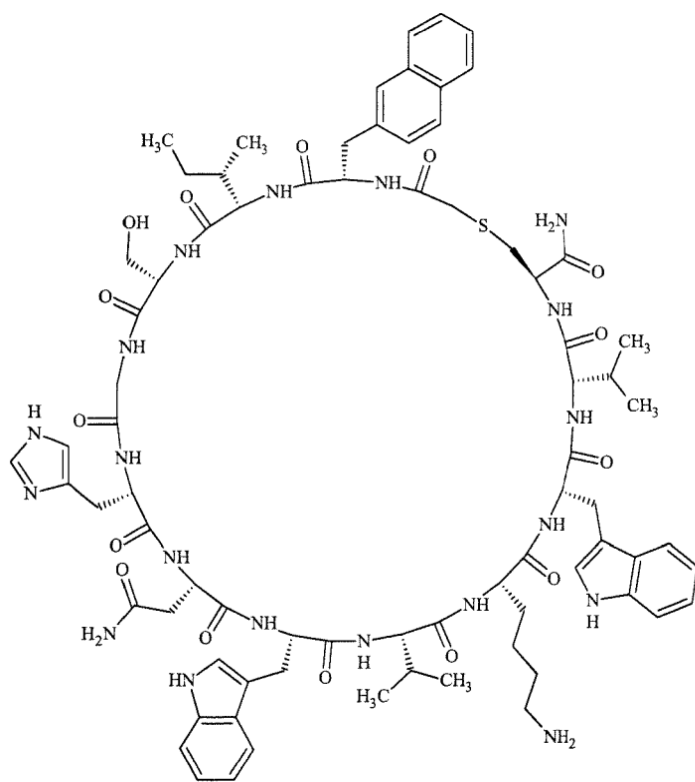
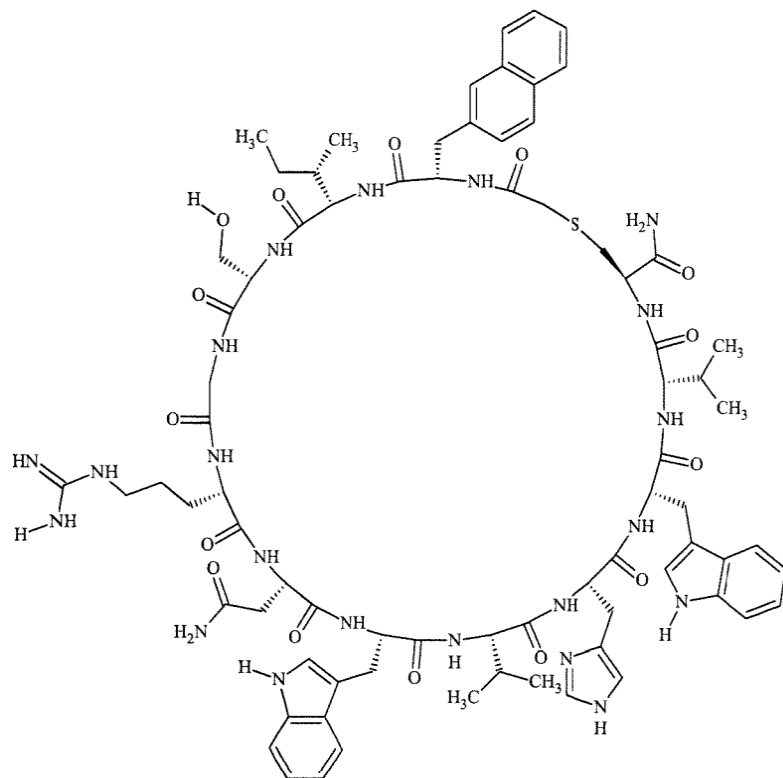
45 Un modo aún más preferido del polipéptido macrocíclico de la presente invención es un polipéptido macrocíclico seleccionado de los grupos de compuestos representados por las siguientes fórmulas:

[Quím. 67]

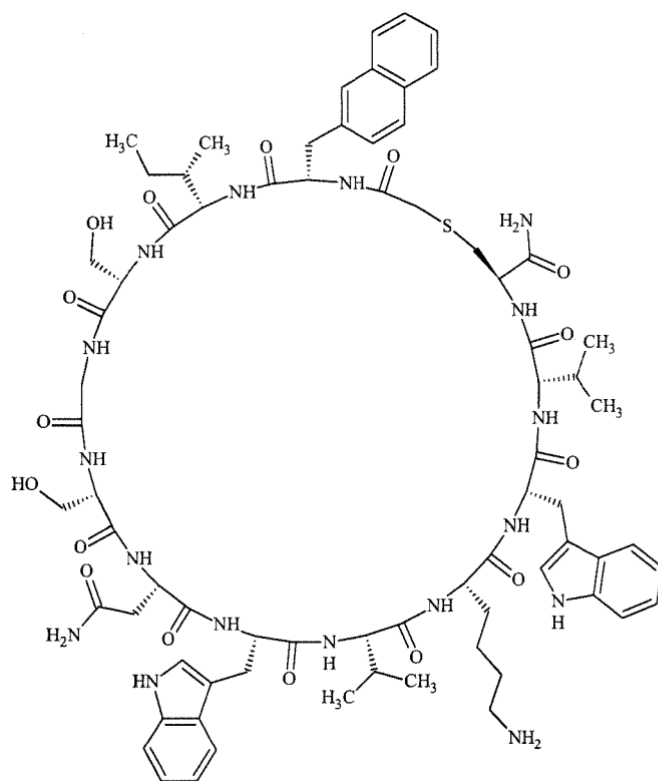
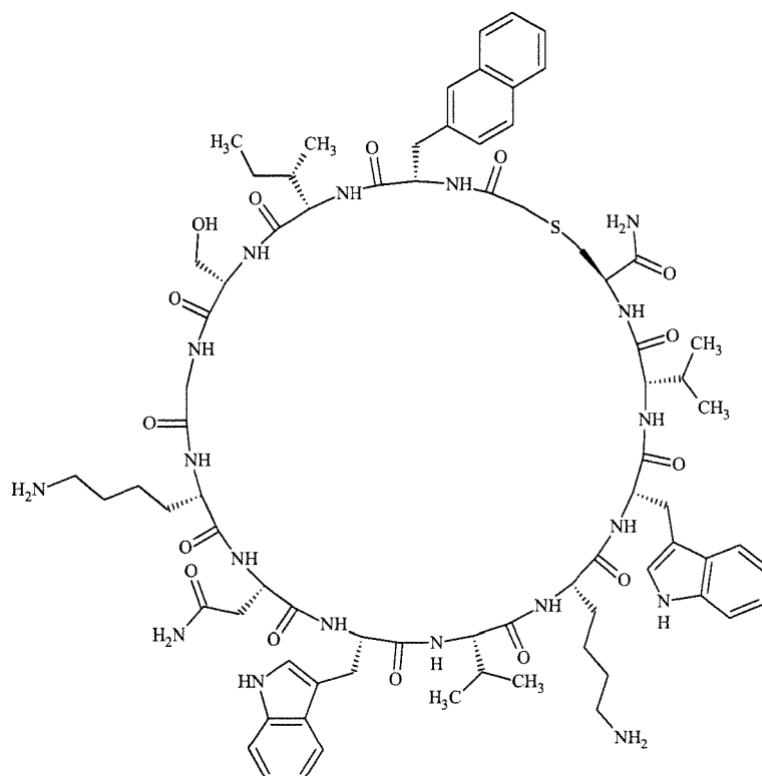


9

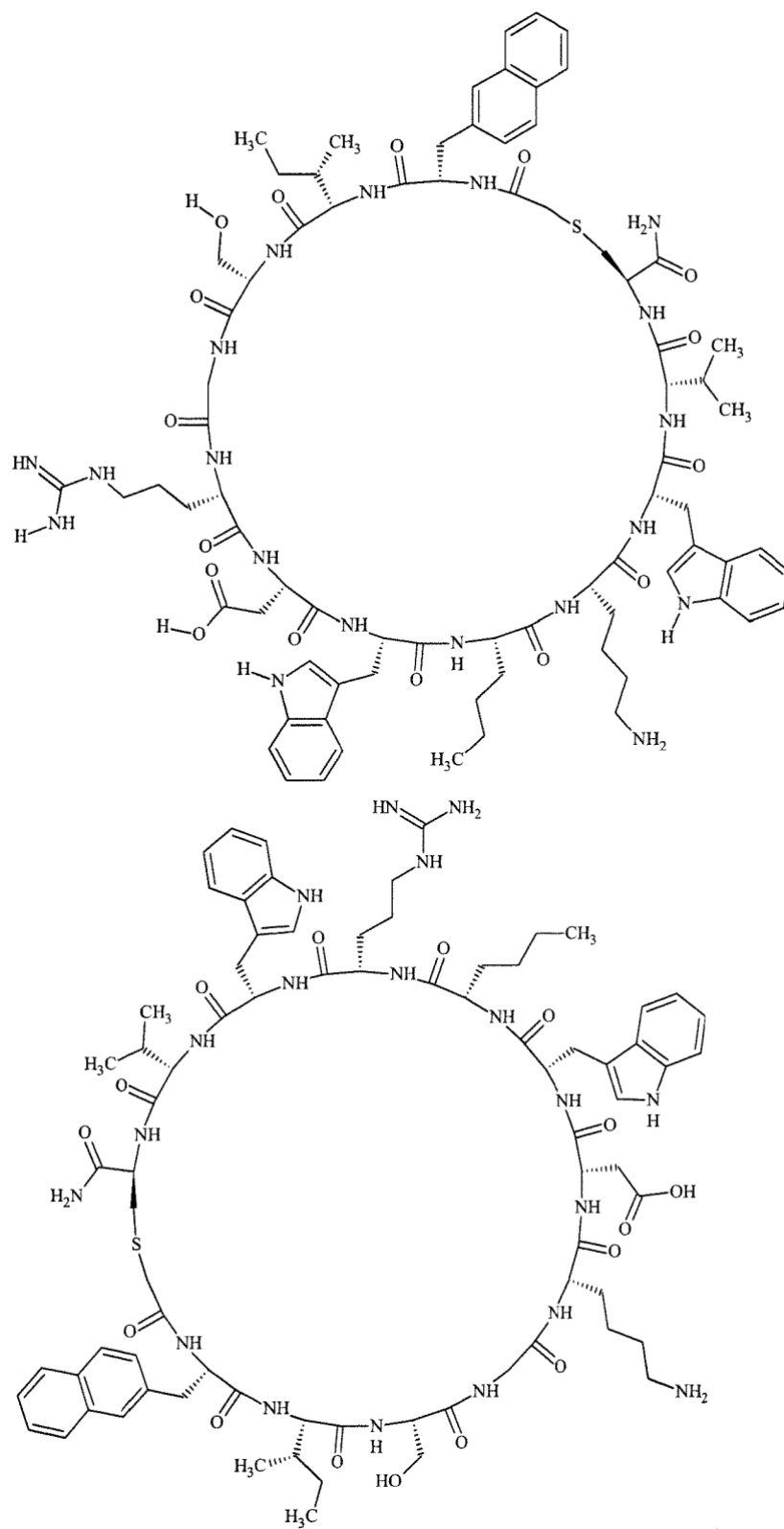
[Quím. 68]



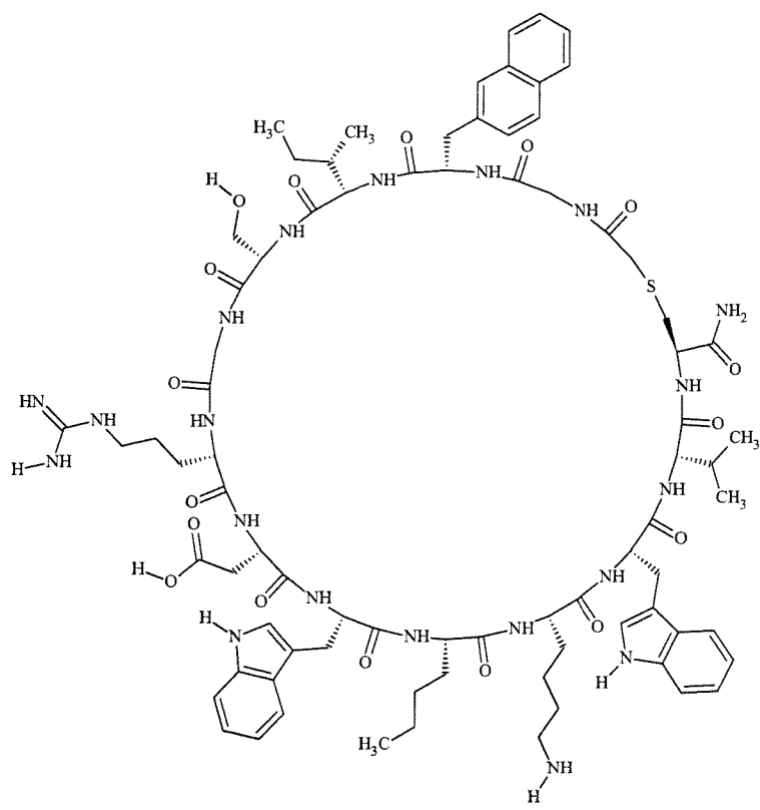
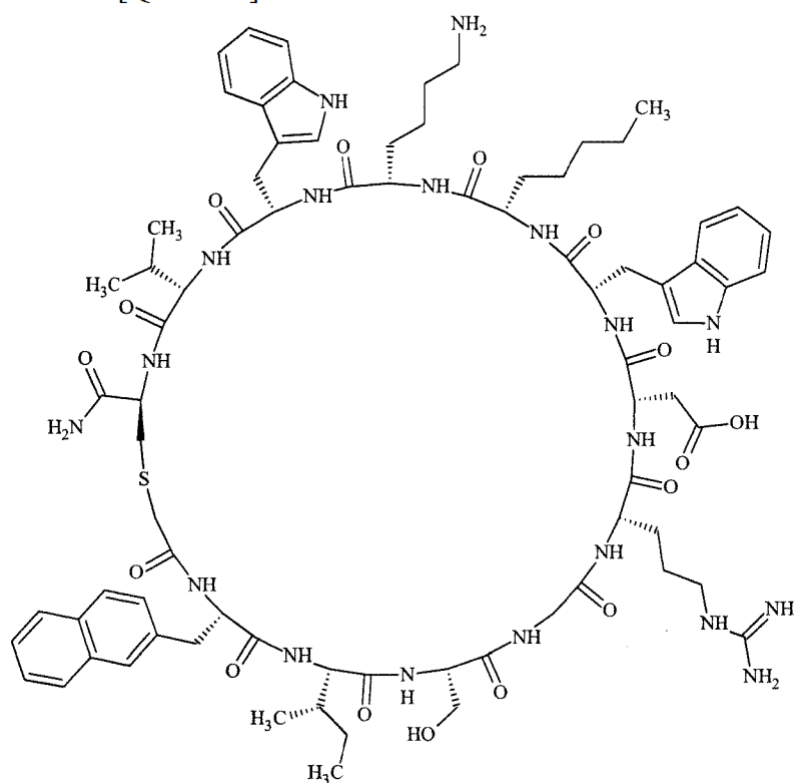
[Quím. 69]



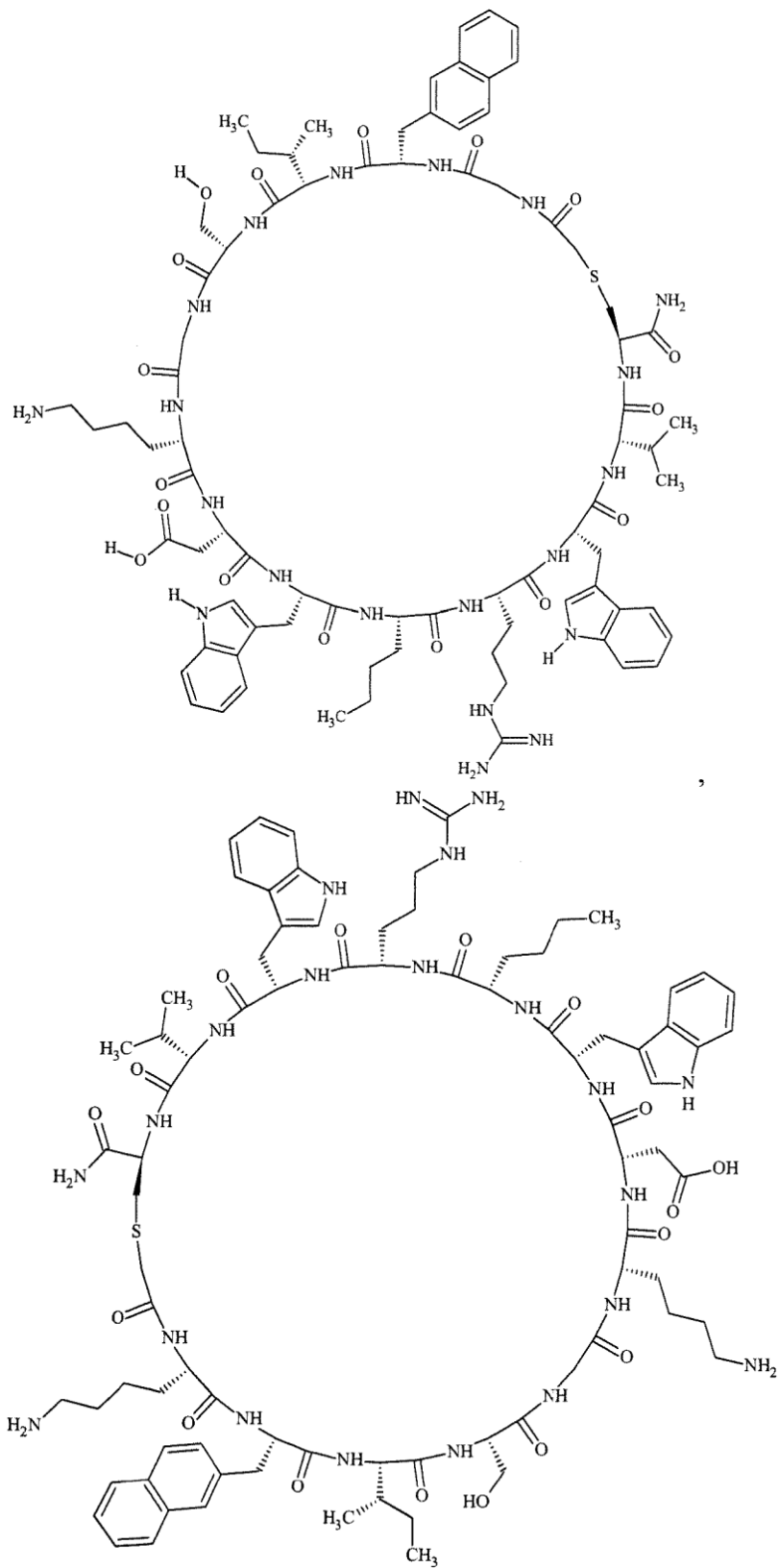
[Quím. 70]



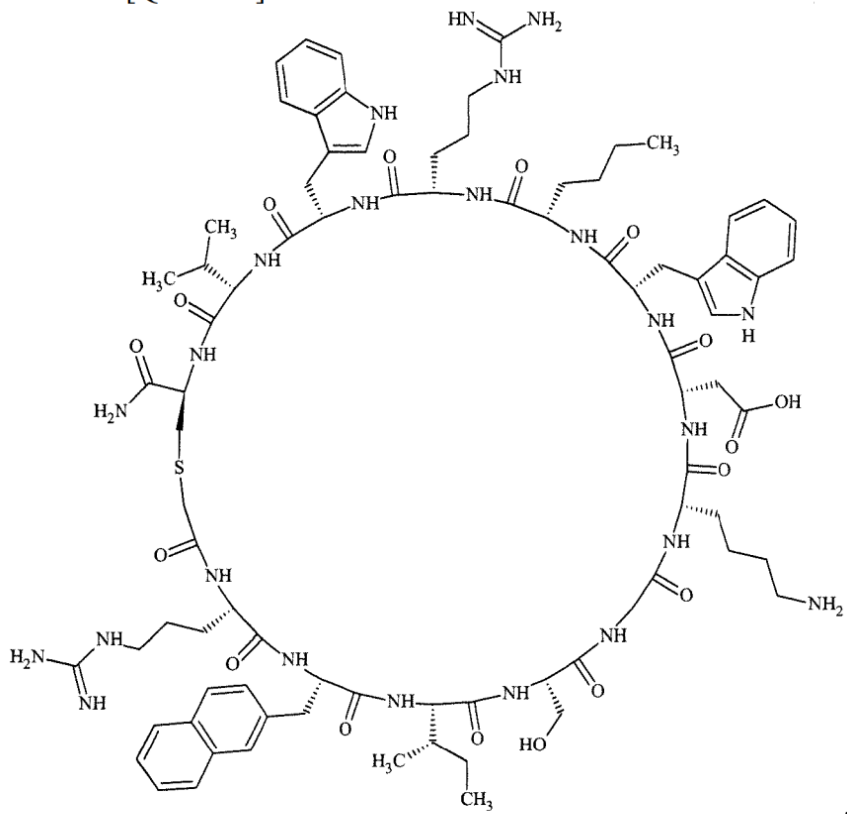
[Quím. 71]



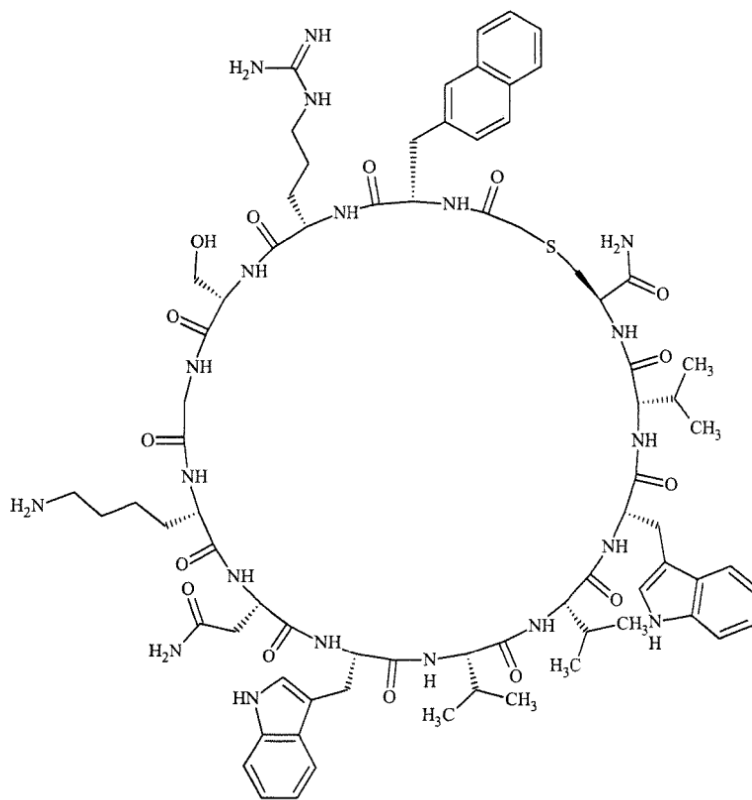
[Quím. 72]



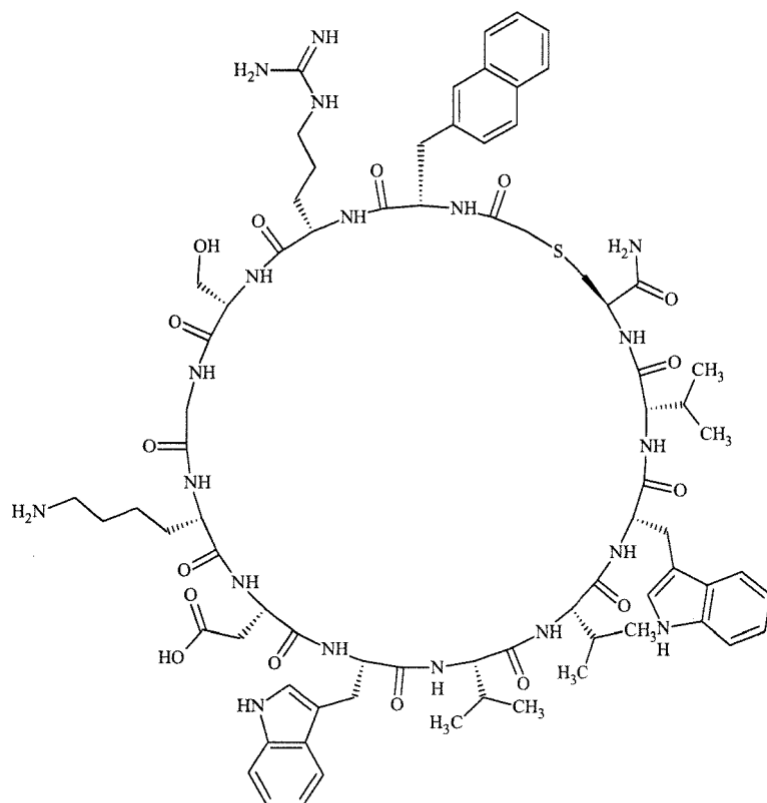
[Quím. 73]



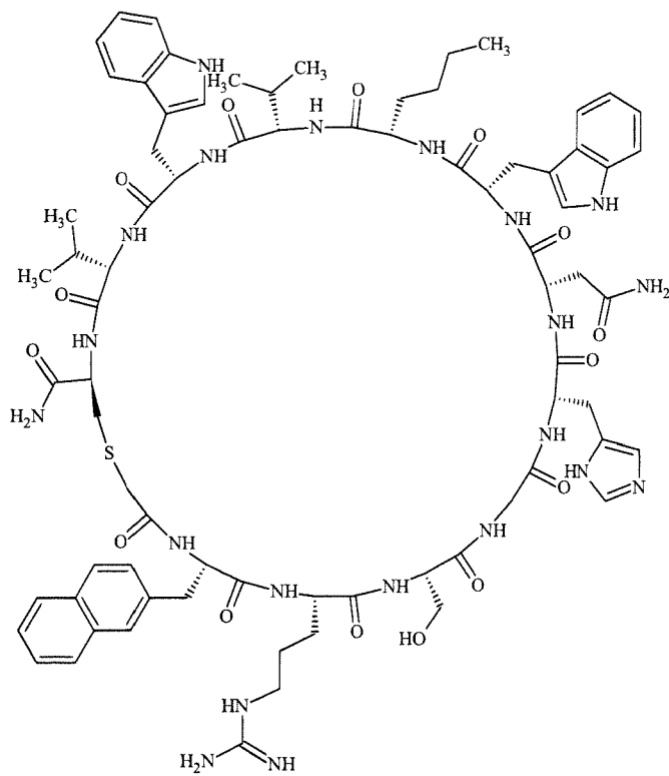
[Quím. 74]



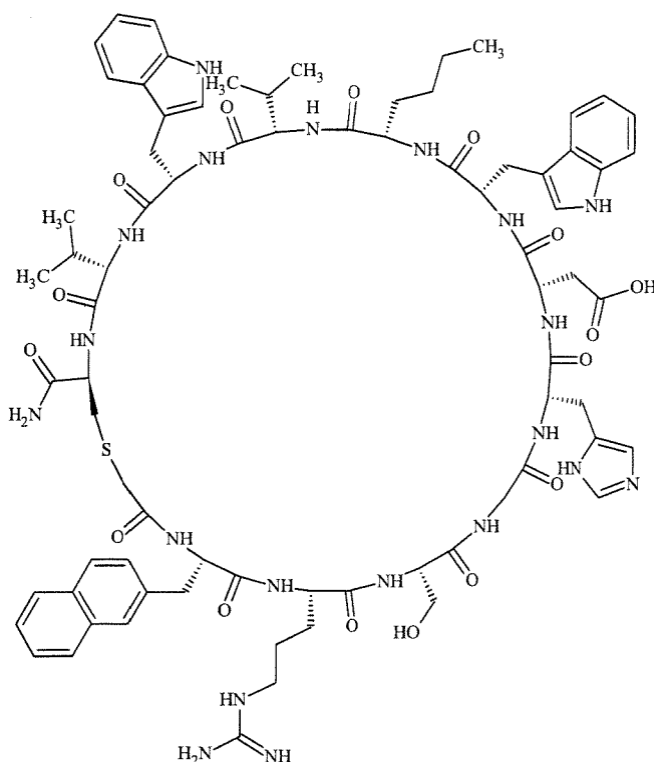
[Quím. 75]



[Quím. 76]



[Quím. 77]



Los polipéptidos mostrados anteriormente son los compuestos de los Ejemplos 24, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 58, 60, 75, 76, 95, 96, y 98 a 101 como se muestra a continuación en el presente documento. En todos estos polipéptidos, A es el grupo de unión A_{1a1}.

Cuando el polipéptido macrocíclico de la presente invención contiene un grupo básico, el polipéptido macrocíclico puede combinarse con un ácido para formar una sal del mismo, y tal sal está incluida en la presente invención. Los ejemplos de tal sal incluyen una sal de ácido inorgánico, una sal de ácido orgánico, una sal de aminoácido y sulfonato. Los ejemplos de la sal de ácido inorgánico incluyen clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato. Los ejemplos de sal de ácido orgánico incluyen acetato, oxalato, malonato, fumarato, maleato, ftalato y trifluoroacetato. Los ejemplos de la sal de aminoácido incluyen glutamato y aspartato. Los ejemplos del sulfonato incluyen metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, 2,4-dimetil-benzenosulfonato, 2,4,6-trimetilbenzenosulfonato, 4-etilbenzenosulfonato y naftalenosulfonato. Un modo preferido de la sal farmacológicamente aceptable del polipéptido macrocíclico de la presente invención es un acetato, un clorhidrato, o un trifluoroacetato, más preferentemente un acetato.

Cuando el polipéptido macrocíclico de la presente invención contiene un grupo ácido, el polipéptido macrocíclico puede combinarse con una base para formar una sal del mismo, y tal sal también está incluida en la presente invención. Los ejemplos de tal sal incluyen una sal de metal, una sal de amina inorgánica, una sal de amina orgánica y una sal de aminoácido. Los ejemplos de la sal de metal incluyen: sales metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; así como sal de aluminio, sal de hierro, sal de zinc, sal de cobre, sal de níquel y sal de cobalto. Los ejemplos de sal de amina inorgánica incluyen sal de amonio. Los ejemplos de sal de amina orgánica incluyen sal morfolina, sal de glucosamina, sal de etilendiamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal de dietanolamina, sal de piperazina y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sal de aminoácido incluyen sal de lisina y sal de arginina.

El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede utilizarse en forma cristalina. Dicho cristal puede estar formado exclusivamente por el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, o el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo puede estar formado como un cocrystal o un solvato (por ejemplo, hidrato). Un tipo del polipéptido macrocíclico o la sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede usarse solo, o dos o más tipos del mismo pueden usarse en combinación según sea apropiado.

El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede formar un compuesto isotópico en el que uno o más átomos constitucionales están sustituidos por un átomo isotópico en una

relación no natural. El átomo isotópico puede ser radioactivo o no radioactivo, y los ejemplos del mismo incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), carbono 14 (^{14}C) y yodo 125 (^{125}I). Los compuestos marcados con un átomo isotópico radioactivo pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos para diversas enfermedades, reactivos de investigación (por ejemplo, reactivo de ensayo), agentes de diagnóstico (por ejemplo, agente de diagnóstico por imagen), o similares. La presente invención también incluye tal compuesto isotópico radioactivo o no radioactivo.

El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede prepararse mediante un método conocido en la técnica, tal como síntesis química o un sistema de traducción sin células. Por ejemplo, la síntesis química del polipéptido macrocíclico de la presente invención puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de síntesis en fase sólida común utilizando un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo (grupo Fmoc) como grupo protector de grupo α -amino. La síntesis en fase sólida puede realizarse utilizando un sintetizador automático disponible en el mercado (por ejemplo, Syro II (producido por Biotage Japón), Liberty Blue (producido por CEM)).

Para citar algunos ejemplos, el polipéptido macrocíclico de la presente invención que contiene el grupo de unión A_1 puede obtenerse siguiendo, por ejemplo, el procedimiento descrito a continuación.

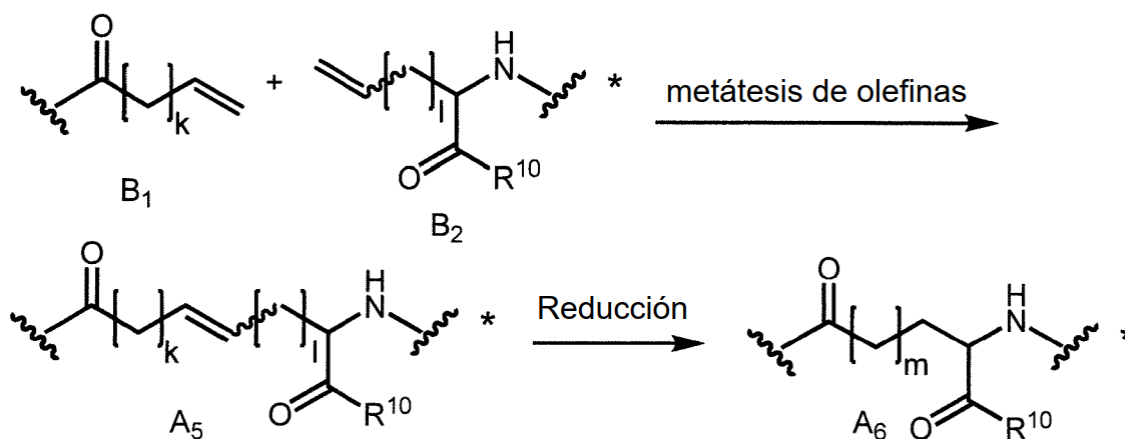
Con el uso de un sintetizador de péptidos automático, los aminoácidos protegidos con un grupo protector de grupo amino (por ejemplo, un grupo Fmoc) se acoplan a un soporte sólido (por ejemplo, resina Rink Amide Resin AM (producida por Novaviochem), resina de cloruro de 2-clorotritilo (producida por Novaviochem)) de manera escalonada comenzando con el aminoácido C-terminal (el aminoácido C-terminal es un aminoácido que contiene tiol). La desprotección de los grupos amino se realiza mediante un método conocido por los expertos en la materia (por ejemplo, utilizando piperidina al 20 %/1-metil-2-pirrolidinona para eliminar los grupos Fmoc). Después de acoplar el aminoácido N-terminal y de desproteger el grupo amino de este aminoácido, se introduce un grupo formador de grupos de unión (por ejemplo, un grupo clorometilcarbonilo) (por ejemplo, para permitir que el ácido cloroacético reaccione con el grupo amino N-terminal) para formar un péptido macrocíclico. A continuación, el péptido resultante se escinde de la resina peptídica mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético/etanoditiol/triisopropilsilano/agua para escindir de la resina Rink Amide Resin AM). Después de recuperar un péptido en bruto por precipitación con éter, el péptido de interés se purifica mediante un procedimiento convencional (por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa). El péptido de interés resultante puede convertirse en una sal deseada mediante un procedimiento convencional.

El polipéptido macrocíclico de la presente invención que contiene el grupo de unión A_4 puede prepararse, por ejemplo, acoplando un aminoácido que contiene -SH que actúa como un aminoácido N-terminal al final del procedimiento mencionado anteriormente, y formar de este modo un péptido macrocíclico sin necesidad de introducir un grupo formador de grupo de unión adicional.

El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención que contiene el grupo de unión A_2 o A_3 puede obtenerse, por ejemplo, oxidando el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención que contiene el grupo de unión A_1 con un agente oxidante (por ejemplo, ácido m-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno o dimetildioxirano).

Por ejemplo, el polipéptido macrocíclico de la presente invención que contiene el grupo de unión A_5 o A_6 puede obtenerse siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

[Quím. 78]



Puede prepararse un polipéptido que contenga los grupos terminales B_1 y B_2 utilizando un sintetizador de péptidos

automático siguiendo las etapas de acoplar aminoácidos protegidos con un grupo protector de grupo amino (por ejemplo, un grupo Fmoc) a un soporte sólido de manera escalonada, comenzando con el aminoácido C-terminal (el grupo C-aminoácido terminal es un aminoácido que contiene olefina), desprotegiendo el grupo amino del aminoácido N-terminal e introduciendo un grupo formador de grupo de unión (por ejemplo, grupo 2-propenilo).

Después de que el polipéptido que contiene los grupos terminales B₁ y B₂ esté preparado, dicho polipéptido se somete a una reacción de metátesis de olefinas en presencia de un catalizador apropiado (por ejemplo, catalizador de Grubbs de segunda generación), mediante lo cual el polipéptido macrocíclico que contiene el grupo de unión A₅ puede prepararse. Cuando el polipéptido macrocíclico que contiene el grupo de unión A₅ se somete a una reacción de reducción en condiciones apropiadas (por ejemplo, en presencia de hidrógeno y un catalizador de Wilkinson), puede obtenerse el polipéptido macrocíclico que contiene el grupo de unión A₆.

Los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención tienen actividad inhibidora de la TSP1 y la capacidad de bloquear la adhesión de células endoteliales vasculares a la TSP1 y, sí, son útiles como inhibidores de la angiogénesis.

(Composición farmacéutica)

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende, como componente activo, el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención. La composición farmacéutica de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de TSP1 y es útil para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o síntomas inducidos por la expresión aumentada de la TSP1 (por ejemplo, diversas enfermedades, incluyendo enfermedades provocadas por la inhibición de la angiogénesis, enfermedades provocadas por una trombogénesis aumentada, enfermedades inflamatorias, enfermedades provocadas por el deterioro de la función celular renal, enfermedades provocadas por la supresión de la vasorrelajación, enfermedades isquémicas y enfermedades cancerosas; y diversos síntomas, incluida la crisis vasooclusiva asociada con la anemia drepanocítica, la inhibición de la angiogénesis, la necrosis tisular, la resistencia a la insulina y heridas comunes). Los ejemplos de las enfermedades provocadas por la inhibición de la angiogénesis incluyen isquemia crítica de las extremidades y trastorno vascular periférico. Los ejemplos de las enfermedades provocadas por el aumento de la trombogénesis incluyen infarto de miocardio y trastorno vascular periférico (TVP). Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen la inflamación inducida por la obesidad y la inflamación durante el desarrollo del aneurisma aórtico. Los ejemplos de enfermedades provocadas por el deterioro de la función celular renal incluyen la nefropatía diabética, la nefropatía de IgA, la insuficiencia renal crónica y la insuficiencia renal aguda. Los ejemplos de enfermedades provocadas por la supresión de la vasorrelajación incluyen lesión renal y lesión por isquemia-reperfusión. Los ejemplos de enfermedades isquémicas incluyen infarto de miocardio y angina. Los ejemplos de enfermedades cancerosas incluyen cáncer escamoso, cáncer de mama y cáncer de páncreas. Se informa que la TSP1 estimula el progreso del cáncer escamoso, el cáncer de mama y el cáncer de páncreas (consúltese, por ejemplo, BNP 21, pág. 39 col. izquierda, línea 14, desde abajo a la col. derecha, línea 3 y la Tabla 4). En un modo preferido, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia crítica de las extremidades o la enfermedad arterial periférica, y es, por ejemplo, útil para acelerar la cicatrización de heridas en pacientes con isquemia crítica de extremidades y para mejorar el pronóstico después del tratamiento endovascular para la isquemia crítica de extremidades.

Se sabe que la expresión de TSP1 aumenta en los músculos esqueléticos de las extremidades inferiores de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades. Aunque no se desea quedar ligados a ninguna teoría, se cree que la composición farmacéutica de la presente invención bloquea la adhesión de las células endoteliales vasculares a la TSP1 y, de este modo, puede estimular la angiogénesis inhibida por TSP1. En virtud de esta función, la composición farmacéutica de la presente invención puede acelerar la cicatrización de heridas en pacientes con isquemia crítica de extremidades y mejorar el pronóstico (por ejemplo, prevenir la reestenosis) cuando se combina con un tratamiento endovascular con un catéter o similar.

En la presente invención, el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o síntomas incluyen la prevención de la aparición de enfermedades o la supresión o inhibición del empeoramiento o el progreso de tales enfermedades, el alivio de uno o más síntomas encontrados en individuos que padecen enfermedades o la supresión del empeoramiento o el progreso de tales síntomas, y el tratamiento o la profilaxis de enfermedades secundarias.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una preparación farmacéutica mezclando el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención con cualquier aditivo farmacológicamente aceptable apropiado. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse como preparaciones orales tales como comprimidos, cápsulas y granulados, o como preparaciones parenterales tales como agentes inyectables y de absorción percutánea.

Dichas preparaciones farmacéuticas se preparan mediante un método muy conocido utilizando distintos aditivos, incluyendo un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, emulsionante, estabilizante, diluyente, disolvente inyectable, solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón, analgésico, antiséptico y antioxidante.

- Los ejemplos del excipiente incluyen excipientes orgánicos o excipientes inorgánicos. Los ejemplos de excipientes orgánicos incluyen derivados de azúcares tales como lactosa y sacarosa; derivados de almidón tales como almidón de maíz y almidón de patata; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; y goma arábiga. Los ejemplos de excipientes inorgánicos incluyen sulfatos tales como sulfato de calcio.
- Los ejemplos del aglutinante incluyen los excipientes mencionados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y polietilenglicol.
- Los ejemplos del disgregante incluyen los excipientes mencionados anteriormente; almidón modificado químicamente o derivados de celulosa tales como croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio; y polivinilpirrolidona reticulada.
- Los ejemplos del lubricante incluyen talco; ácido esteárico; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y cera de esperma de ballena; sulfatos tales como sulfato de sodio; laurilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio; y derivados de almidón tales como los mencionados anteriormente como excipientes.
- Los ejemplos del emulsionante incluyen arcillas coloidales tales como bentonita y veegum; detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio; detergentes catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y detergentes no iónicos tales como polioxietilen alquil éter.
- Los ejemplos del estabilizante incluyen ésteres de p-hidroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol; y compuestos fenólicos tales como fenol y cresol.
- Los ejemplos del diluyente incluyen agua, etanol y propilenglicol.
- Los ejemplos de disolvente inyectables incluyen agua, etanol y glicerina.
- Los ejemplos del solubilizante incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio y citrato de sodio.
- Los ejemplos del agente de suspensión incluyen diversos detergentes tales como estearil trietanolamina, laurilsulfato de sodio, ácido lauril aminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y gliceril monoestearato; y polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.
- Los ejemplos del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerina y D-manitol.
- Los ejemplos del tampón incluyen fosfato, acetato, carbonato, citrato y otros tampones.
- Los ejemplos del analgésico incluyen alcohol bencílico.
- Los ejemplos del antiséptico incluyen ésteres de p-hidroxibenzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido dehidroacético y ácido sórbico.
- Los ejemplos del antioxidante incluyen sulfitos y ácido ascórbico.
- El sujeto a administrar la composición farmacéutica de la presente invención es, por ejemplo, un animal mamífero, preferentemente un ser humano.
- La vía de administración de la composición farmacéutica de la presente invención puede ser oral o parenteral, y puede seleccionarse una vía adecuada dependiendo de la enfermedad a tratar. Además, la vía de administración de dicha composición farmacéutica de la invención puede ser tanto sistémica como tópica. Los ejemplos de administraciones parenterales incluyen administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular, administración intracutánea, administración subcutánea, administración intraperitoneal, administración percutánea, administración intraósea y administración intraarticular. Un modo preferido de la vía de administración de dicha composición farmacéutica de la invención es la administración intravenosa, la administración subcutánea o la administración percutánea.
- El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención se administra a un sujeto en una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva" significa una cantidad necesaria para que un agente activo presente un efecto terapéutico o profiláctico en consideración de una enfermedad particular, forma farmacéutica y vía de administración, y se determina, según sea apropiado, dependiendo de la especie de un sujeto, el tipo de enfermedad, el síntoma, el sexo, la edad, una afección preexistente, y otros elementos.

Se determina la dosis del polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, según sea apropiado, dependiendo de la especie de un sujeto, el tipo de enfermedad, el síntoma, el sexo, la edad, una afección preexistente, y otros elementos. Los adultos humanos pueden tomar medicación con dicho polipéptido macrocíclico de la invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en una dosis generalmente de 0,1 a 1000 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg, una vez cada 1 a 7 días, o dos o tres o más veces al día.

La composición farmacéutica de la presente invención puede combinarse con al menos un agente terapéutico o terapia conocida. Por ejemplo, durante el tratamiento de la isquemia crítica de extremidades, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse antes, después o simultáneamente con el tratamiento endovascular con un catéter o similar.

El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede administrarse mediante de una endoprótesis vascular liberadora de fármacos (DES, forma siglada de *drug-eluting stent*). Endoprótesis vascular liberadora de fármacos se refiere a una endoprótesis vascular que transporta un fármaco activo en su superficie de manera que, después de colocarlo en un vaso sanguíneo, pueda eluir gradualmente el fármaco activo.

Adicionalmente, la presente invención está dirigida a un método para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o síntoma, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz del polipéptido macrocíclico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención a un sujeto que lo necesite.

Como se hace referencia en la presente invención, la expresión "cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva" significa una cantidad necesaria para que un agente activo presente un efecto terapéutico o profiláctico considerando una enfermedad o síntoma particular, forma farmacéutica y vía de administración, y se determina, según sea apropiado, dependiendo de la especie de un sujeto, tipo de enfermedad o síntoma, el síntoma, el sexo, la edad, una afección preexistente, y otros elementos.

Como se hace referencia en la presente invención, el "sujeto" es, por ejemplo, un animal mamífero, preferentemente un ser humano.

Como se hace referencia en la presente invención, el término "administración" incluye administraciones orales y parenterales, y puede ser administraciones tanto sistémicas como tópicas. Los ejemplos de administraciones parenterales incluyen administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular, administración intracutánea, administración subcutánea, administración intraperitoneal, administración percutánea, administración intraósea y administración intraarticular. Un modo preferido de la "administración" a la que se hace referencia en la presente invención es la administración intravenosa, la administración subcutánea o la administración percutánea.

Los ejemplos de la "enfermedad (o enfermedades) o el síntoma (o síntomas)" a los que se hace referencia en la presente invención incluyen enfermedades o síntomas inducidos por la expresión aumentada de la TSP1. De acuerdo con la presente invención, puede lograrse el tratamiento o la profilaxis de la isquemia crítica de las extremidades o de la enfermedad arterial periférica.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en mayor detalle con referencia a los ejemplos de trabajo y de prueba, si bien el alcance de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

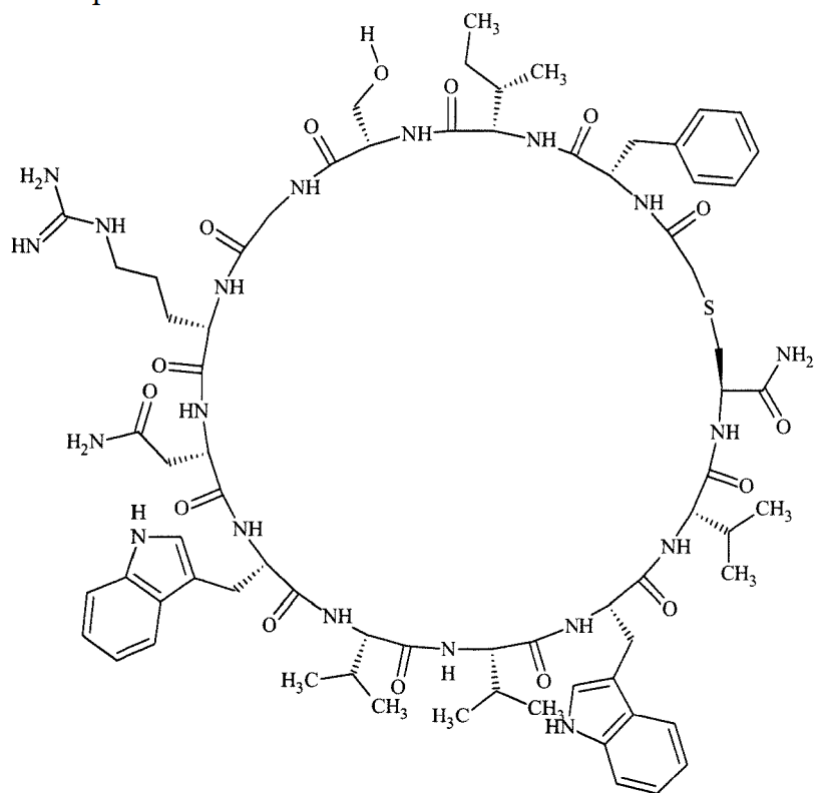
Ejemplos

(Ejemplos 1 a 104)

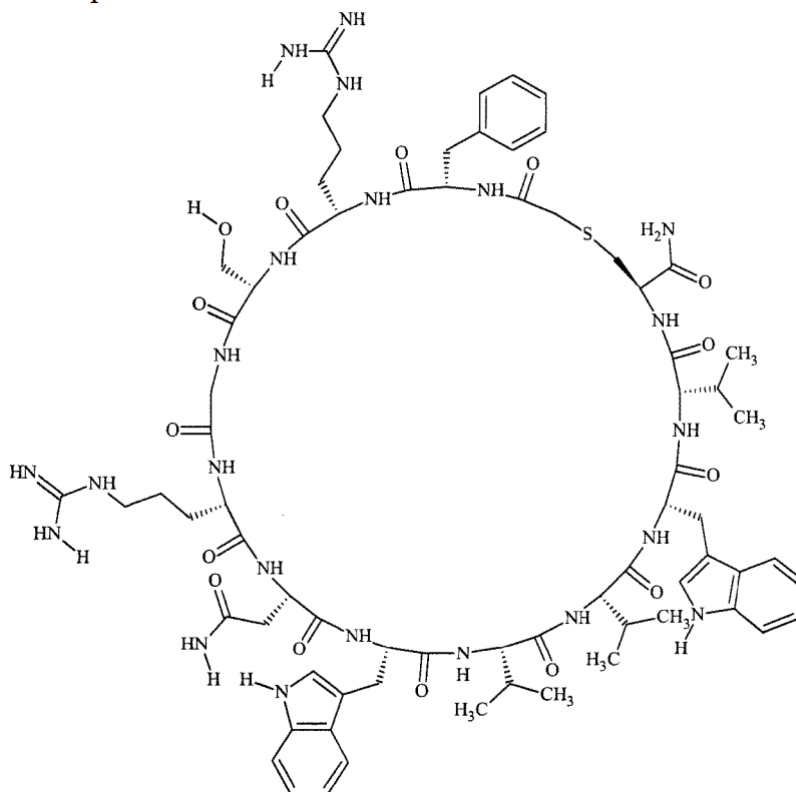
A continuación se muestran las fórmulas estructurales de los polipéptidos macrocíclicos de los Ejemplos 1 a 104.

[Quím. 79]

<Compuesto 1>

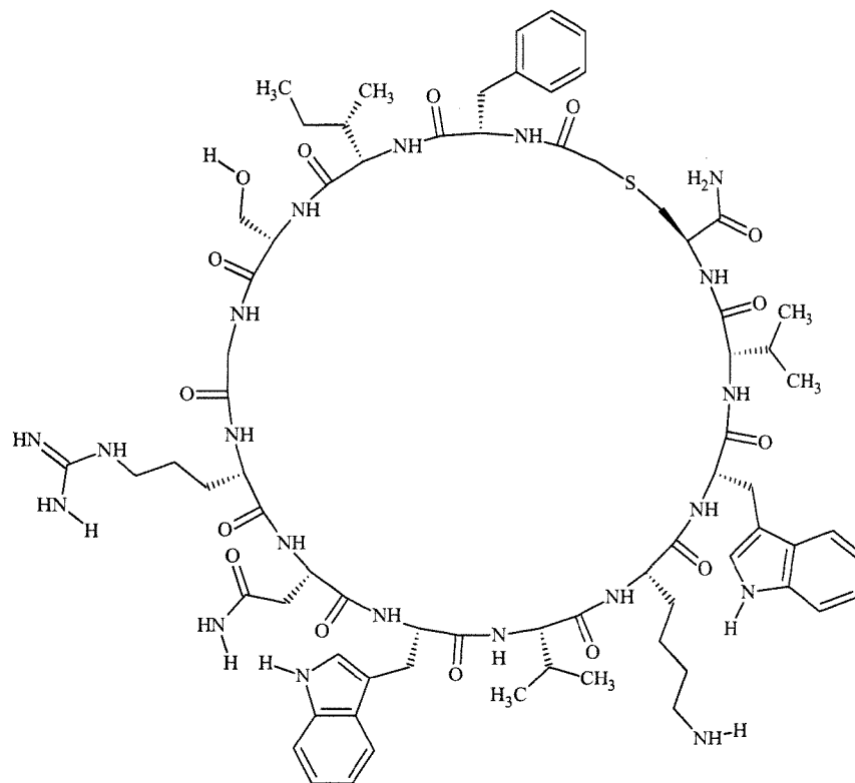


<Compuesto 2>

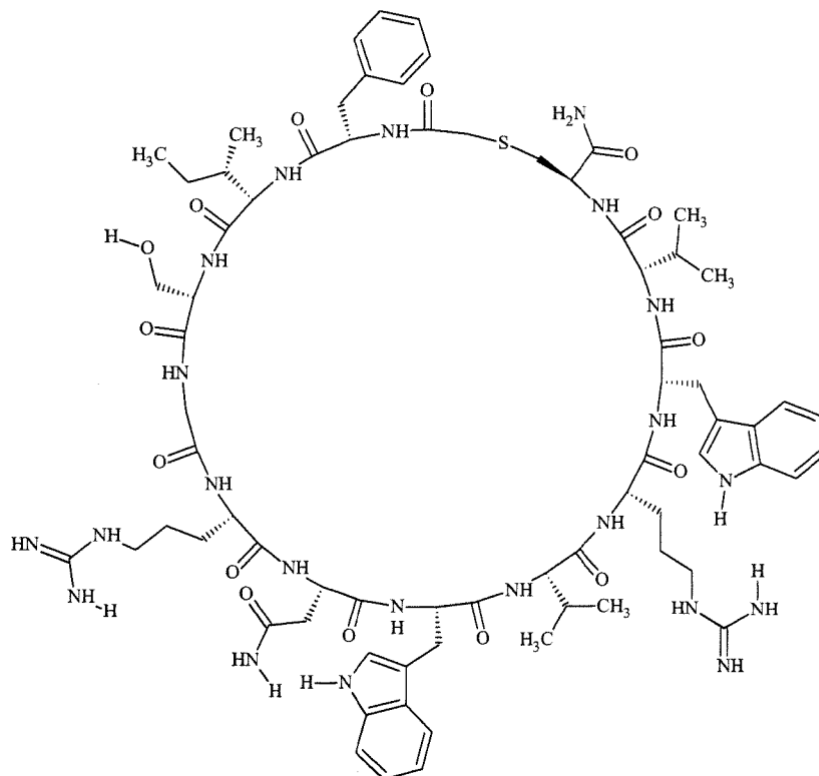


[Quím. 80]

<Compuesto 3>

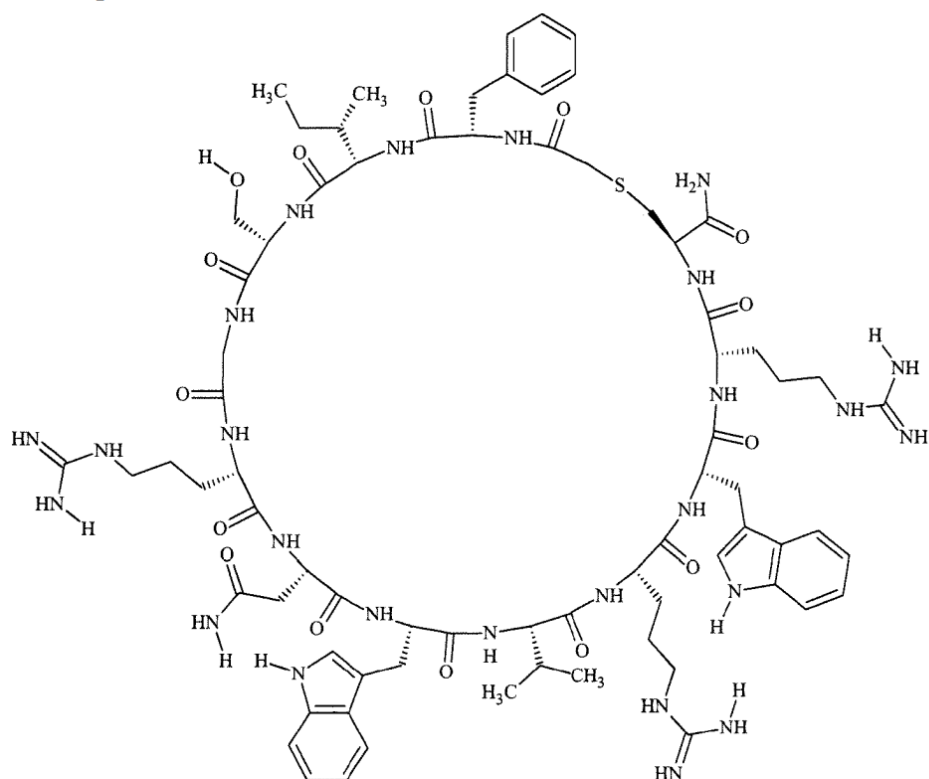


<Compuesto 4>

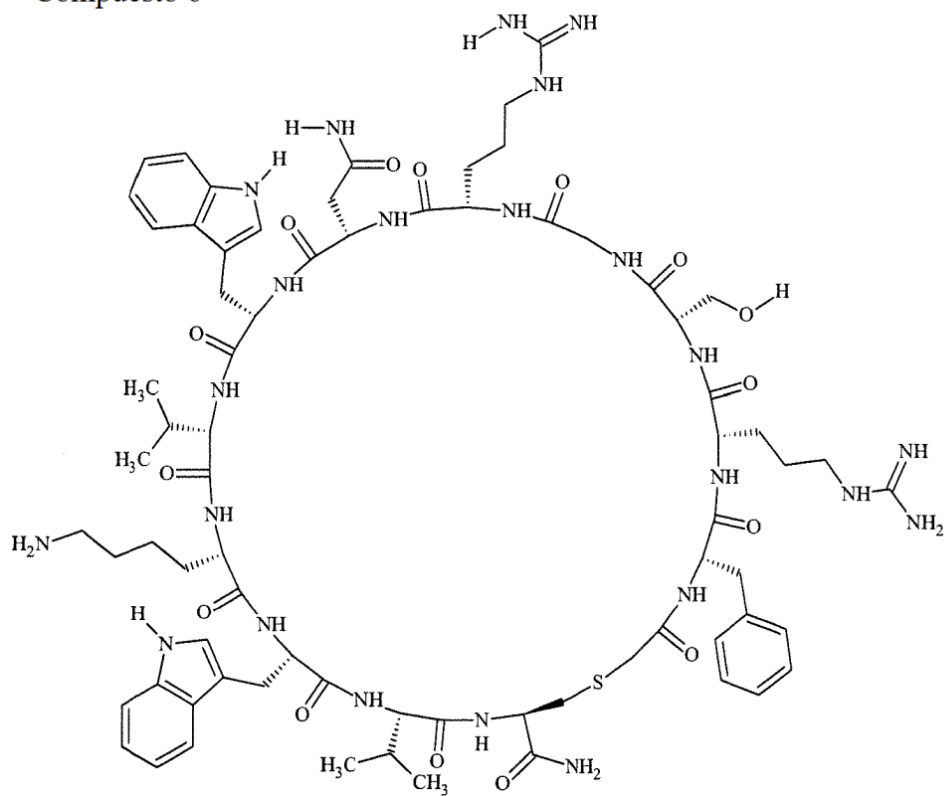


[Quím. 81]

<Compuesto 5>

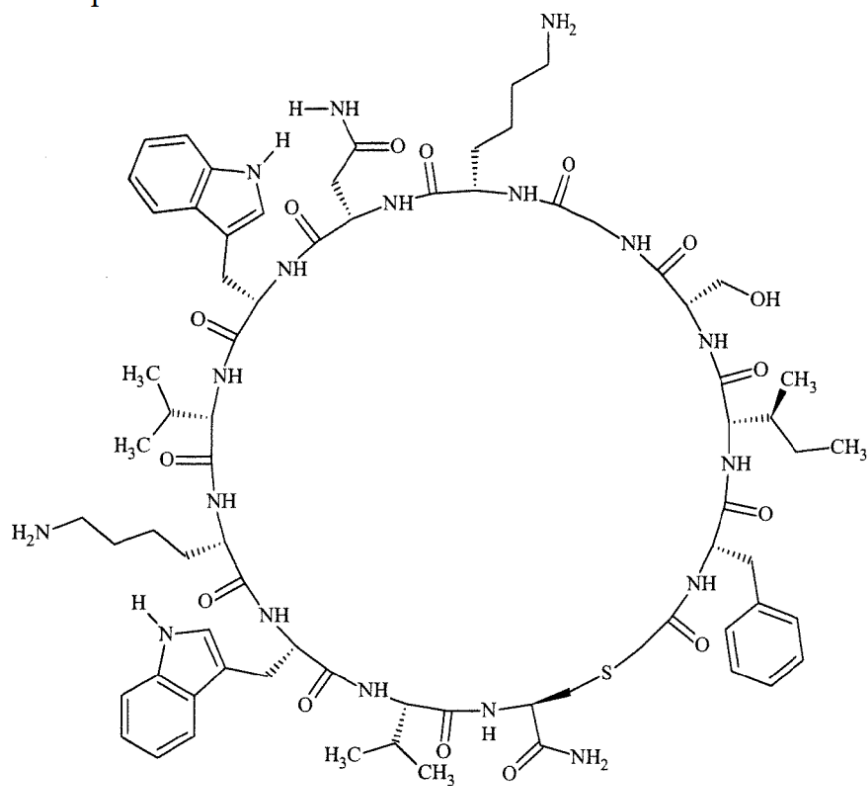


<Compuesto 6>

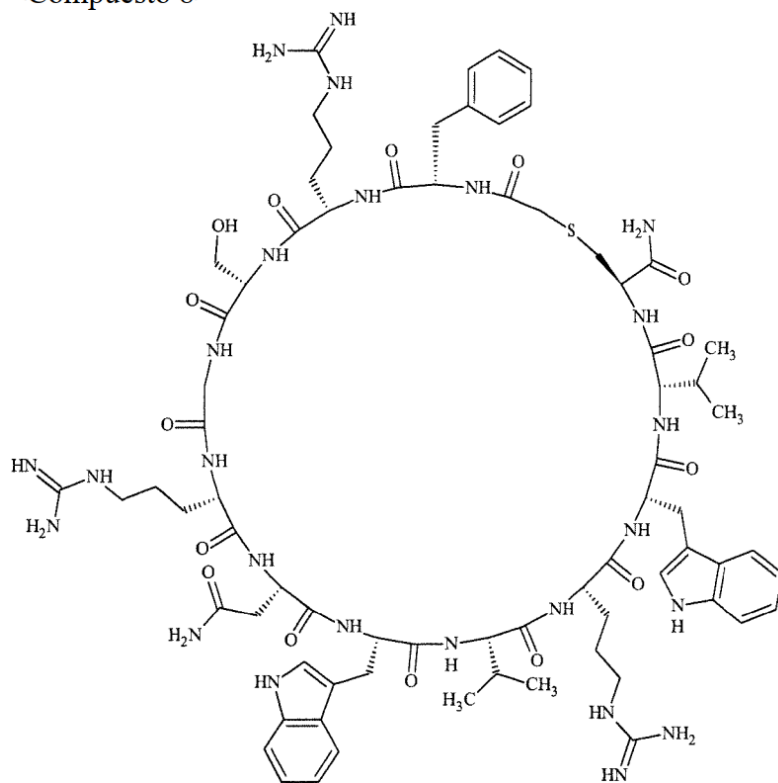


[Quím. 82]

<Compuesto 7>

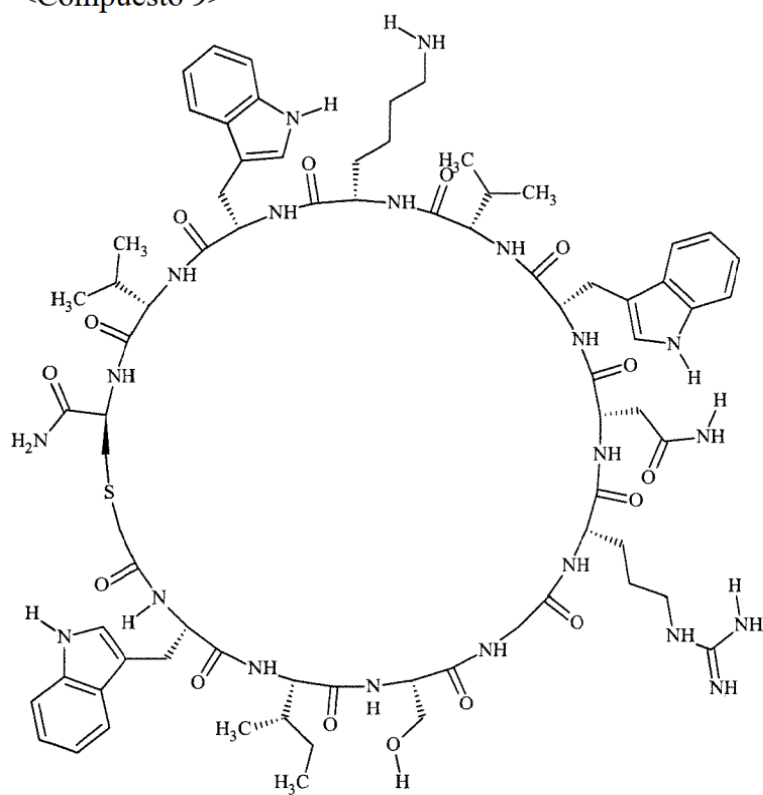


<Compuesto 8>

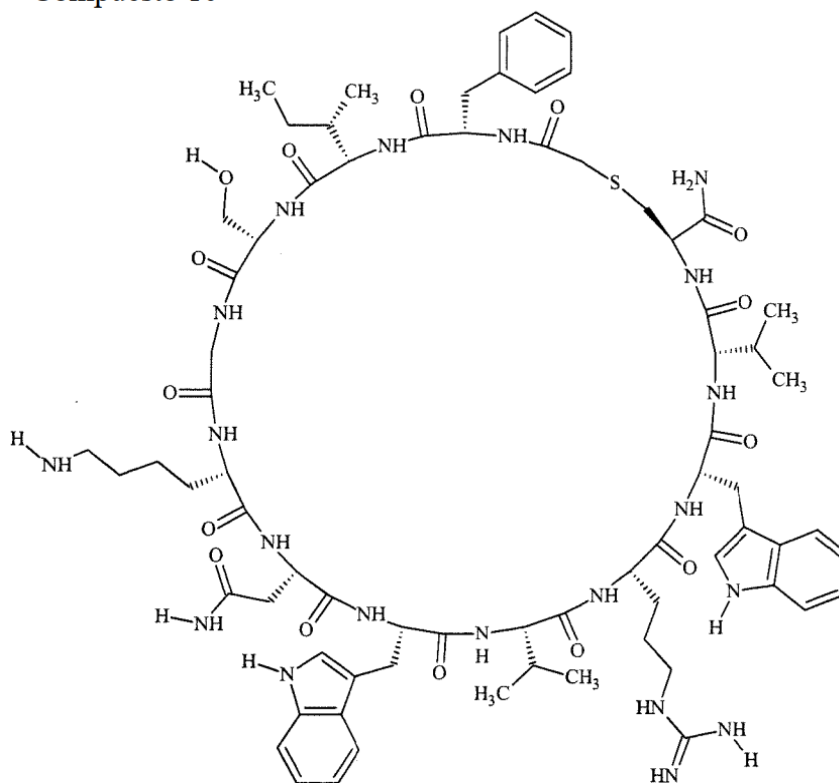


[Quím. 83]

<Compuesto 9>

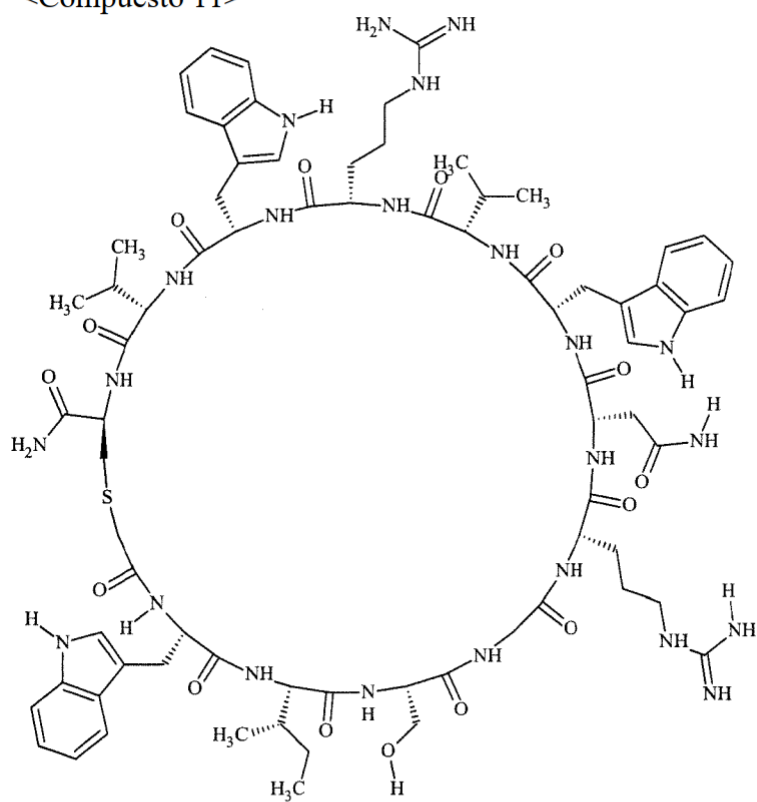


<Compuesto 10>

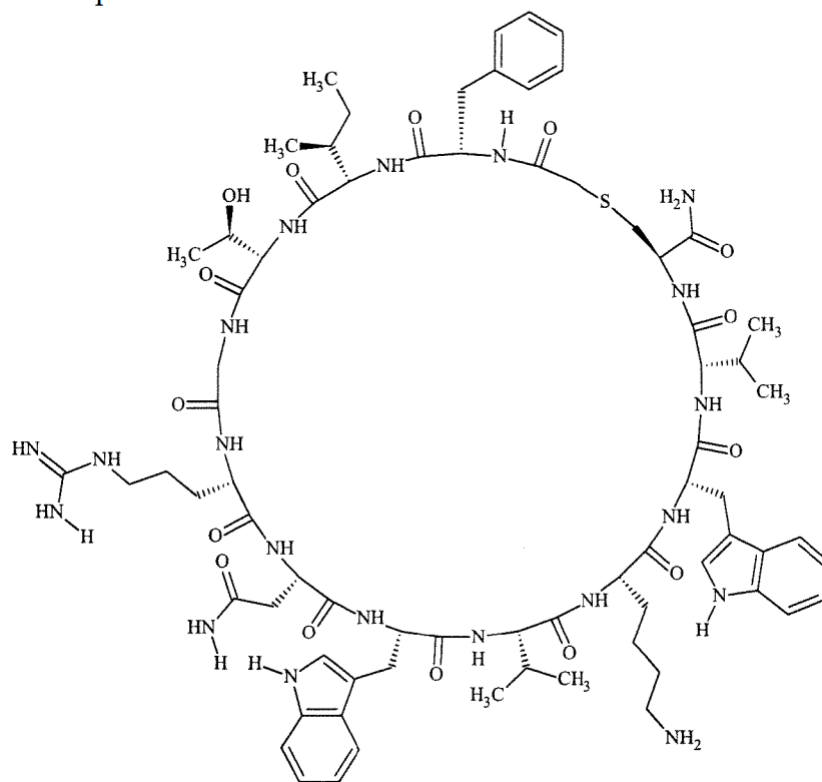


[Quím. 84]

<Compuesto 11>

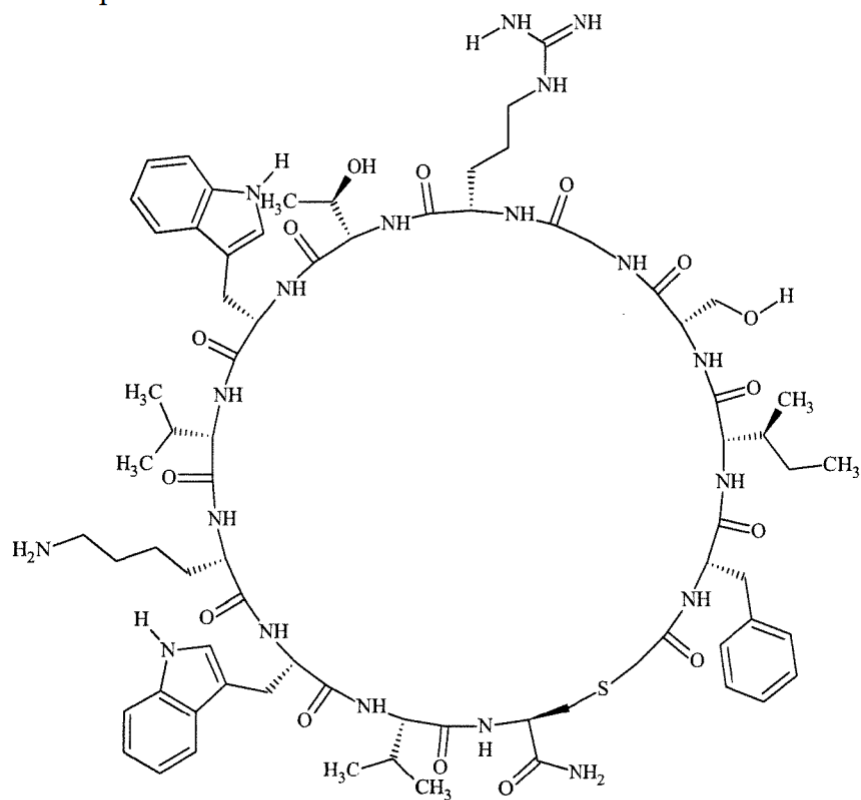


<Compuesto 12>

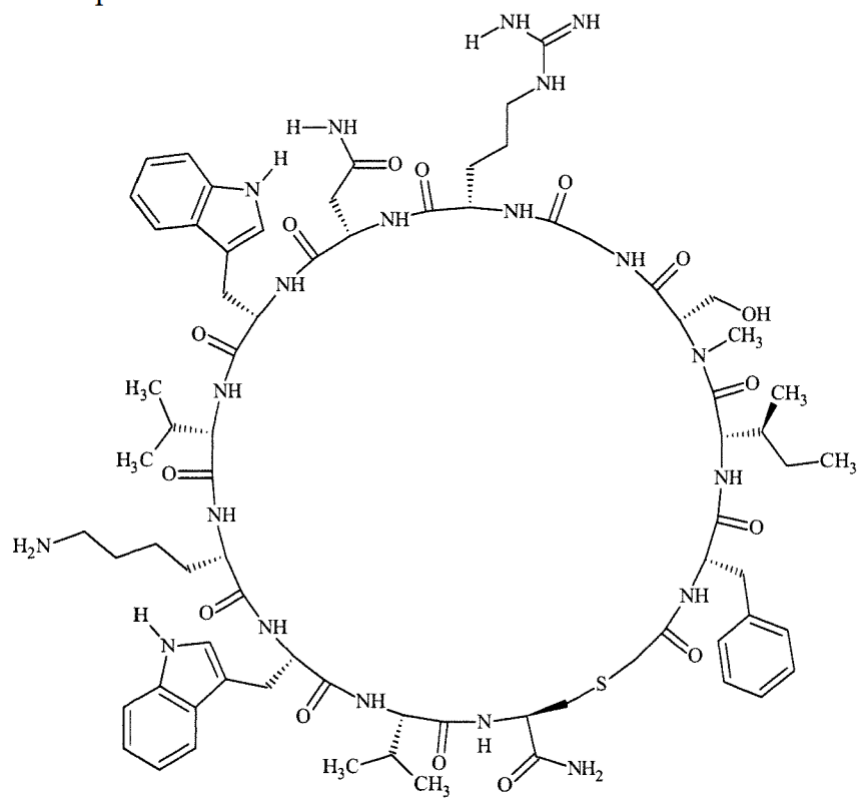


[Quím. 85]

<Compuesto 13>

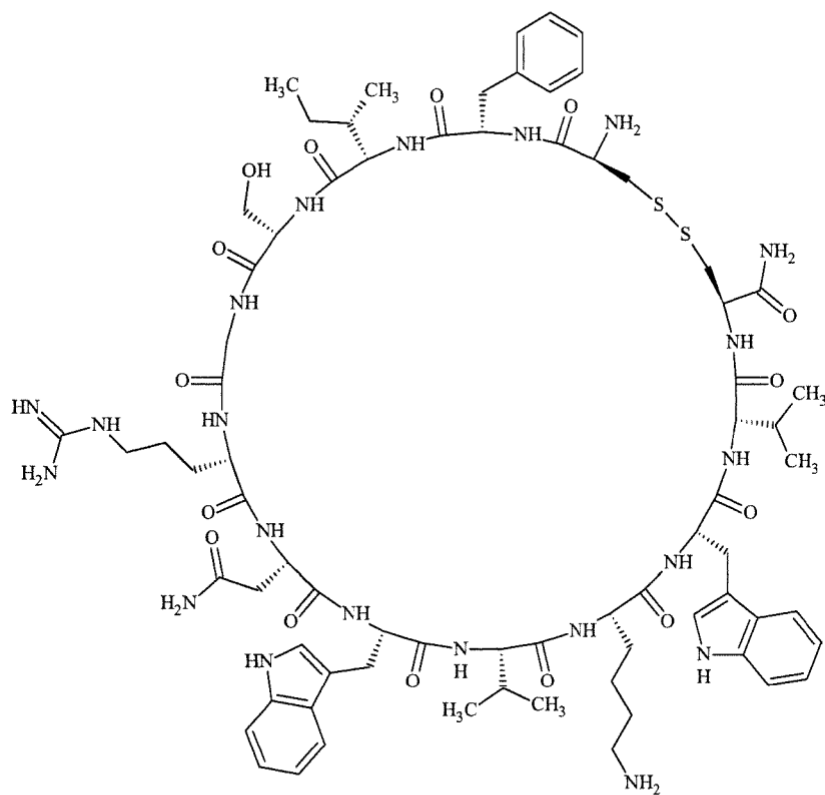


<Compuesto 14>

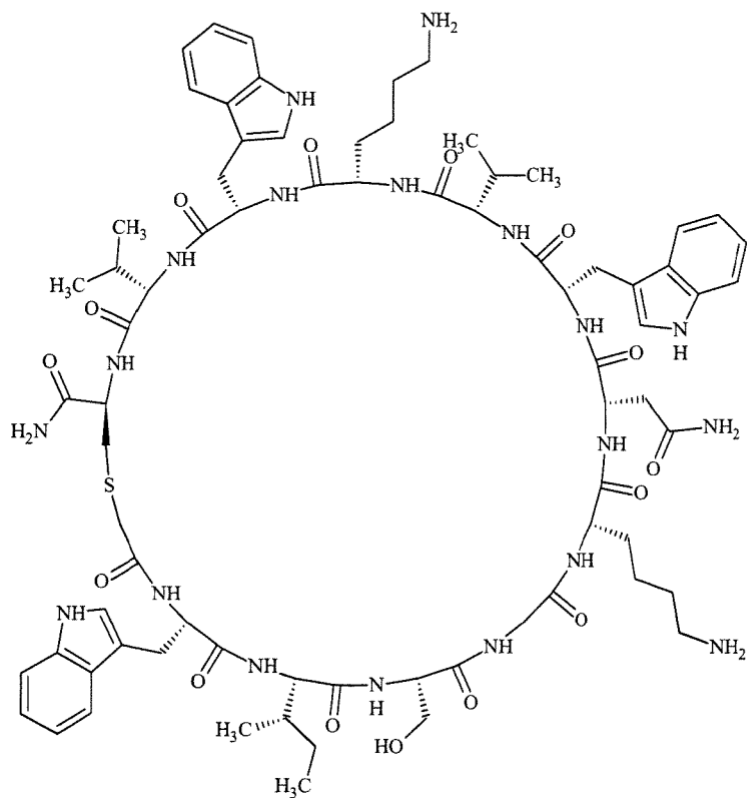


[Quím. 86]

<Compuesto 15>

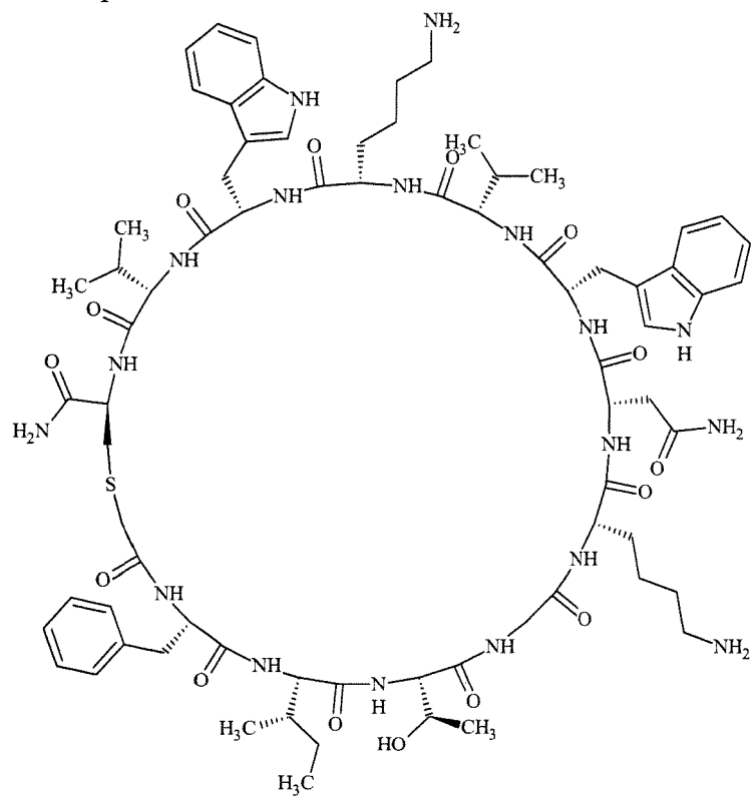


<Compuesto 16>

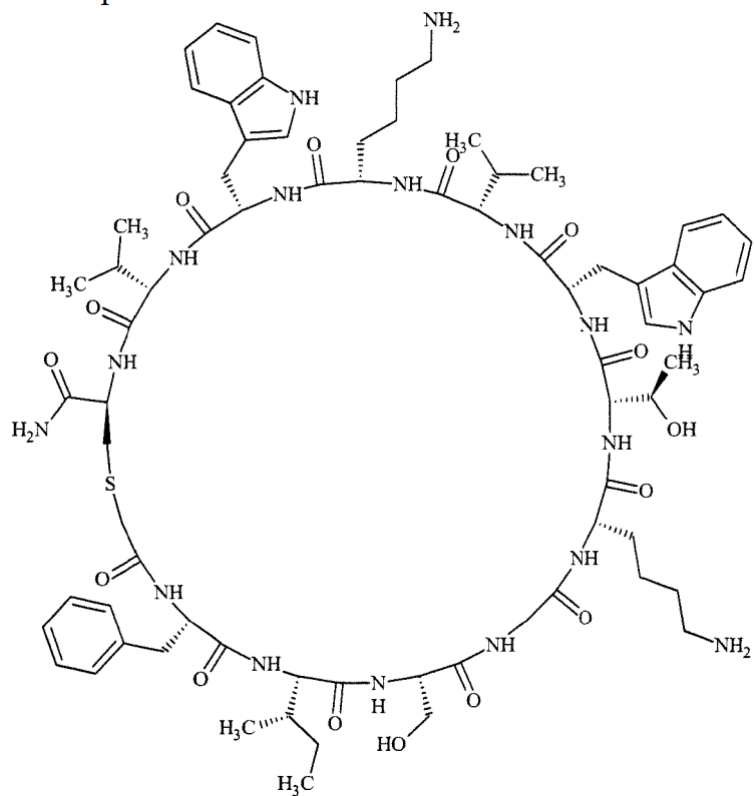


[Quím. 87]

<Compuesto 17>

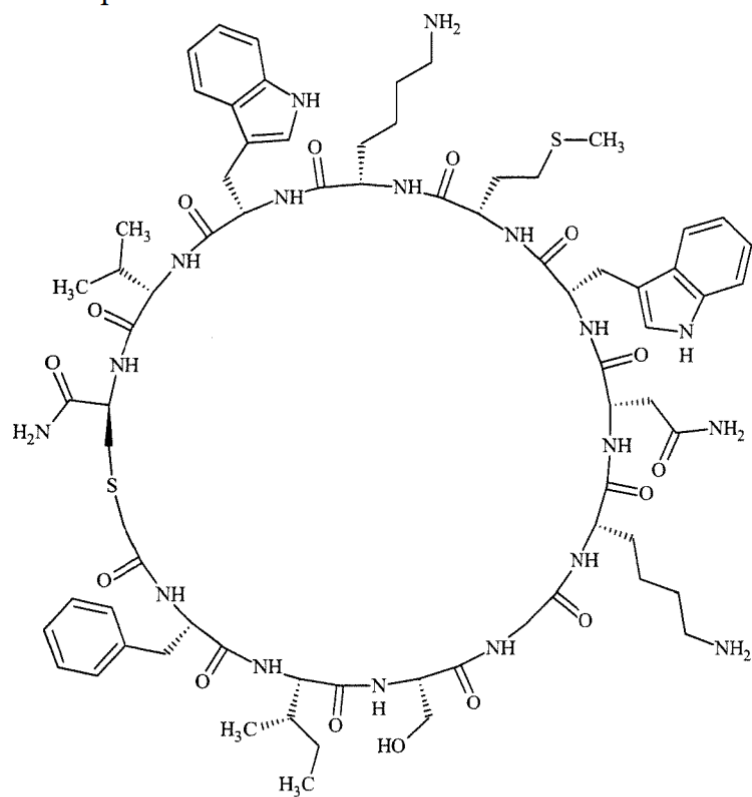


<Compuesto 18>

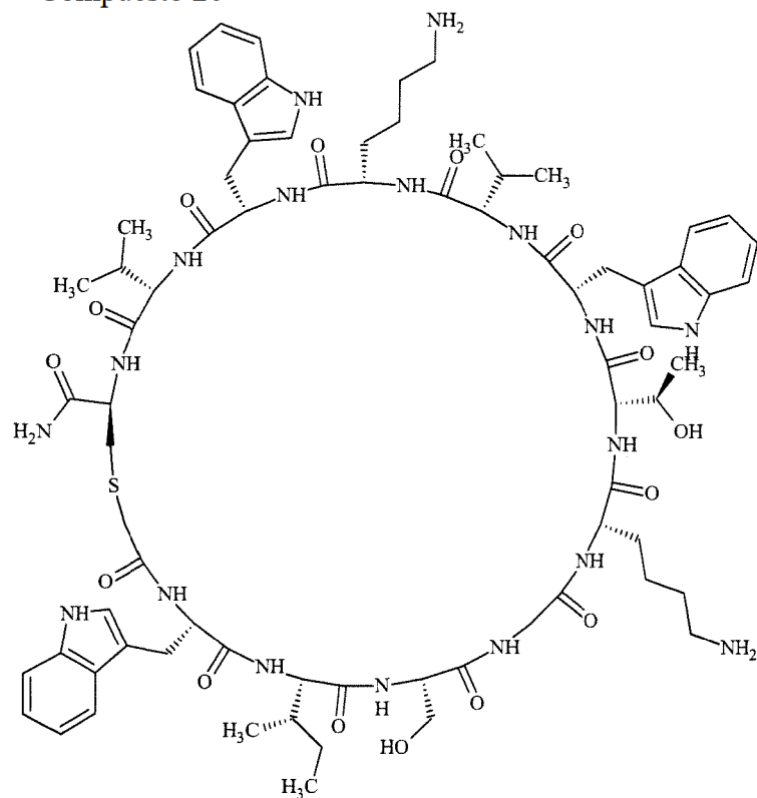


[Quím. 88]

<Compuesto 19>

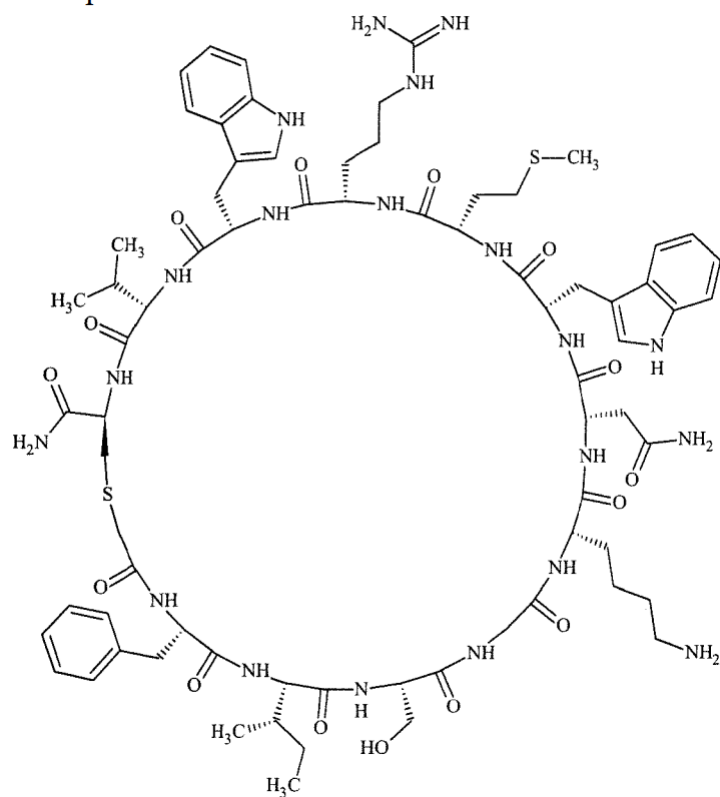


<Compuesto 20>

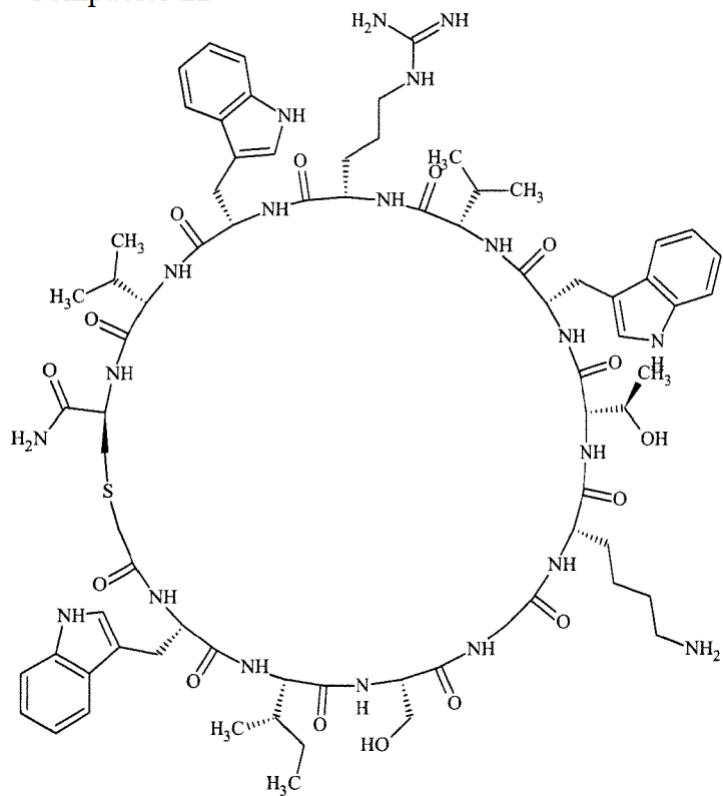


[Quím. 89]

<Compuesto 21>

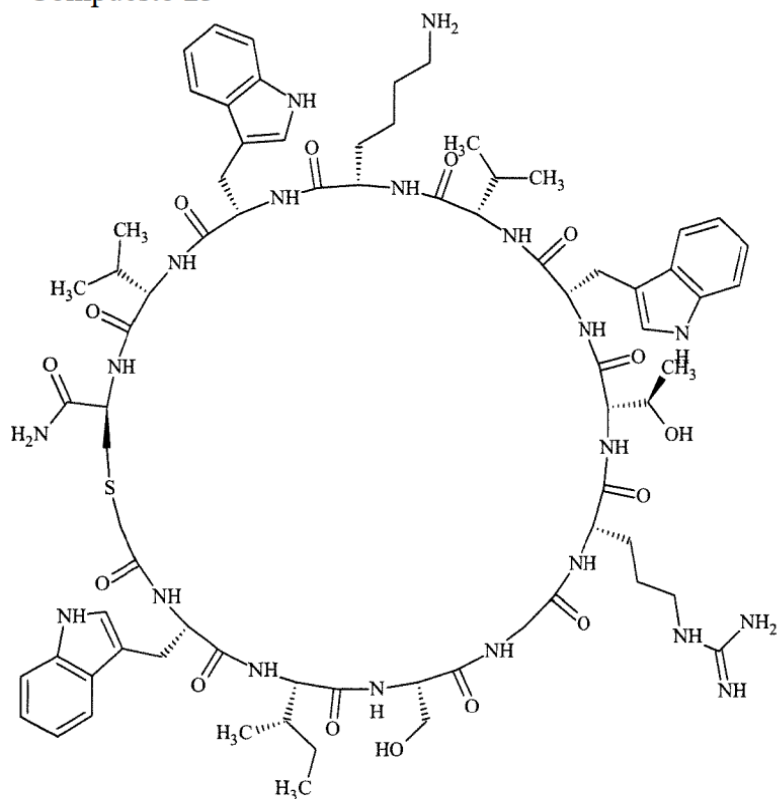


<Compuesto 22>

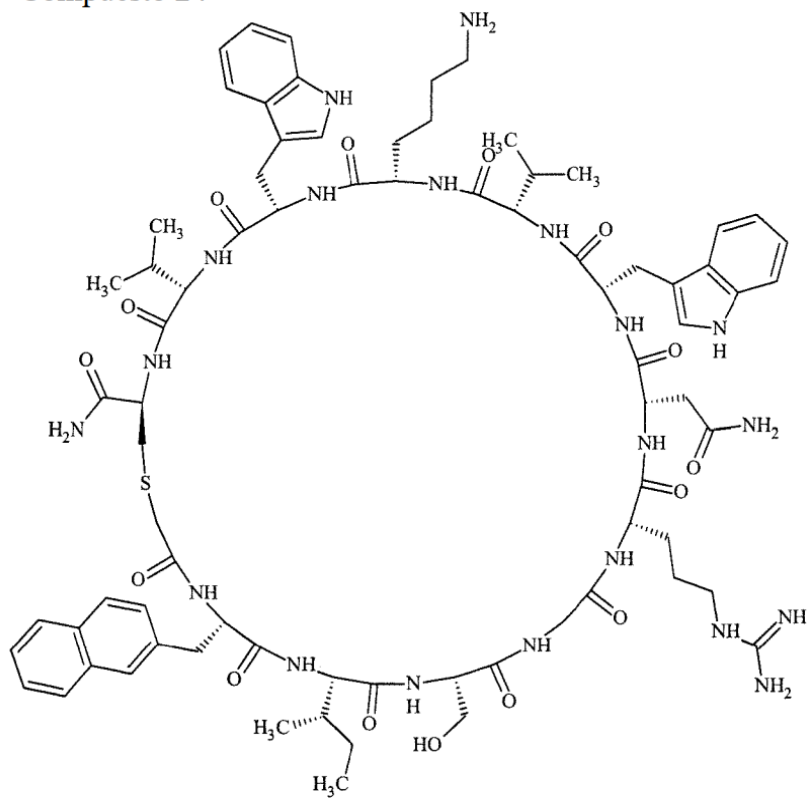


[Quím. 90]

<Compuesto 23>

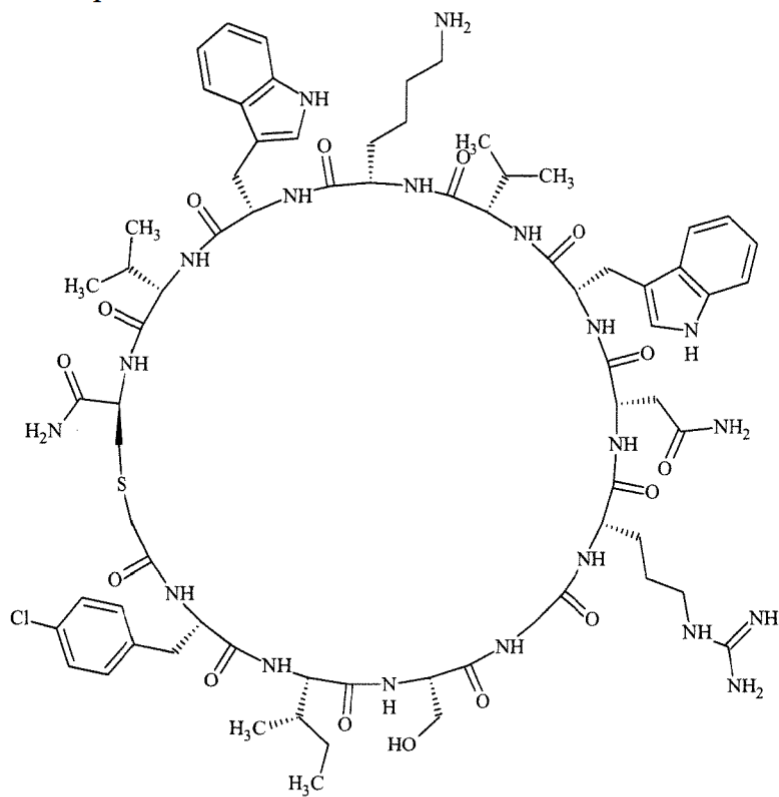


<Compuesto 24>

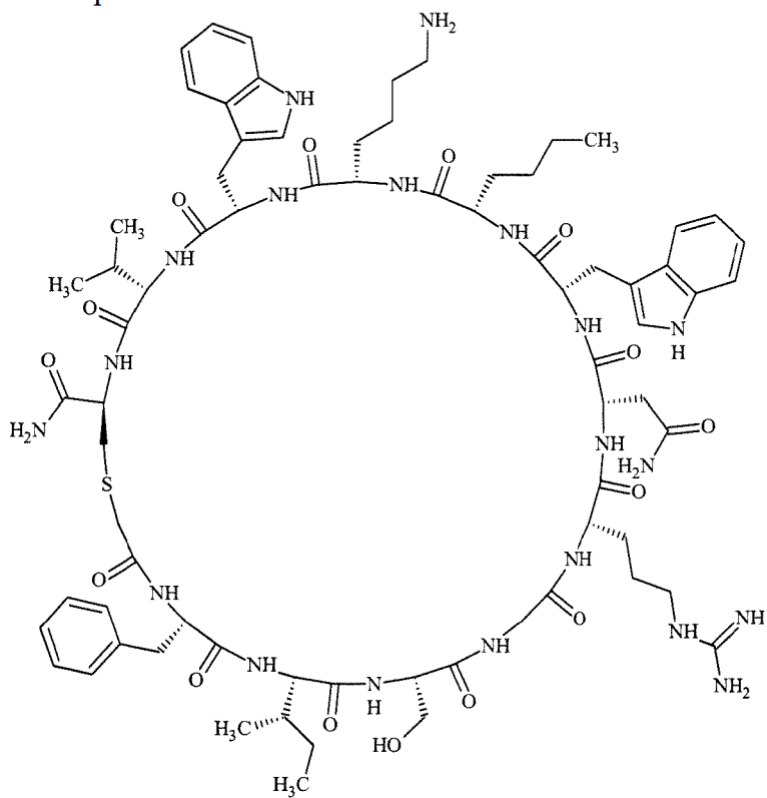


[Quím. 91]

<Compuesto 25>

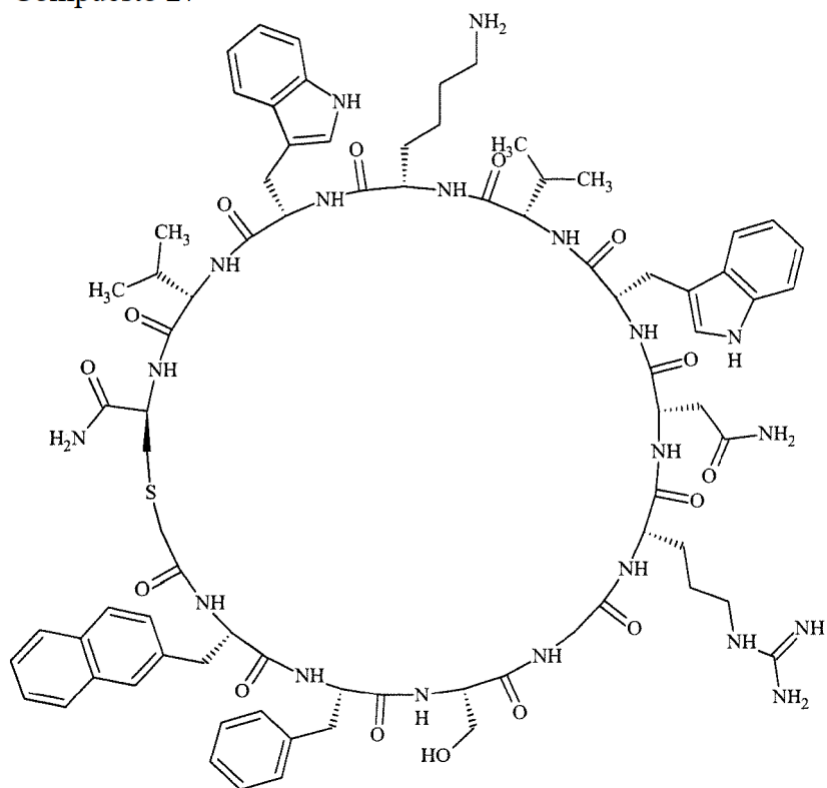


<Compuesto 26>

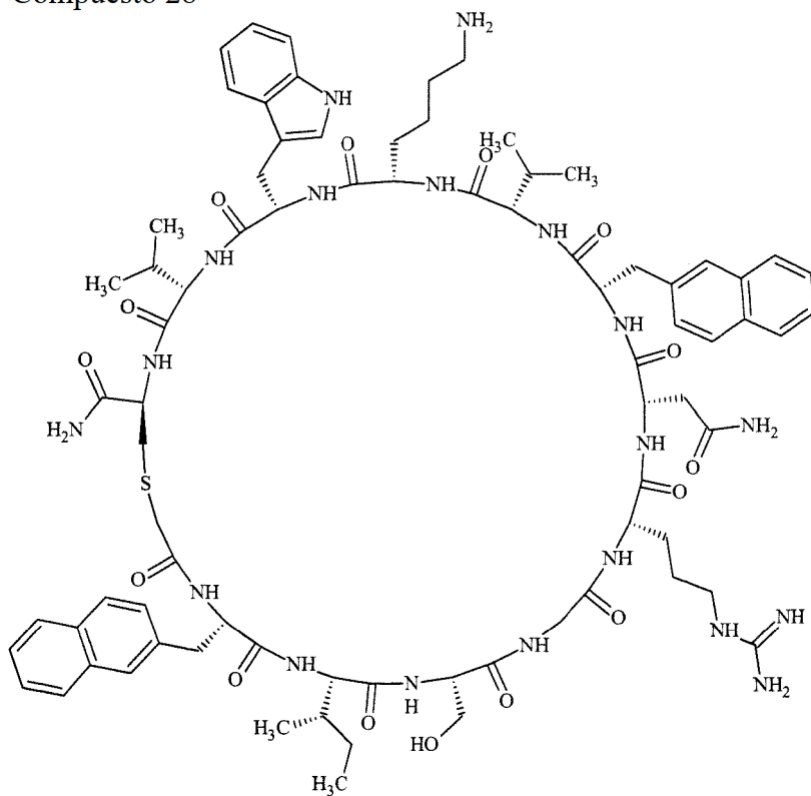


[Quím. 92]

<Compuesto 27>

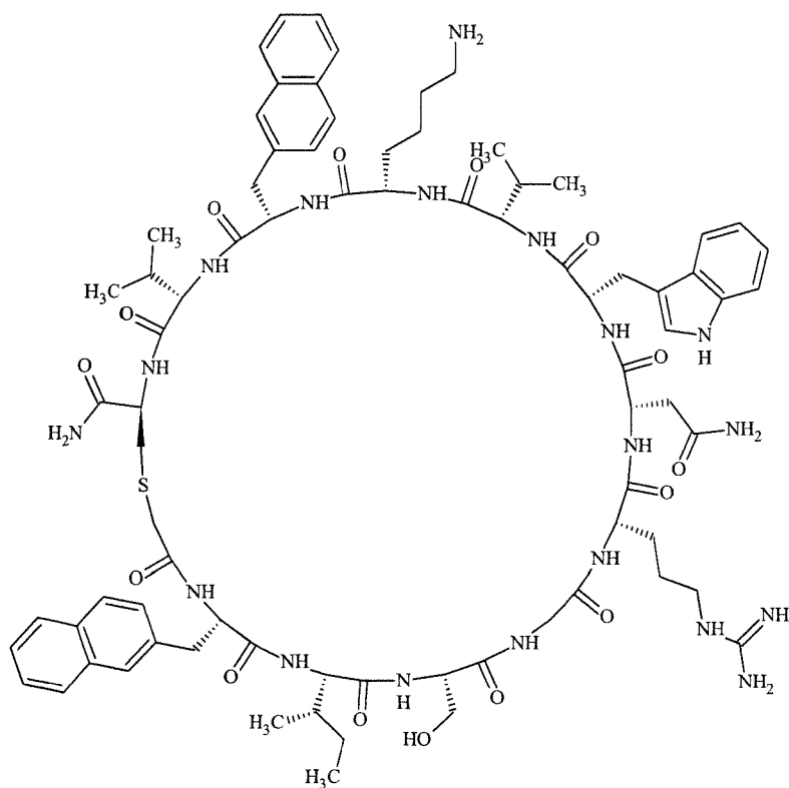


<Compuesto 28>

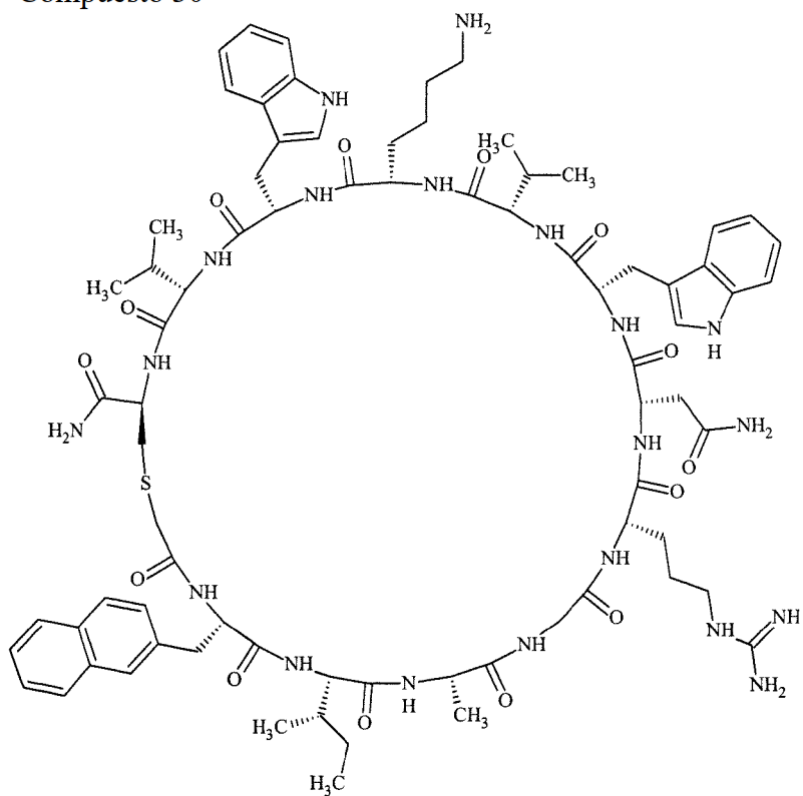


[Quím. 93]

<Compuesto 29>

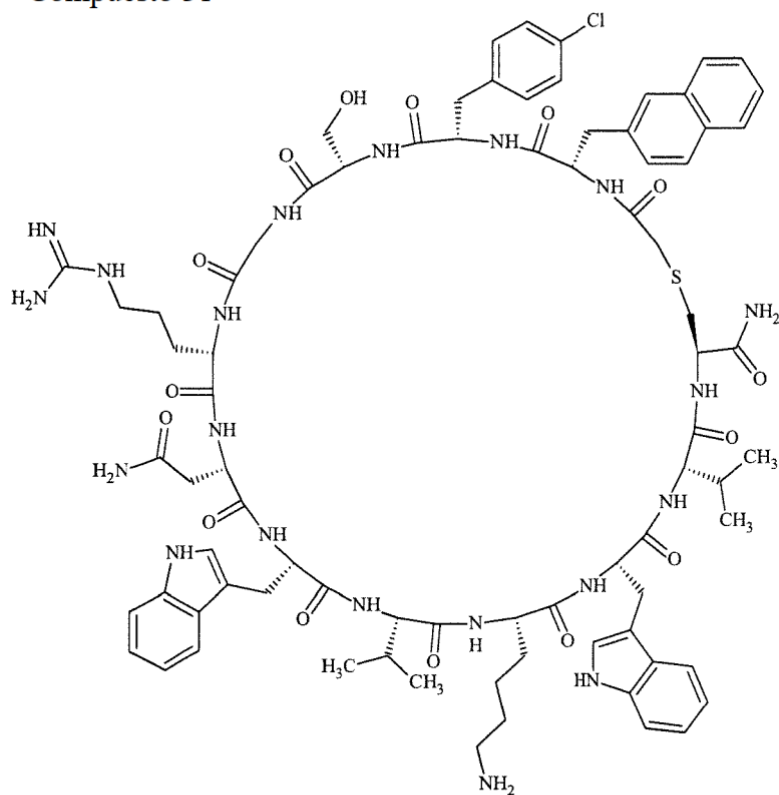


<Compuesto 30>

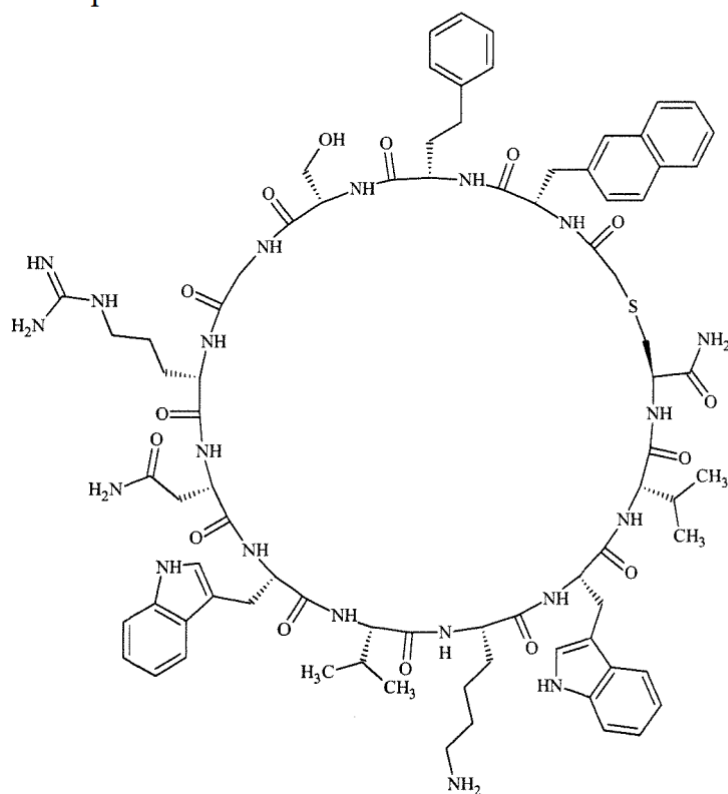


[Quím. 94]

<Compuesto 31>

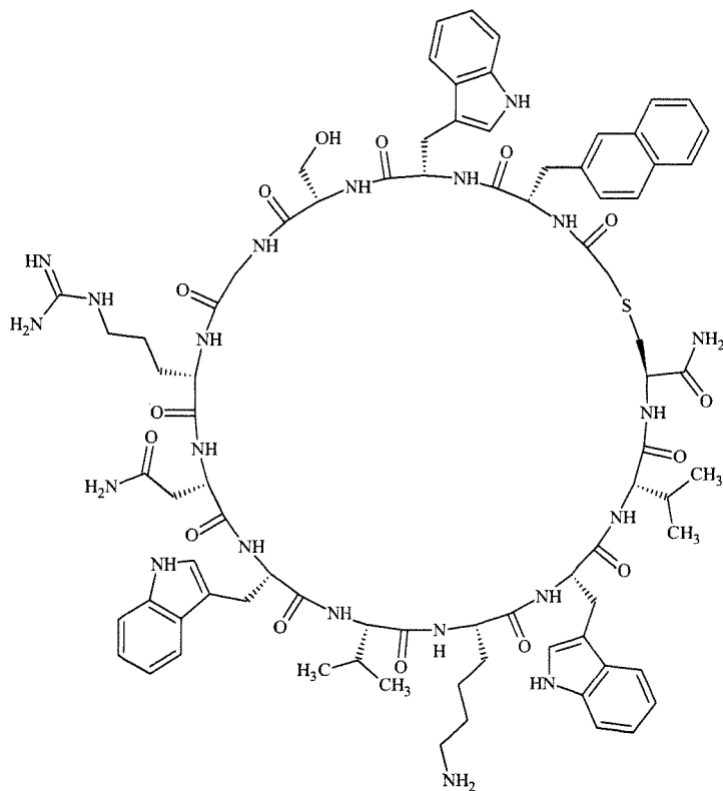


<Compuesto 32>

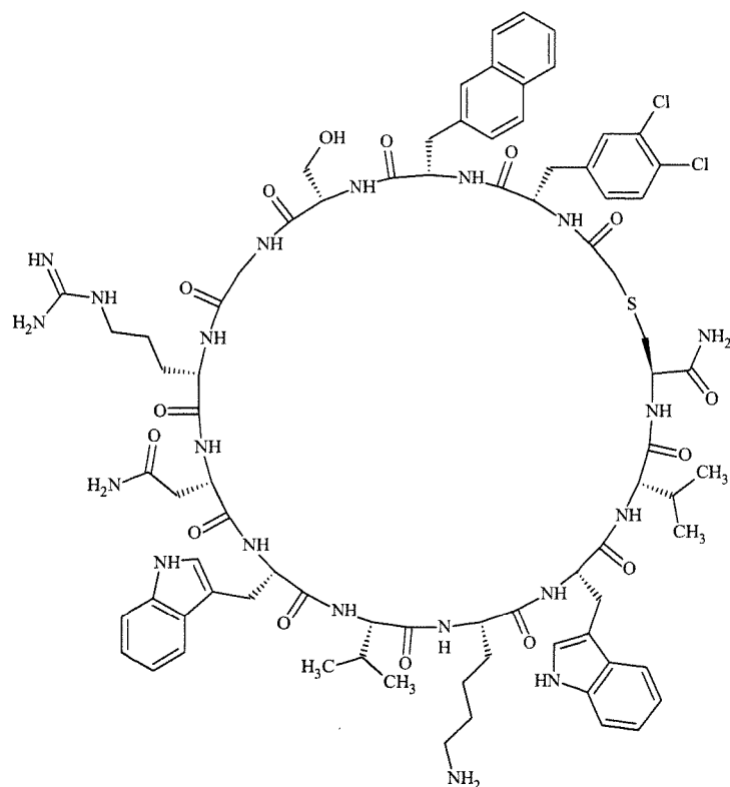


[Quím. 95]

<Compuesto 33>

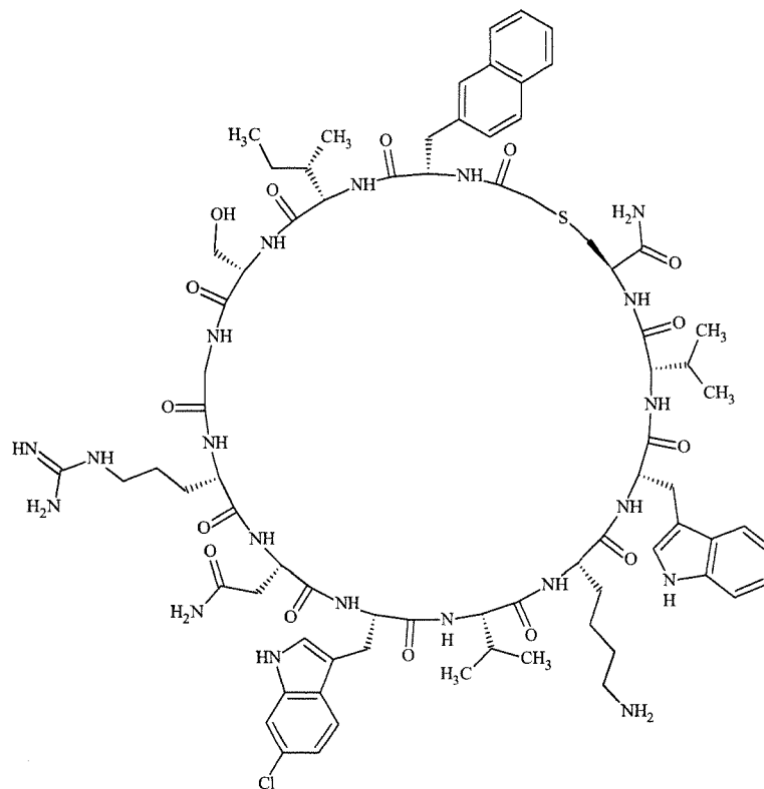


<Compuesto 34>

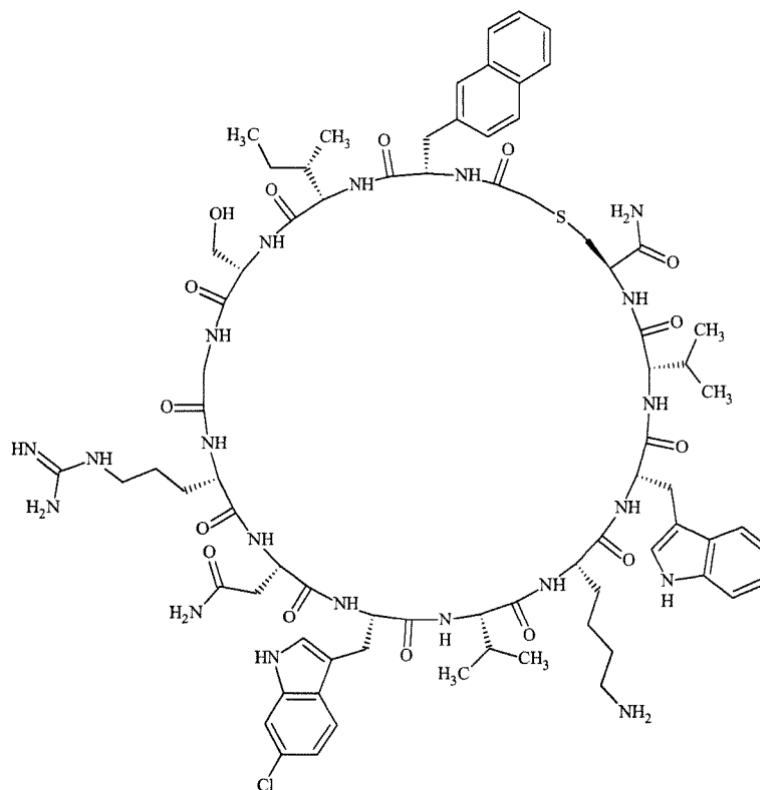


[Quím. 96]

<Compuesto 35>

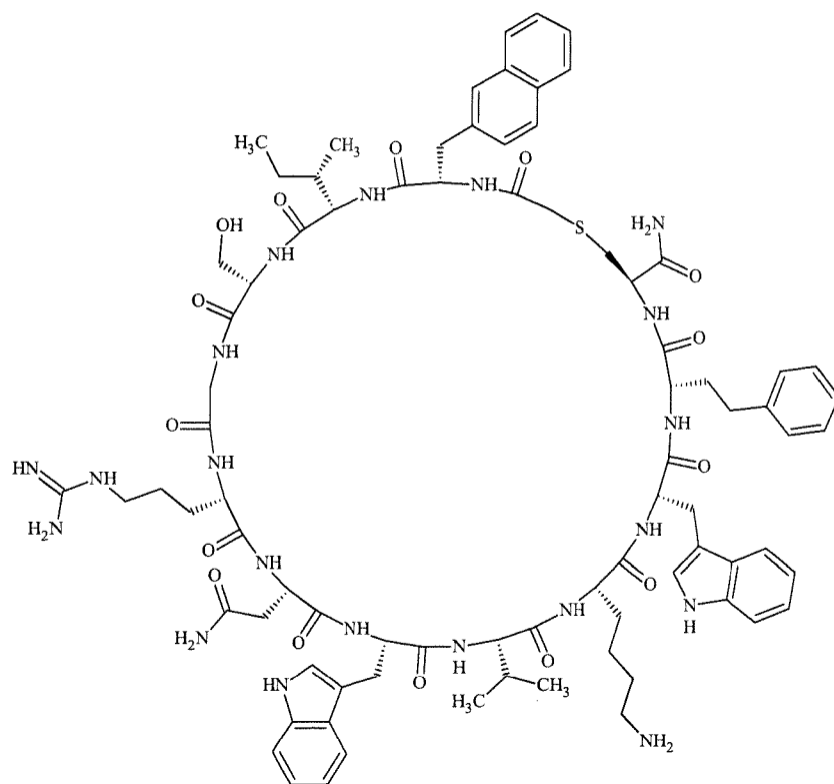


<Compuesto 36>

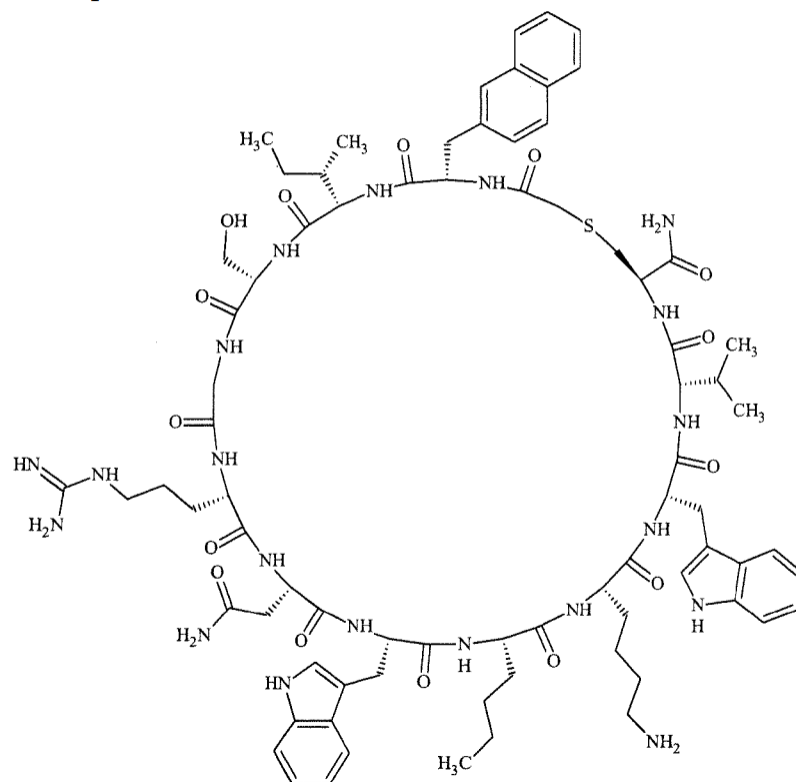


[Quím. 97]

<Compuesto 37>

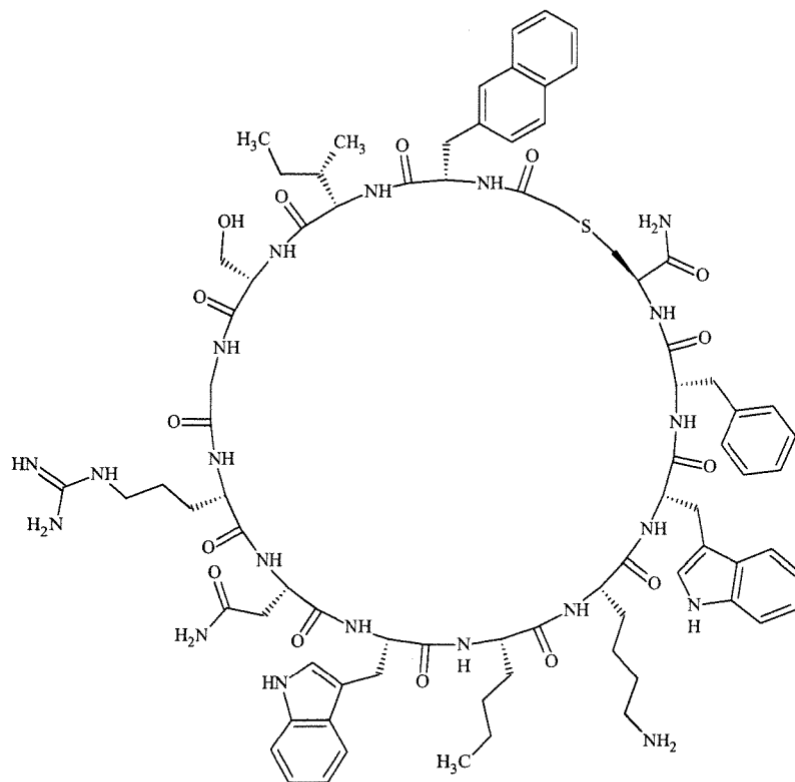


<Compuesto 38>

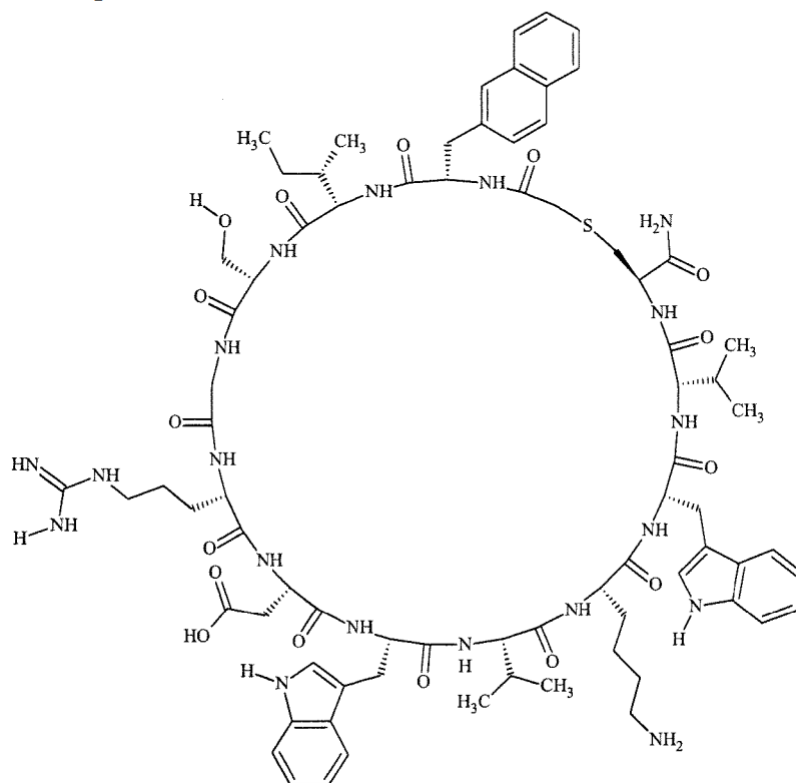


[Quím. 98]

<Compuesto 39>

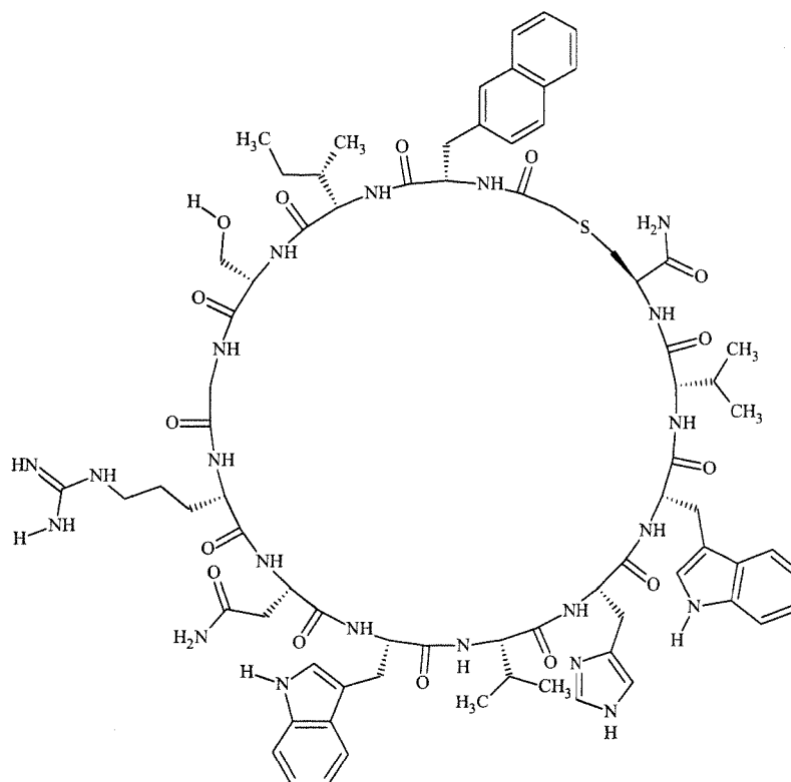


<Compuesto 40>

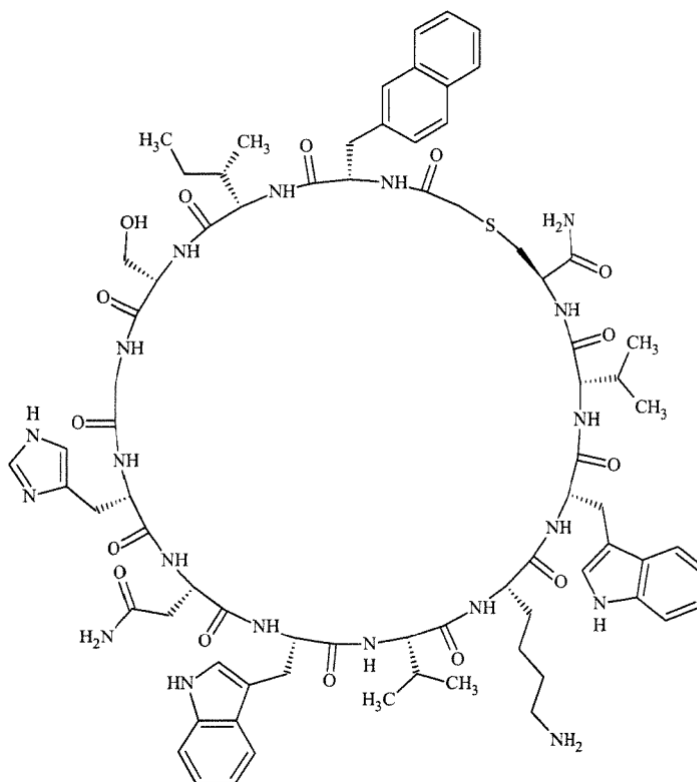


[Quím. 99]

<Compuesto 41>

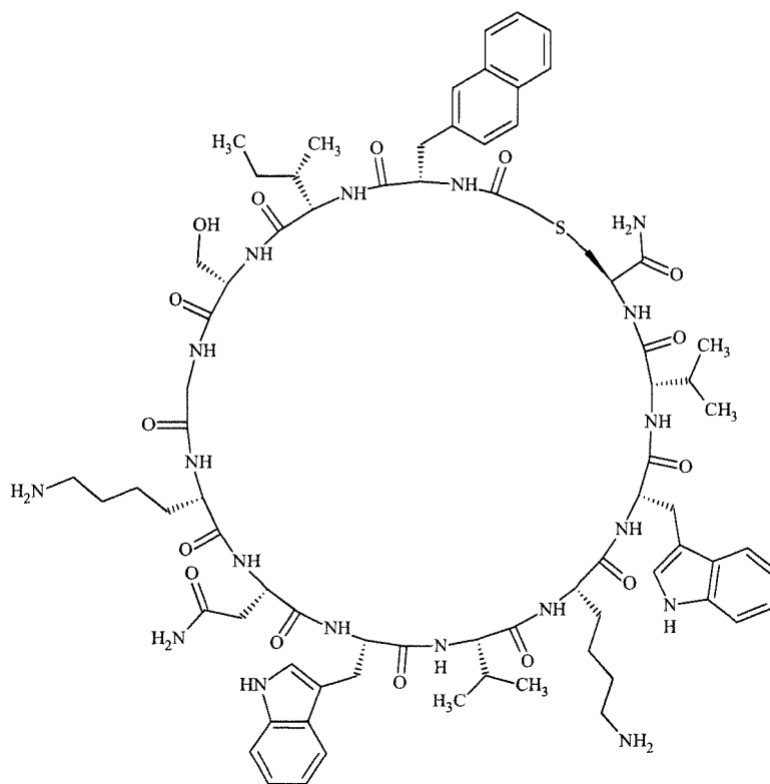


<Compuesto 42>

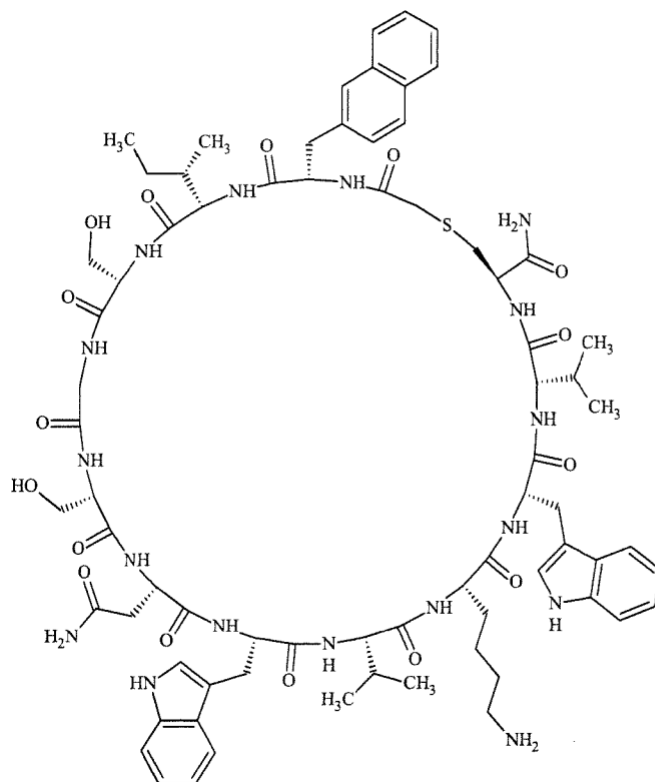


[Quím. 100]

<Compuesto 43>

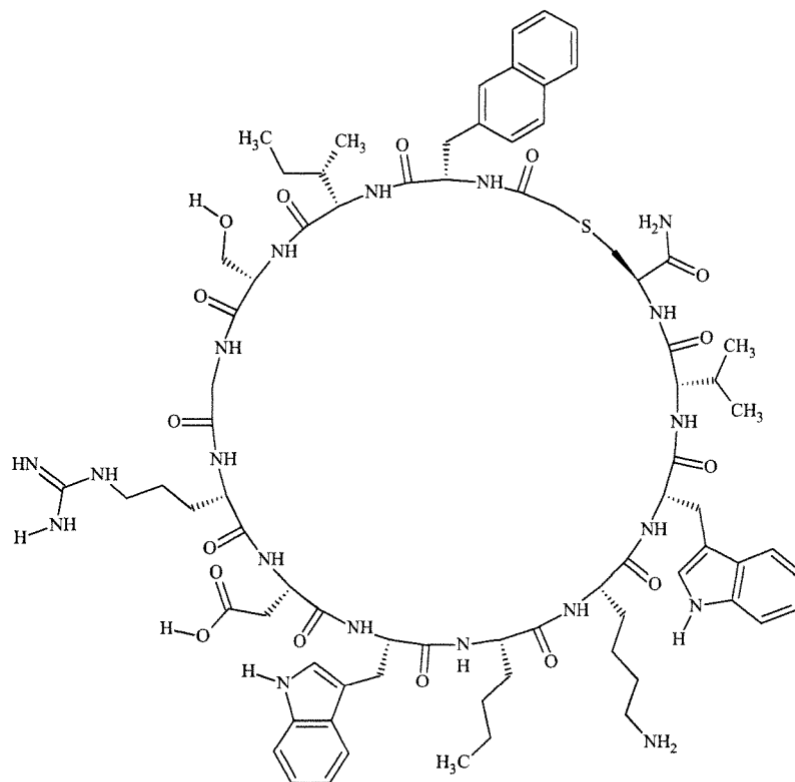


<Compuesto 44>

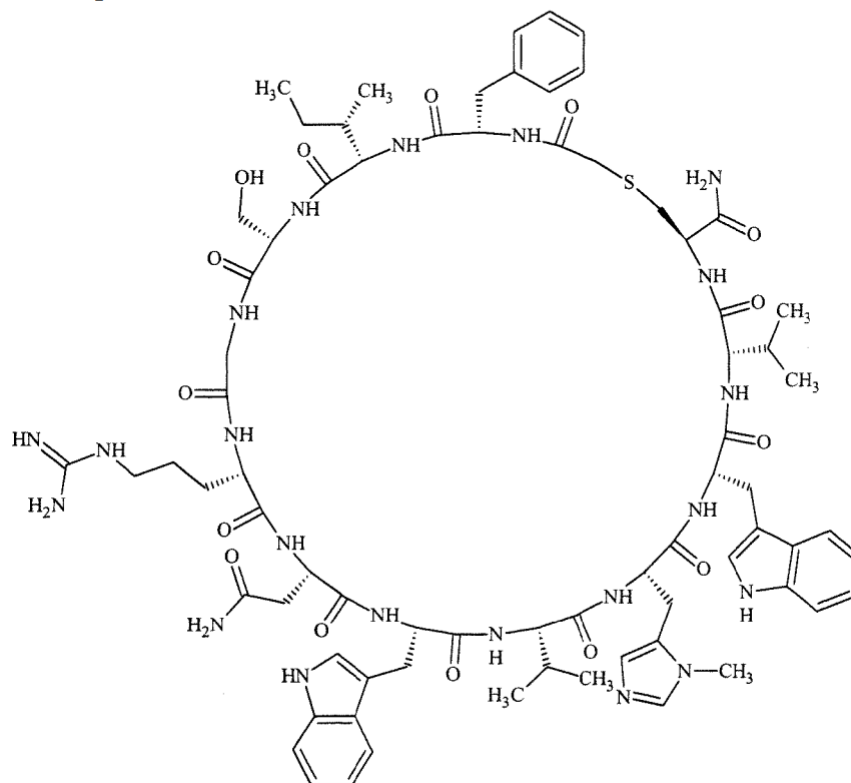


[Quím. 101]

<Compuesto 45>

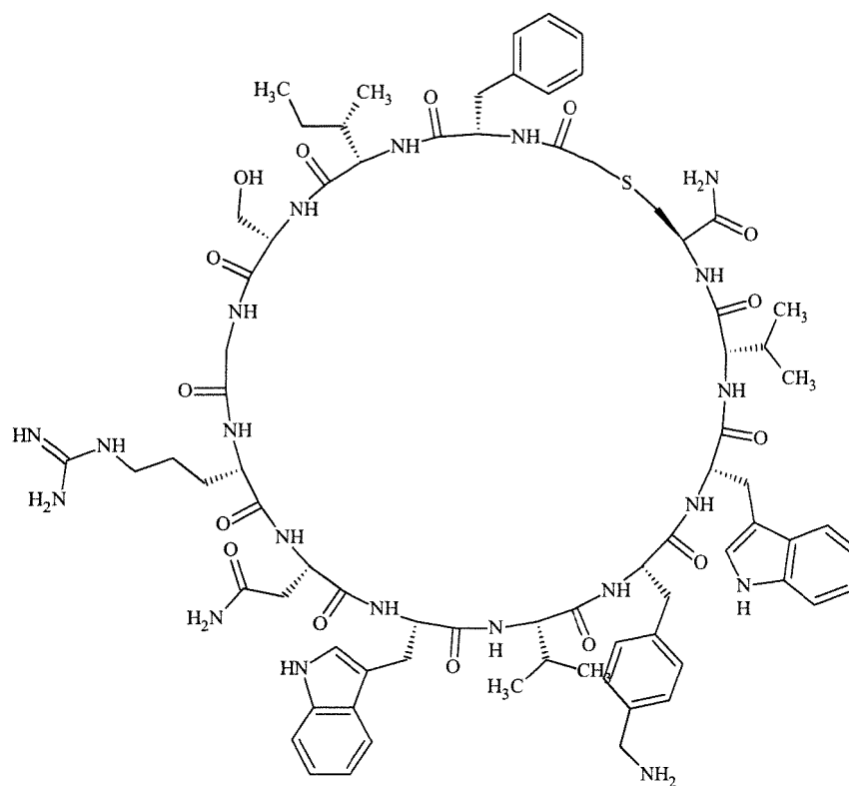


<Compuesto 46>

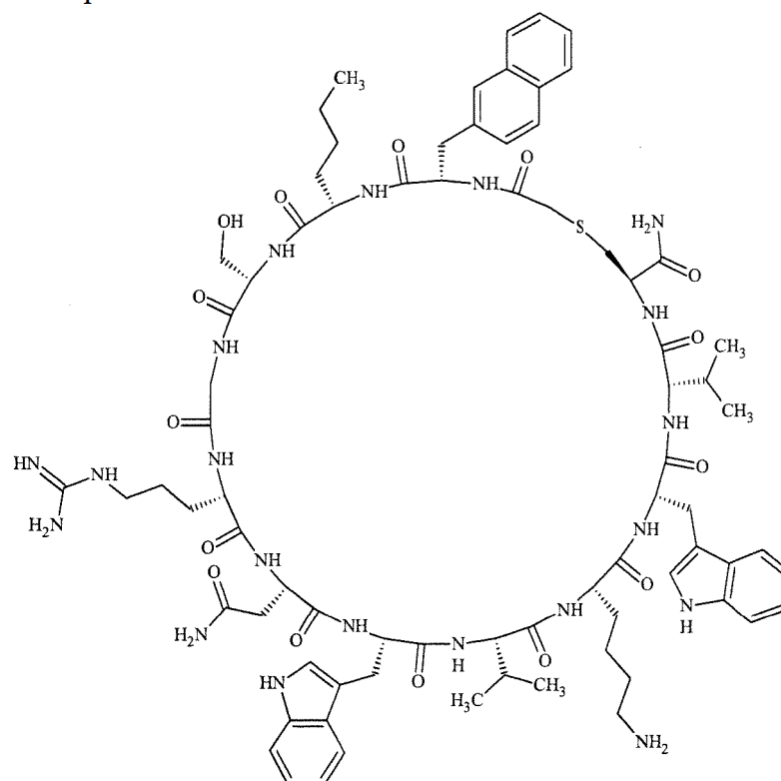


[Quím. 102]

<Compuesto 47>

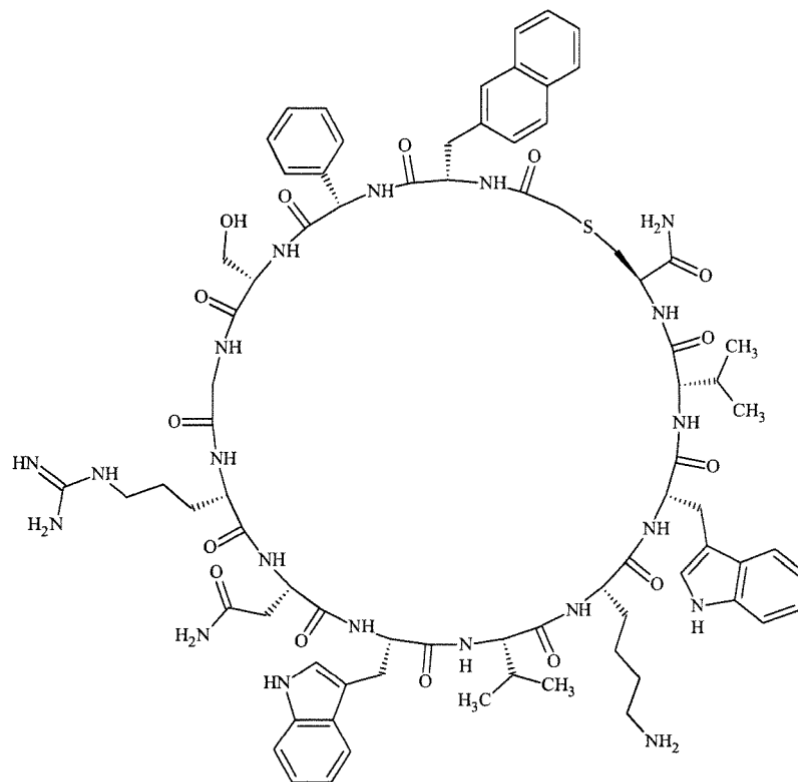


<Compuesto 48>

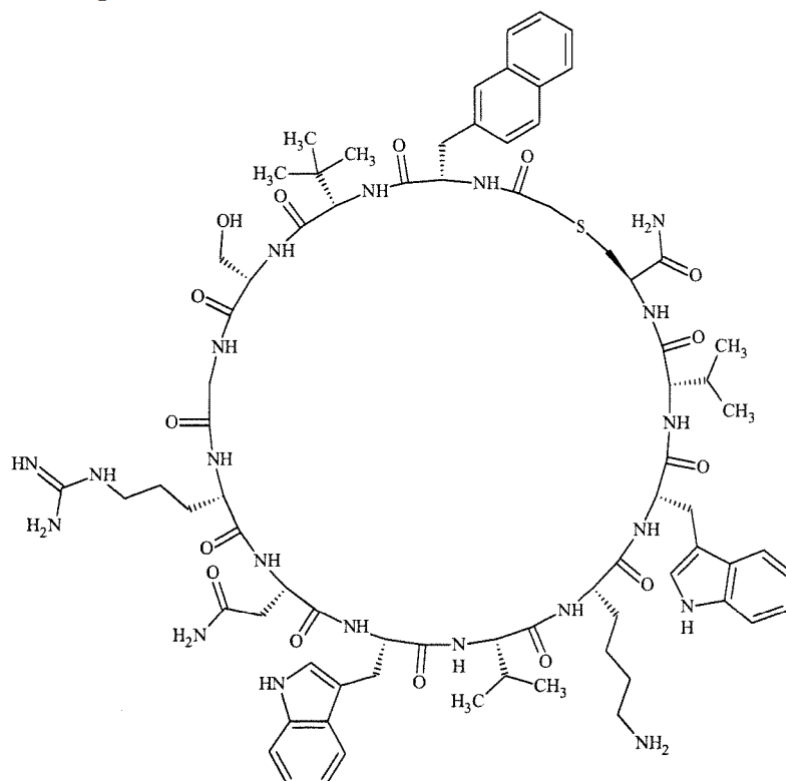


[Quím. 103]

<Compuesto 49>

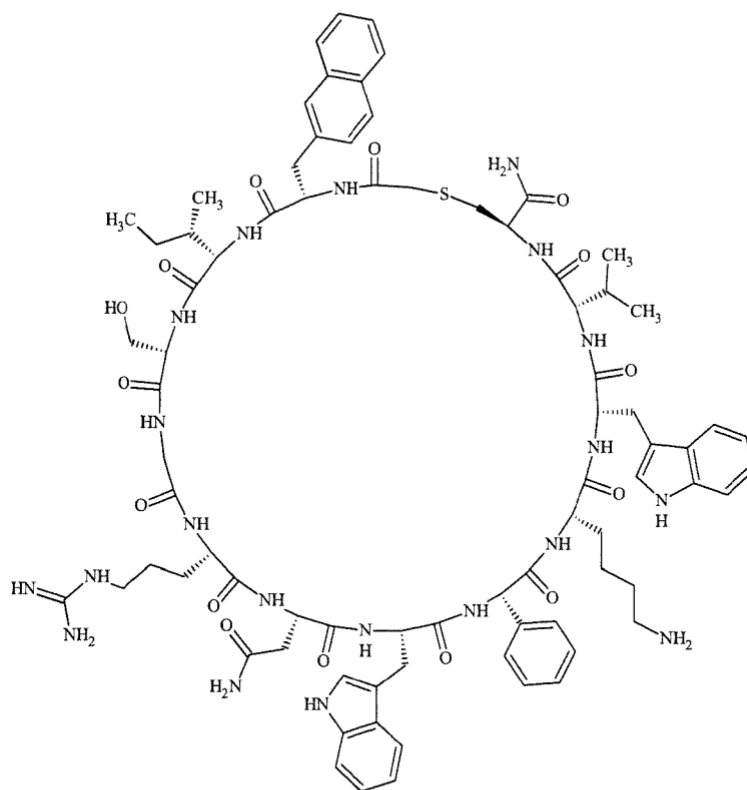


<Compuesto 50>

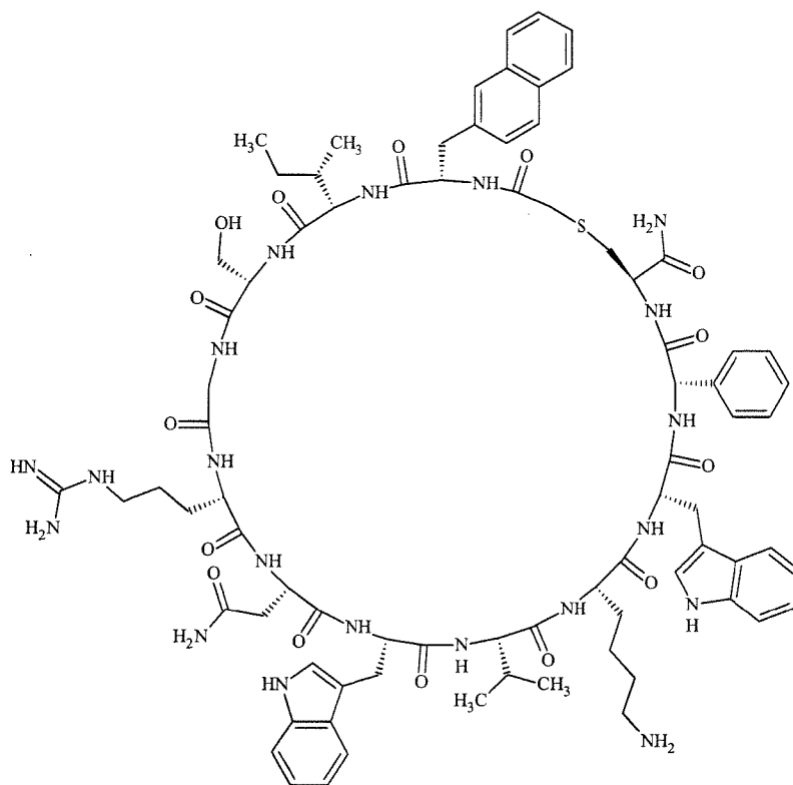


[Quím. 104]

<Compuesto 51>

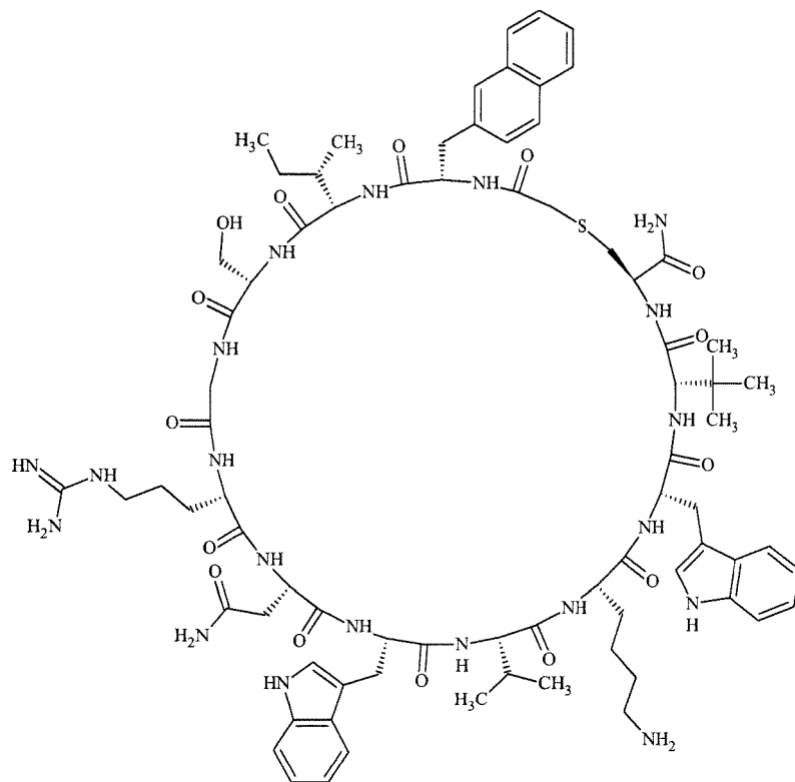


<Compuesto 52>

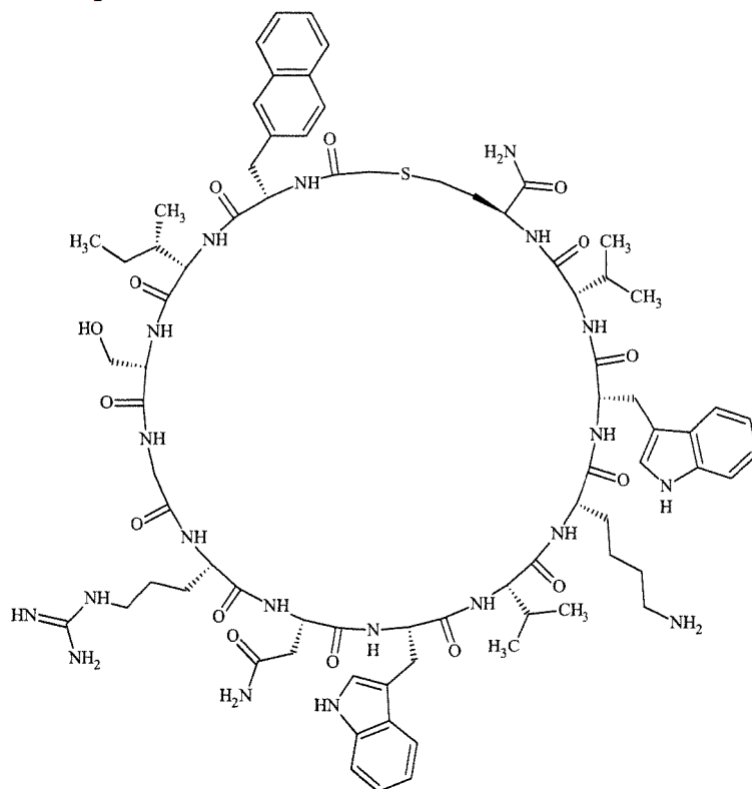


[Quím. 105]

<Compuesto 53>

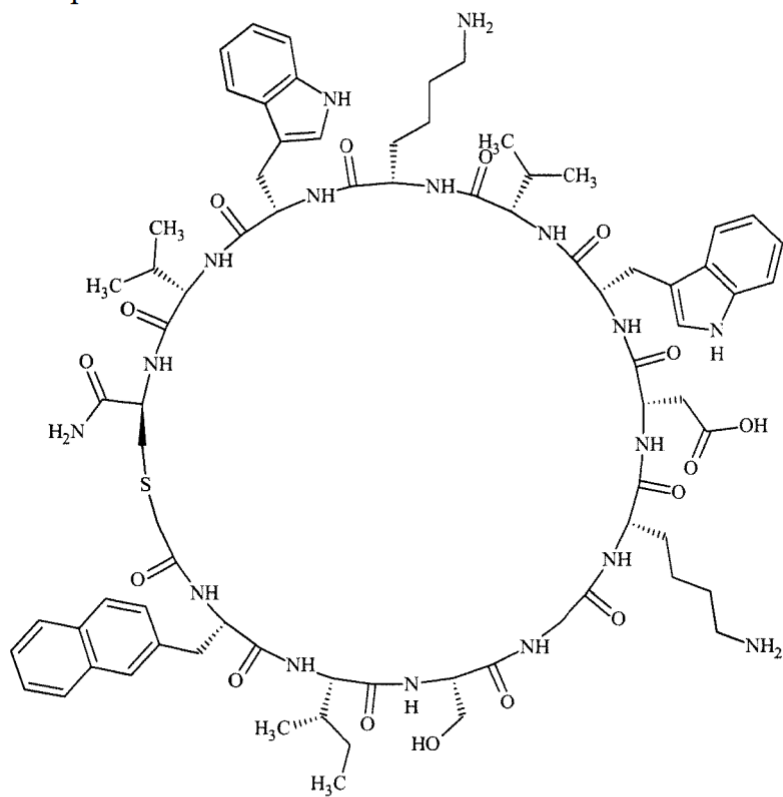


<Compuesto 54>

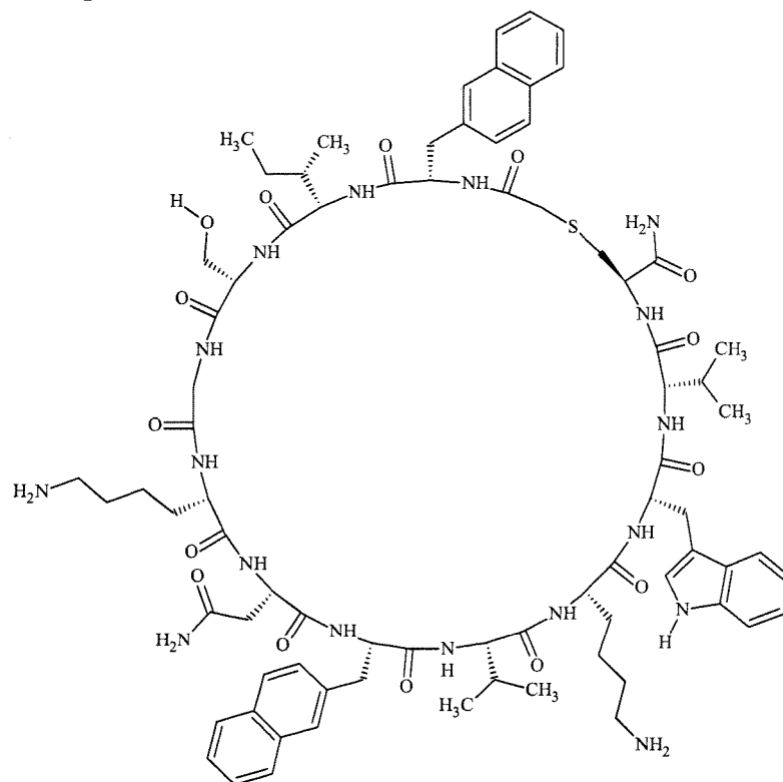


[Quím. 106]

<Compuesto 55>

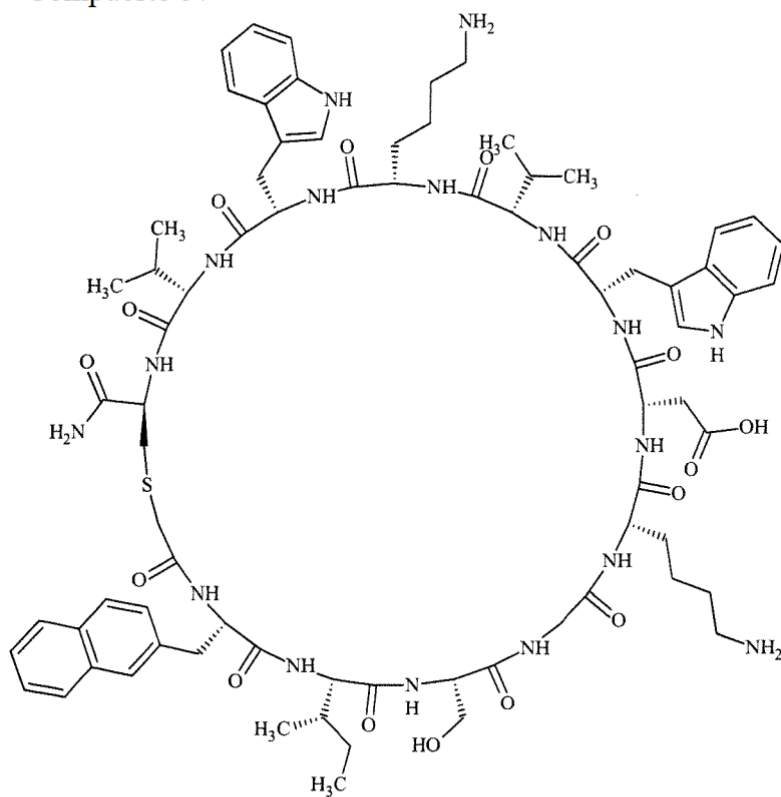


<Compuesto 56>

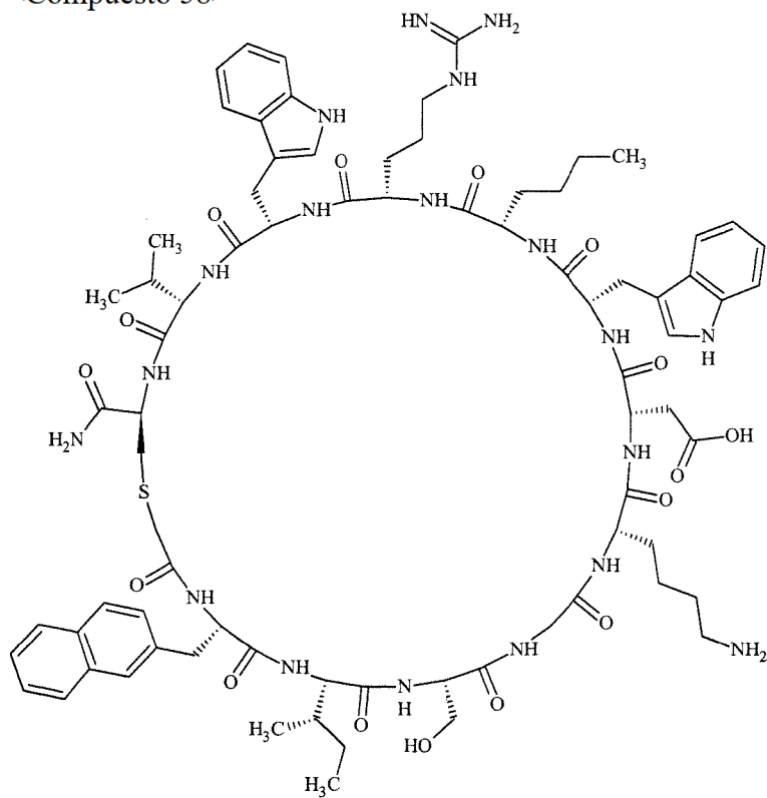


[Quím. 107]

<Compuesto 57>

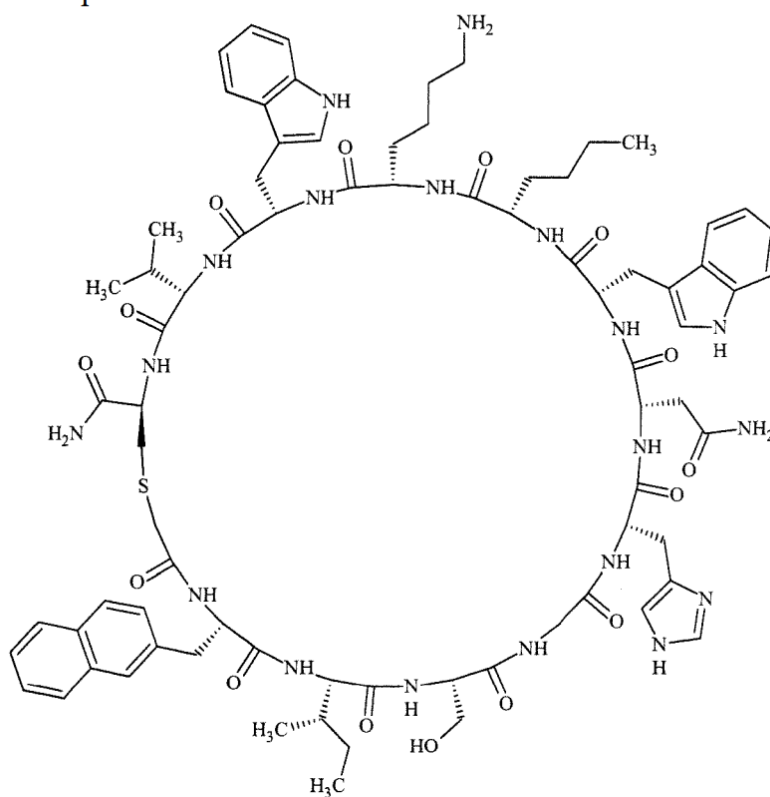


<Compuesto 58>

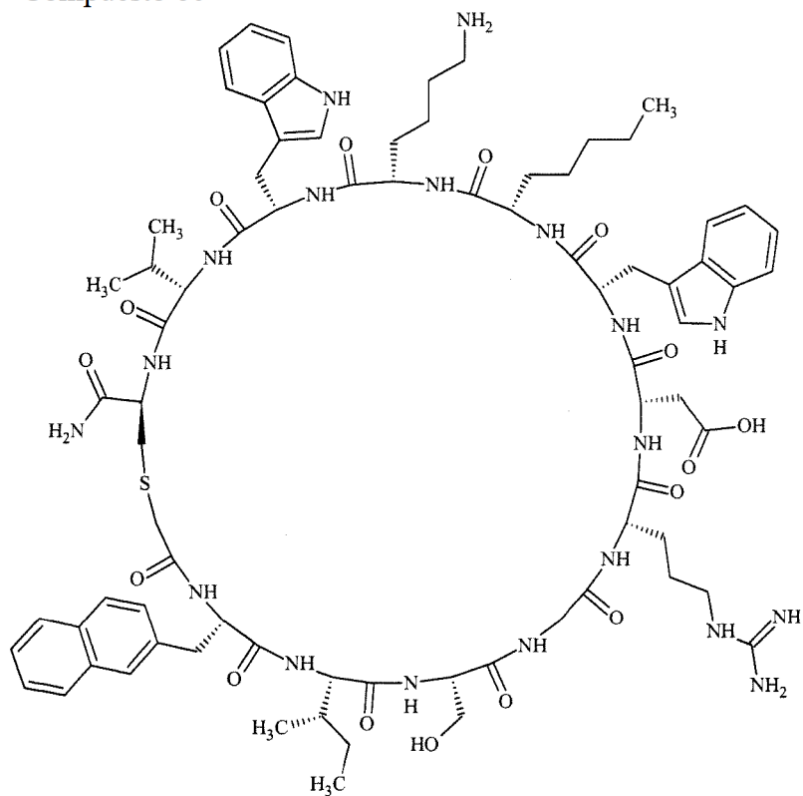


[Quím. 108]

<Compuesto 59>

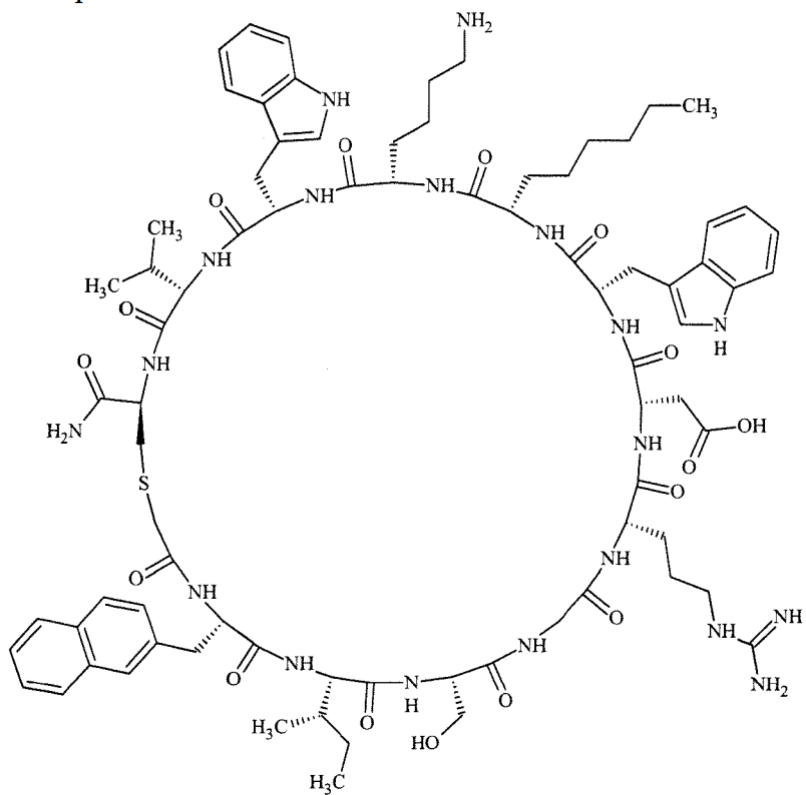


<Compuesto 60>

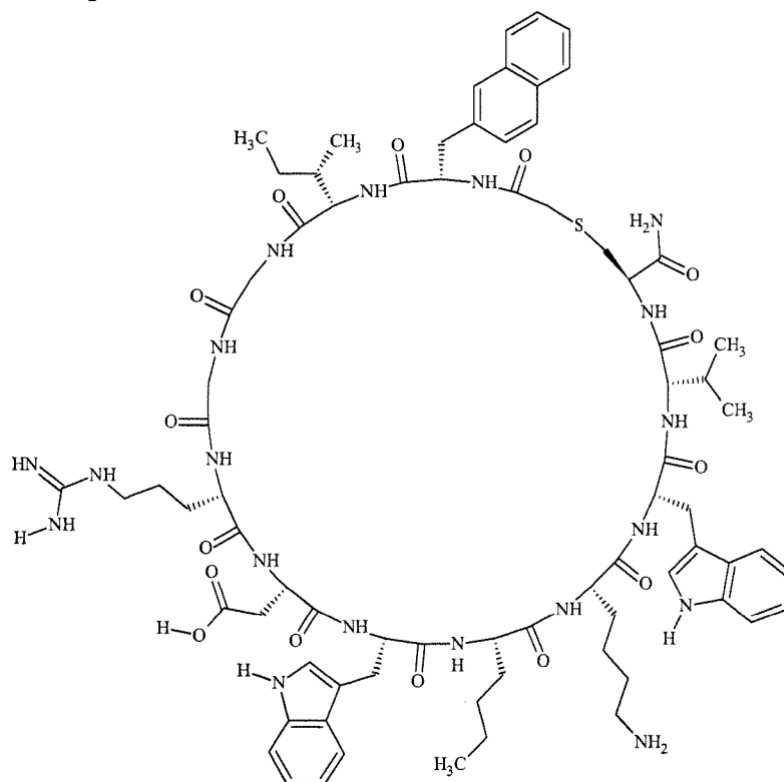


[Quím. 109]

<Compuesto 61>

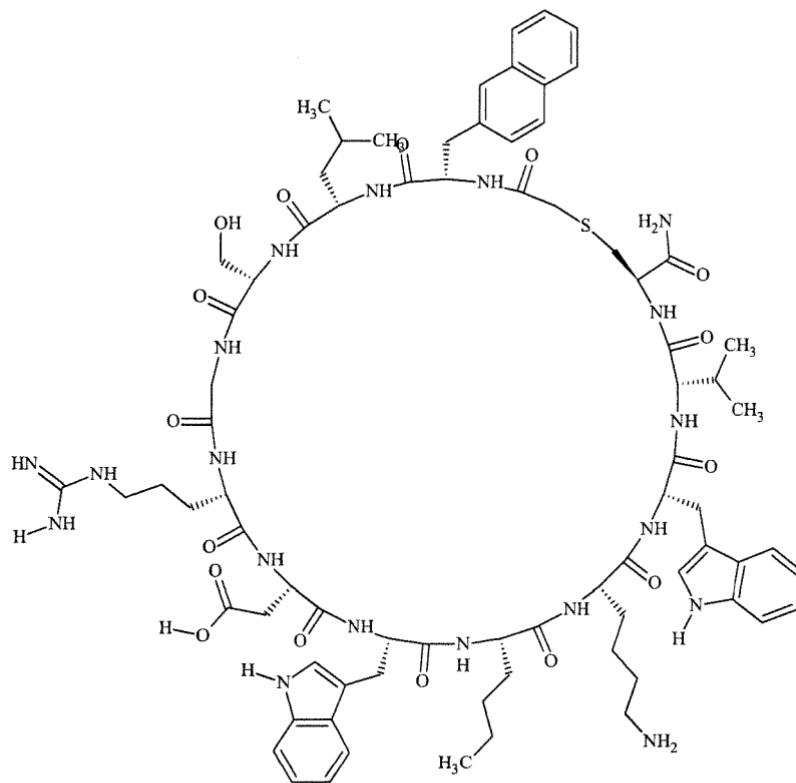


<Compuesto 62>

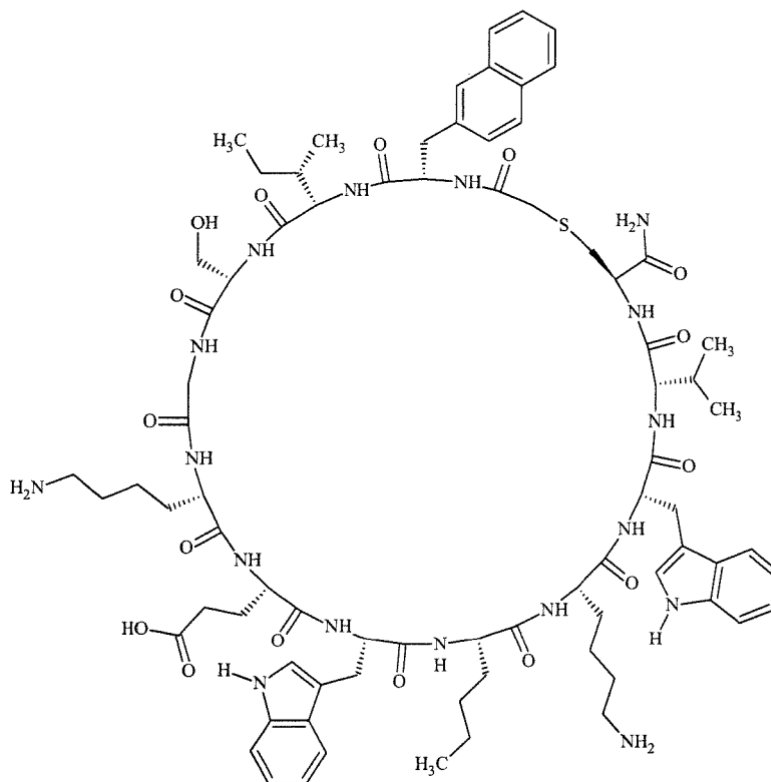


[Quím. 110]

<Compuesto 63>

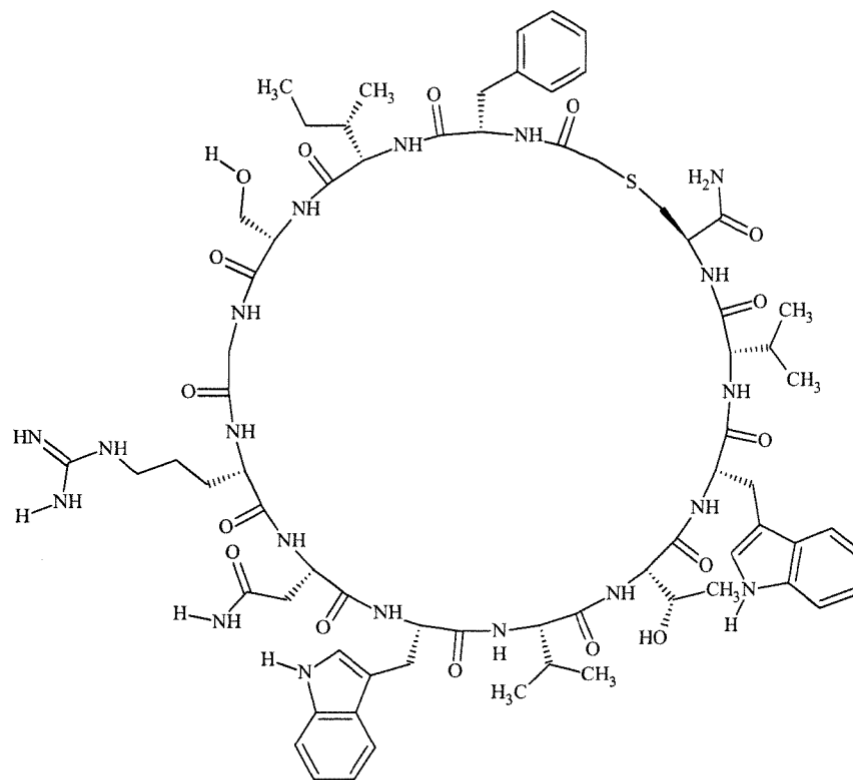


<Compuesto 64>

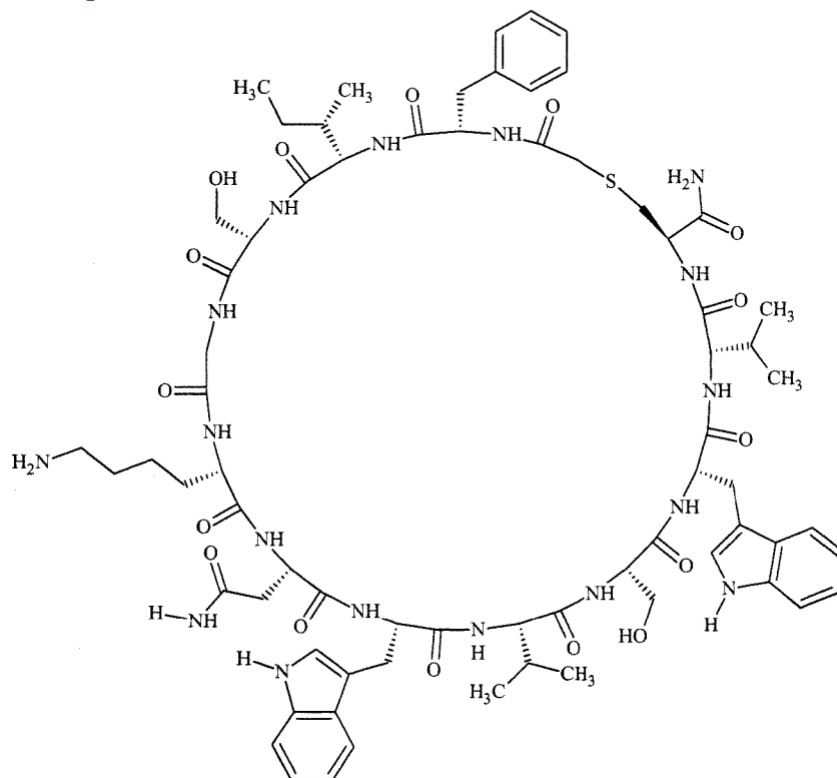


[Quím. 111]

<Compuesto 65>

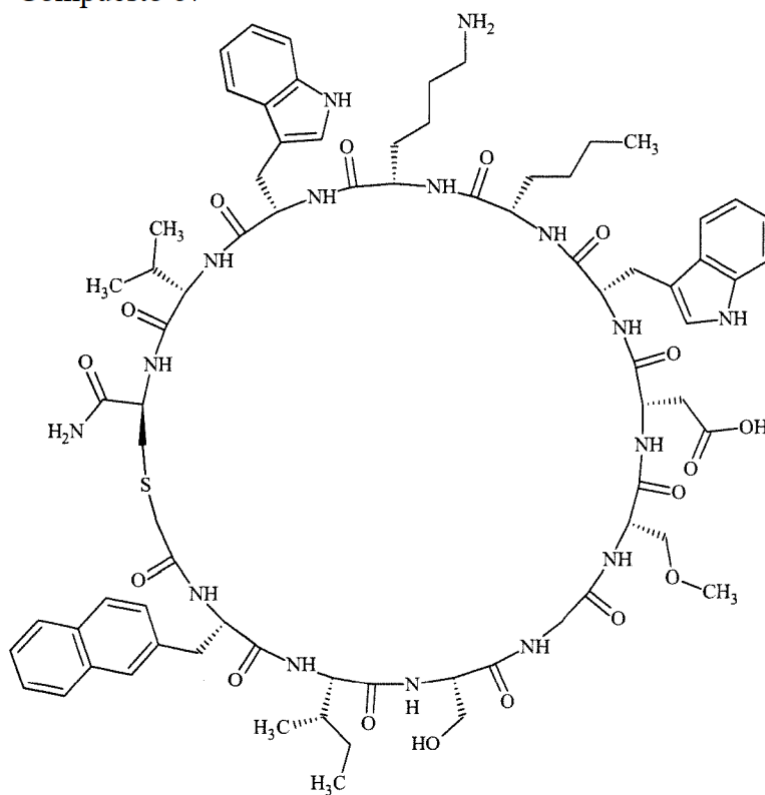


<Compuesto 66>

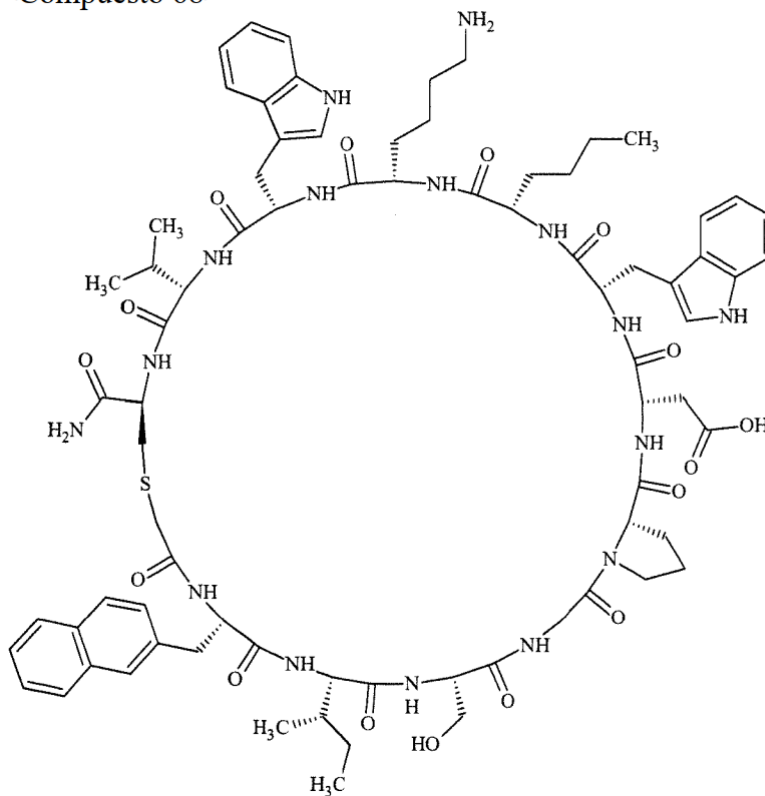


[Quím. 112]

<Compuesto 67>

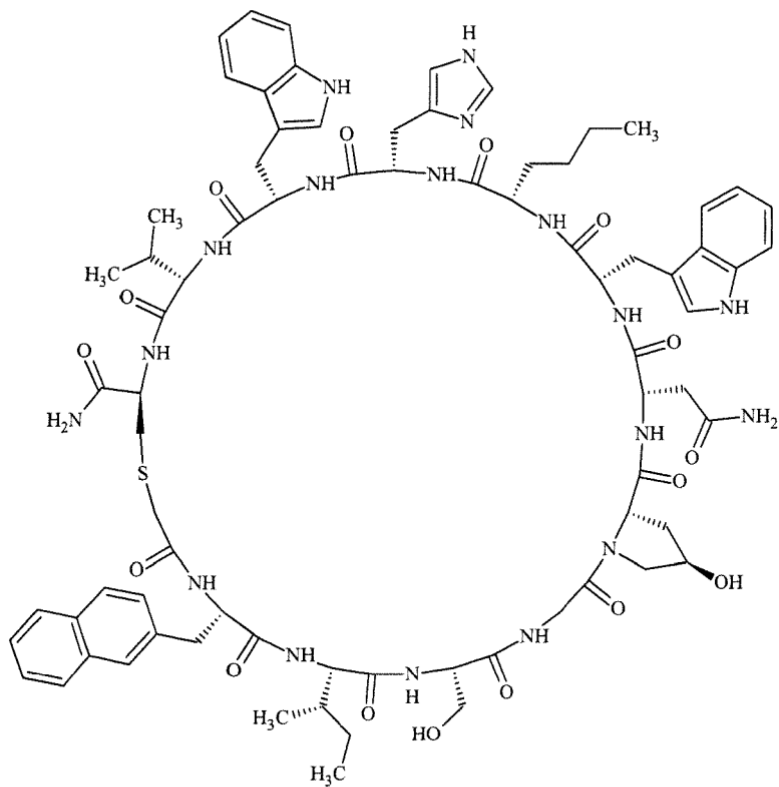


<Compuesto 68>

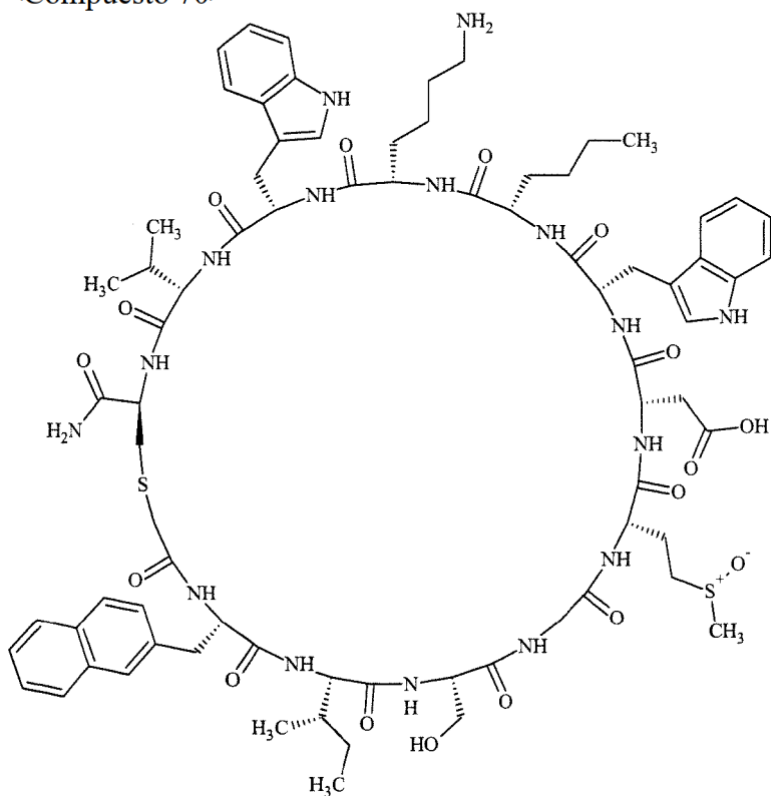


[Quím. 113]

<Compuesto 69>

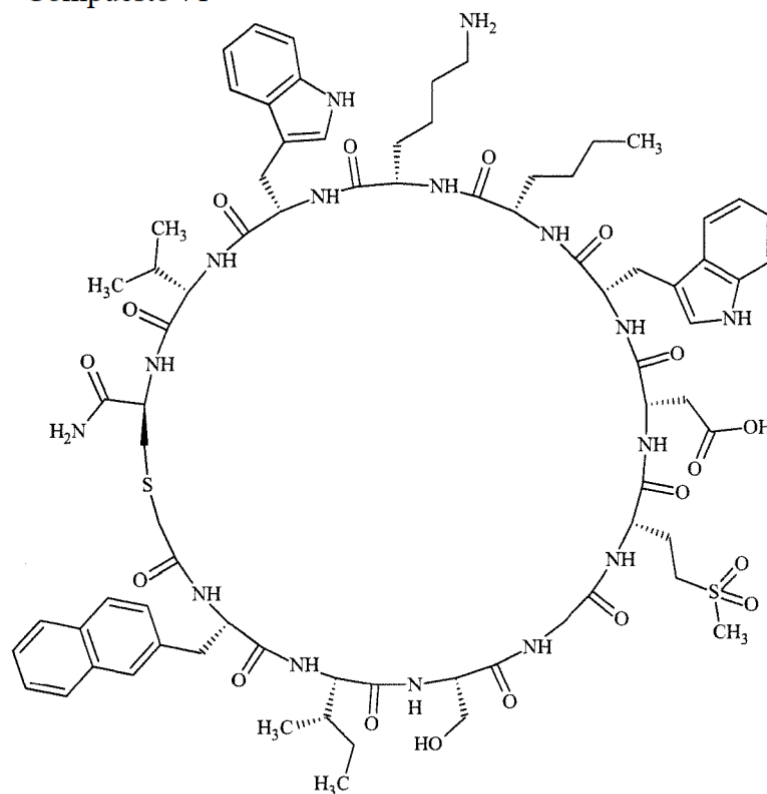


<Compuesto 70>

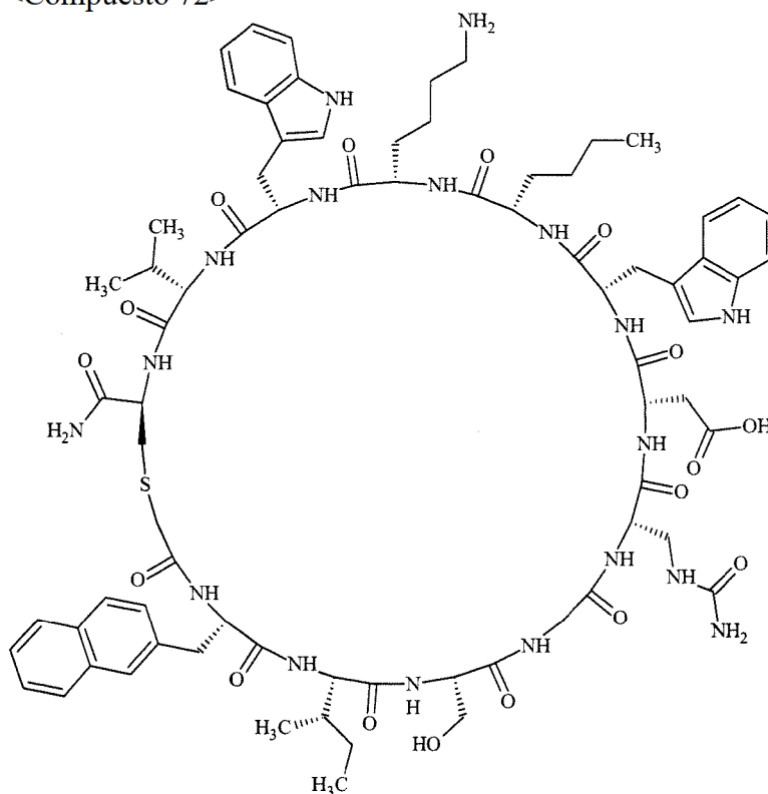


[Quím. 114]

<Compuesto 71>

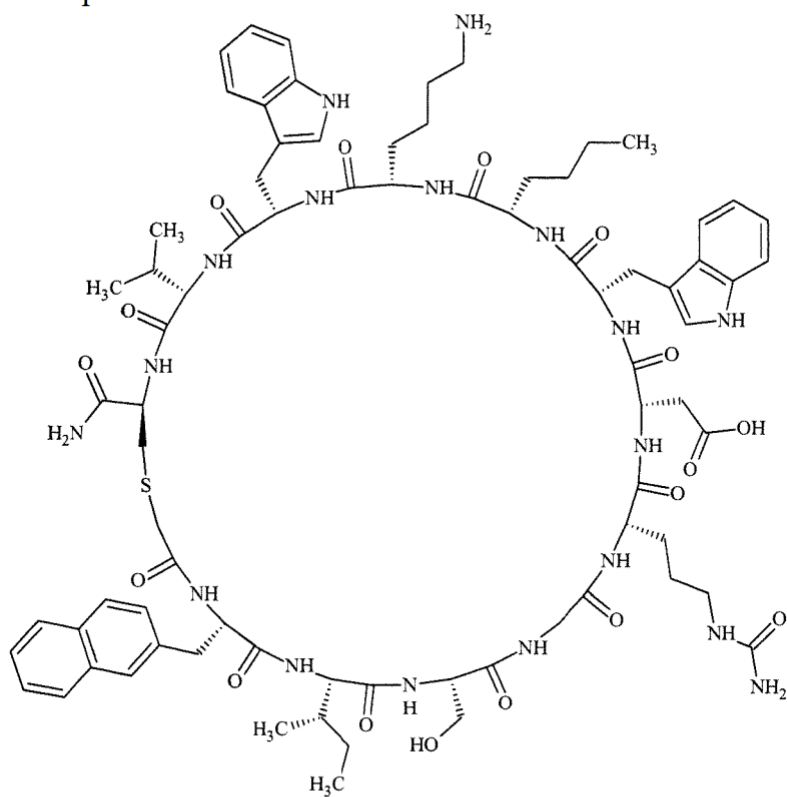


<Compuesto 72>

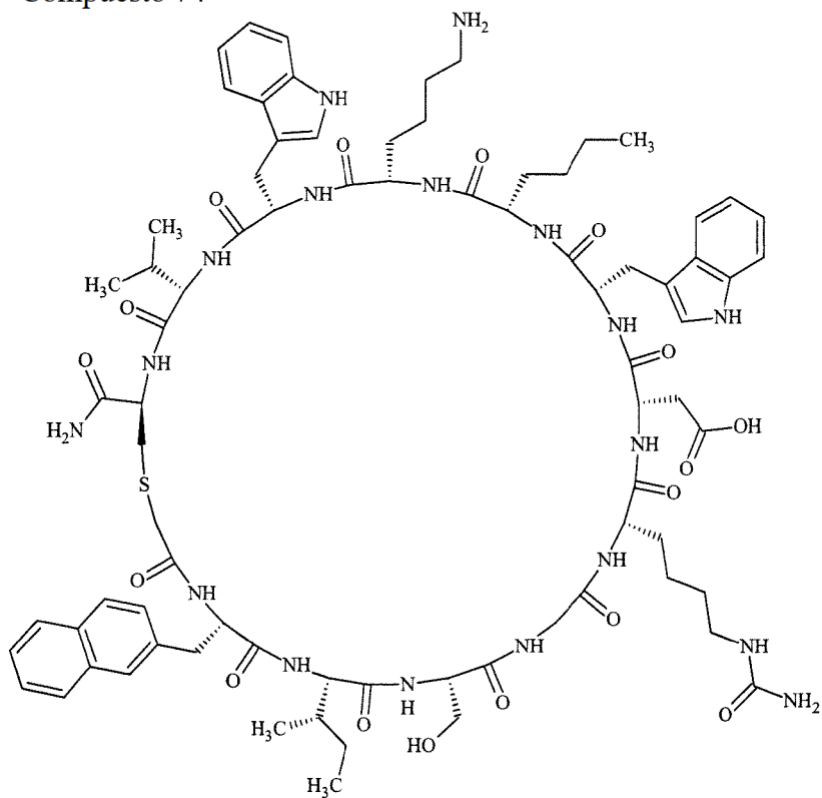


[Quím. 115]

<Compuesto 73>

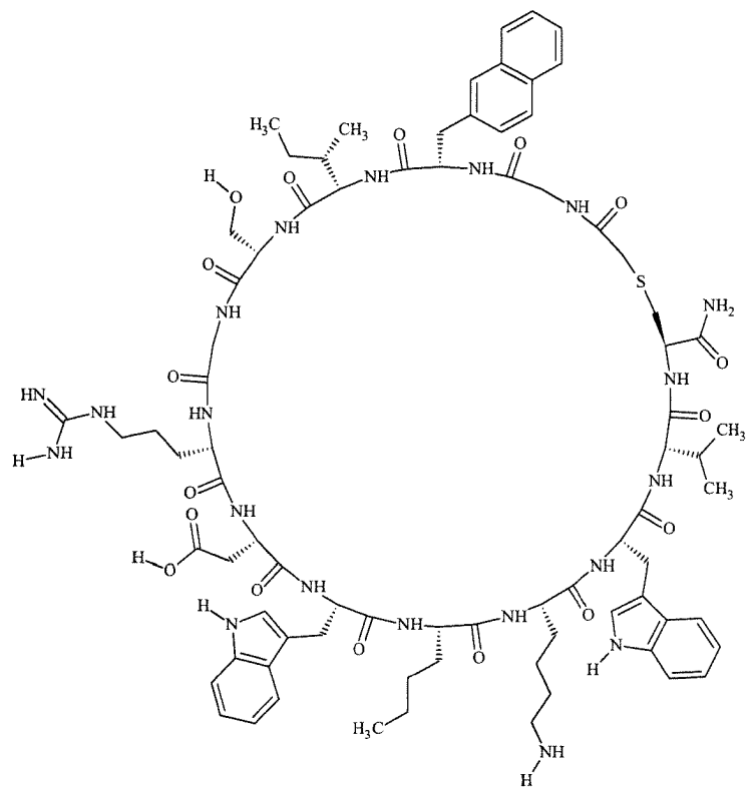


<Compuesto 74>

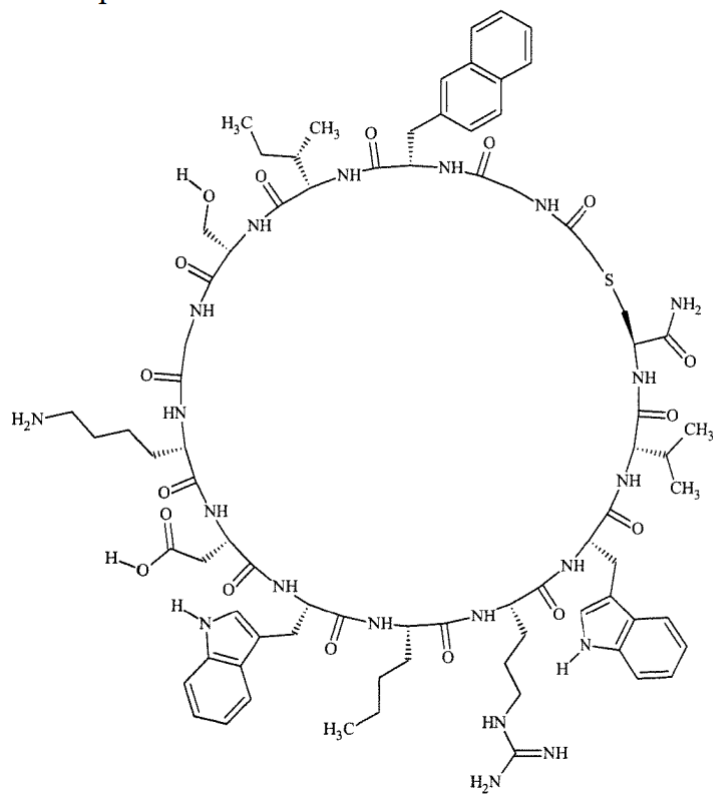


[Quím. 116]

<Compuesto 75>

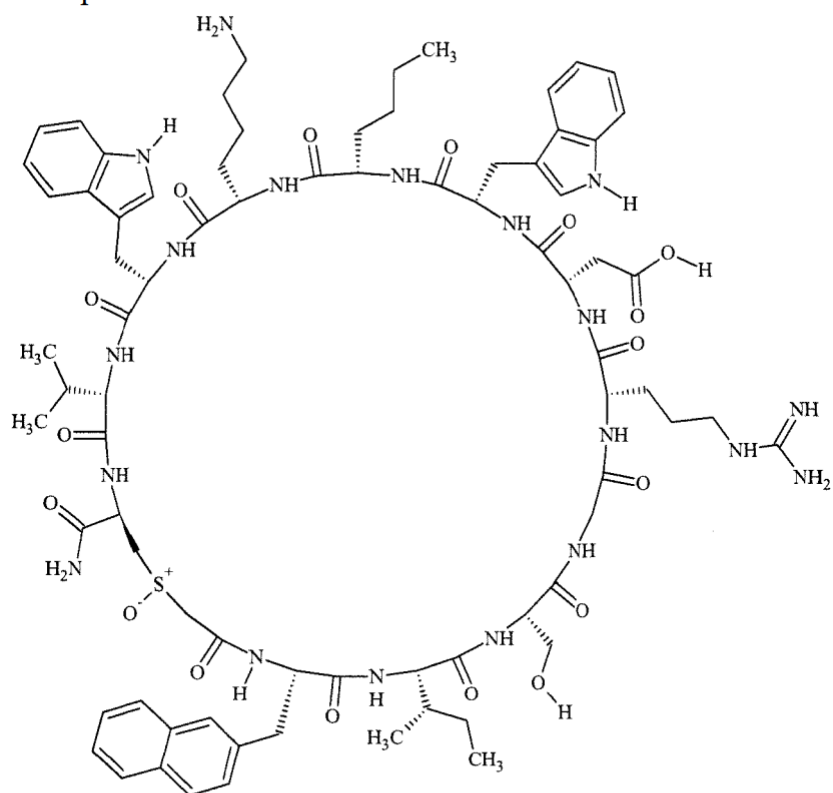


<Compuesto 76>

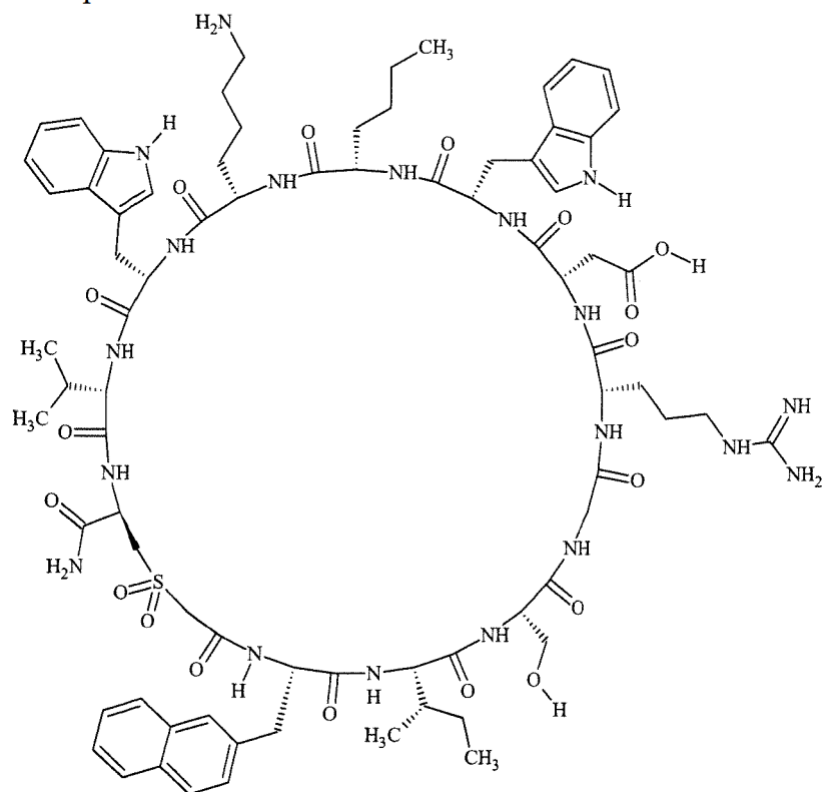


[Quím. 117]

<Compuesto 77>

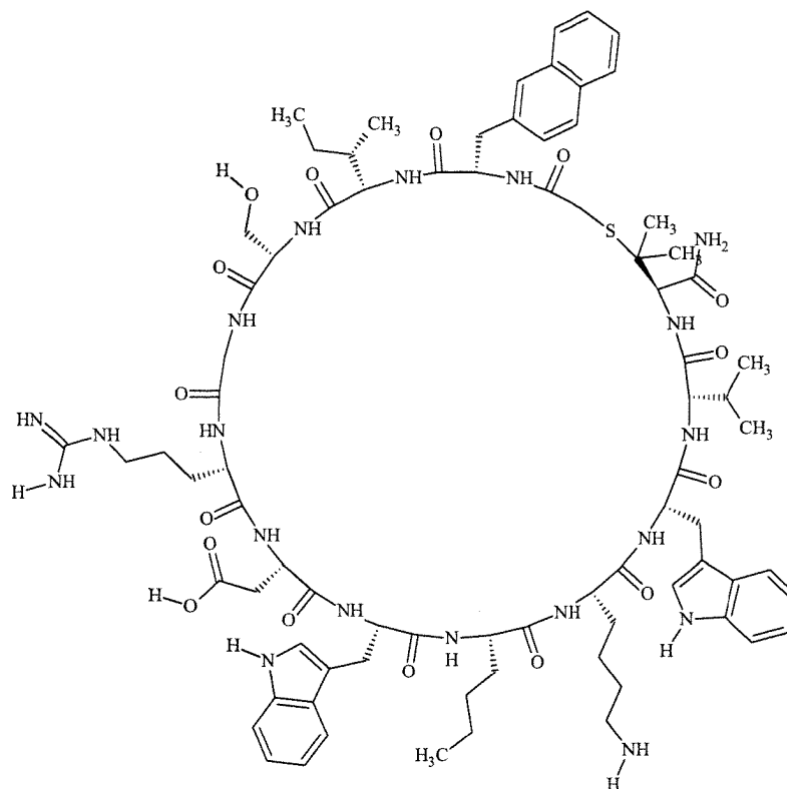


<Compuesto 78>

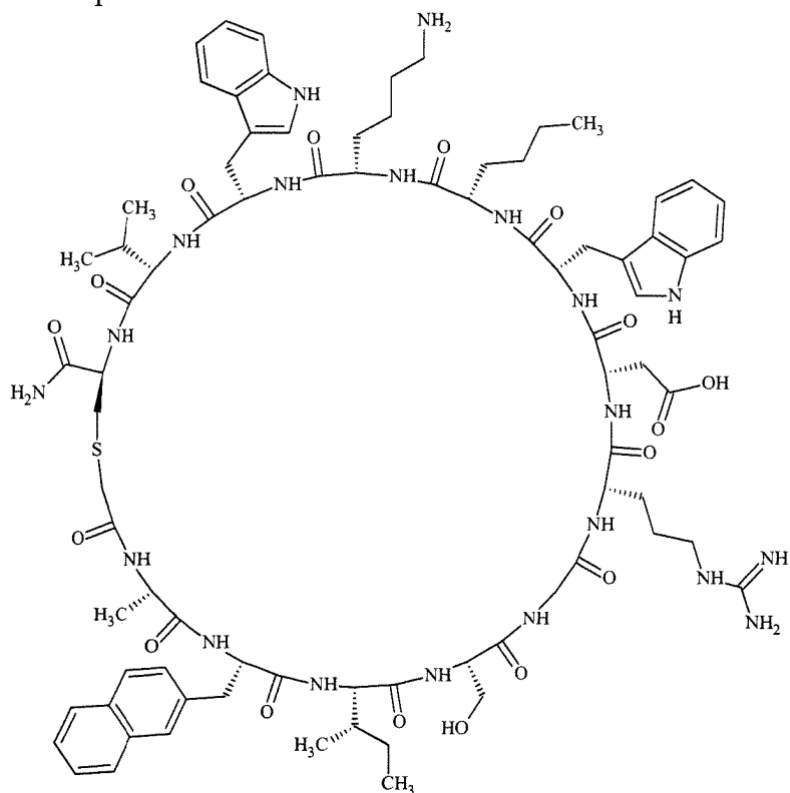


[Quím. 118]

<Compuesto 79>

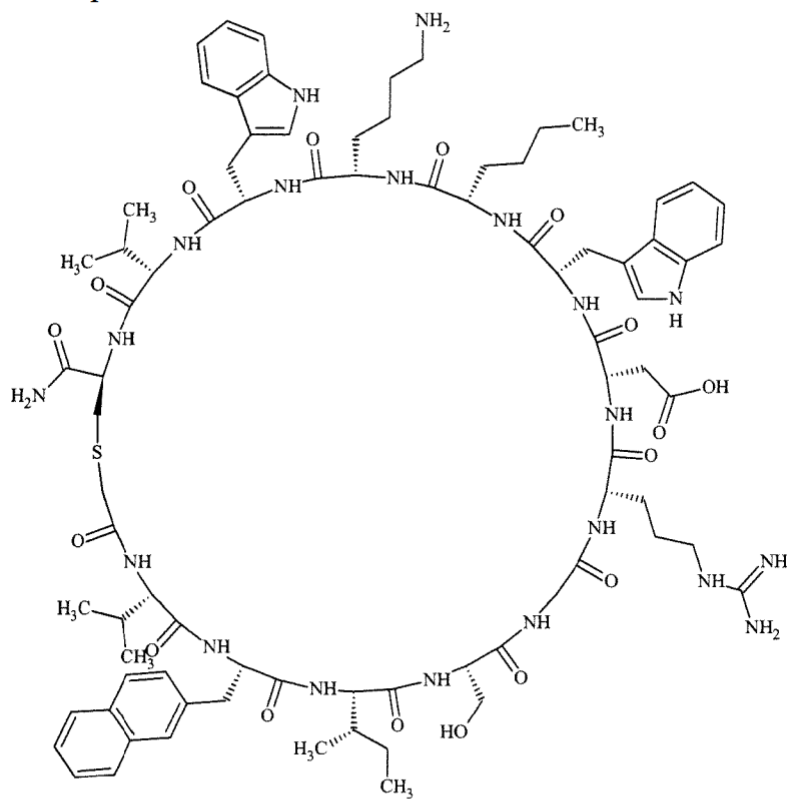


<Compuesto 80>

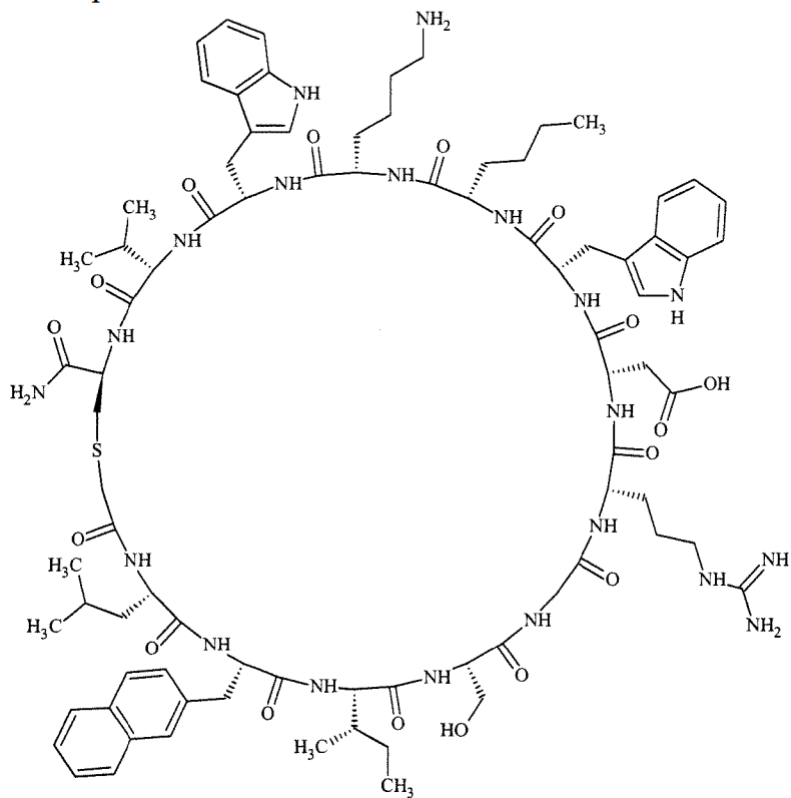


[Quím. 119]

<Compuesto 81>

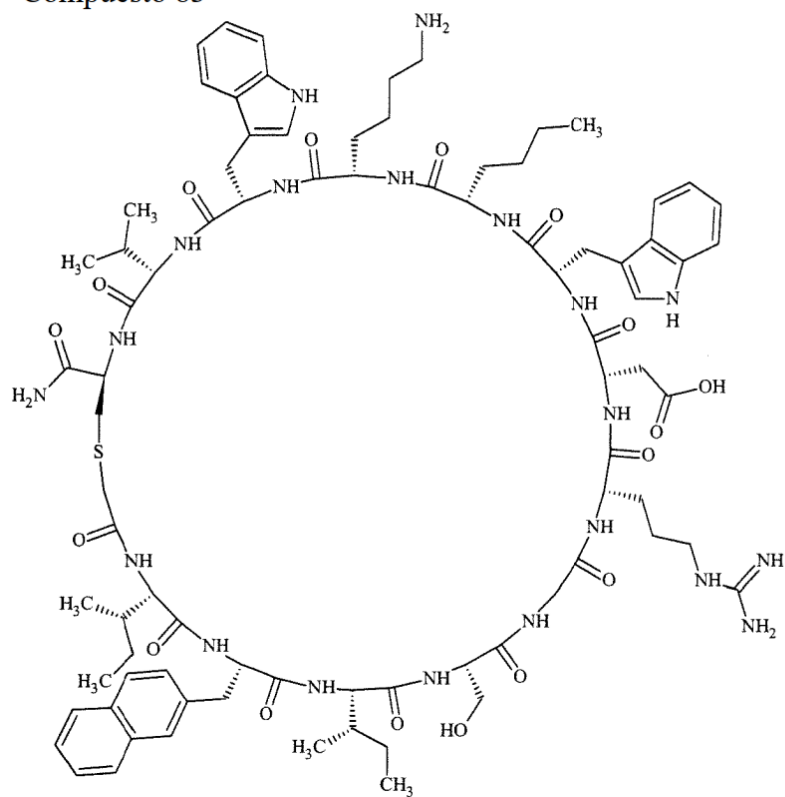


<Compuesto 82>

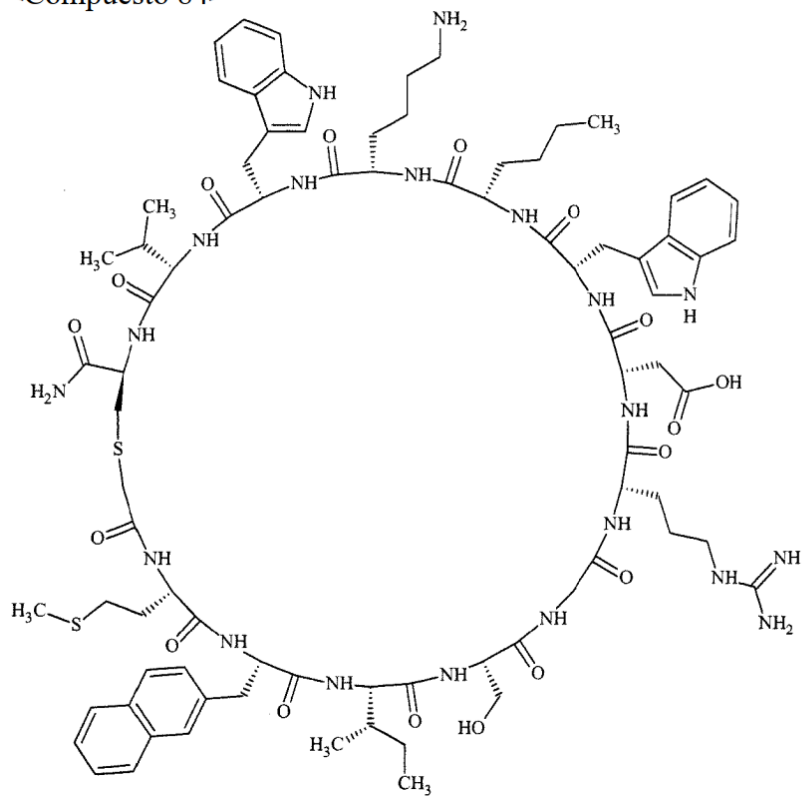


[Quím. 120]

<Compuesto 83>

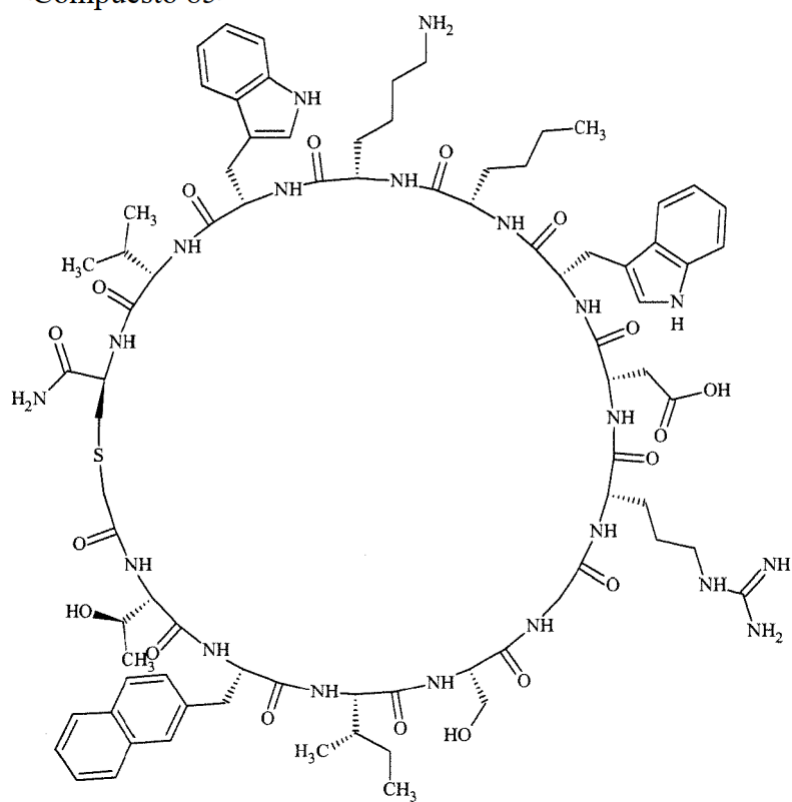


<Compuesto 84>

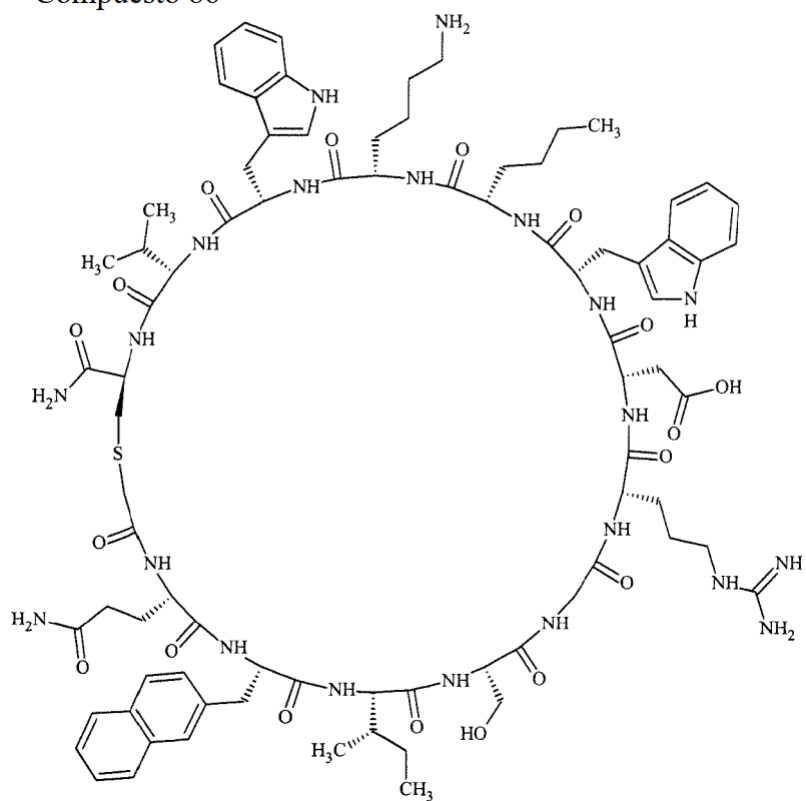


[Quím. 121]

<Compuesto 85>

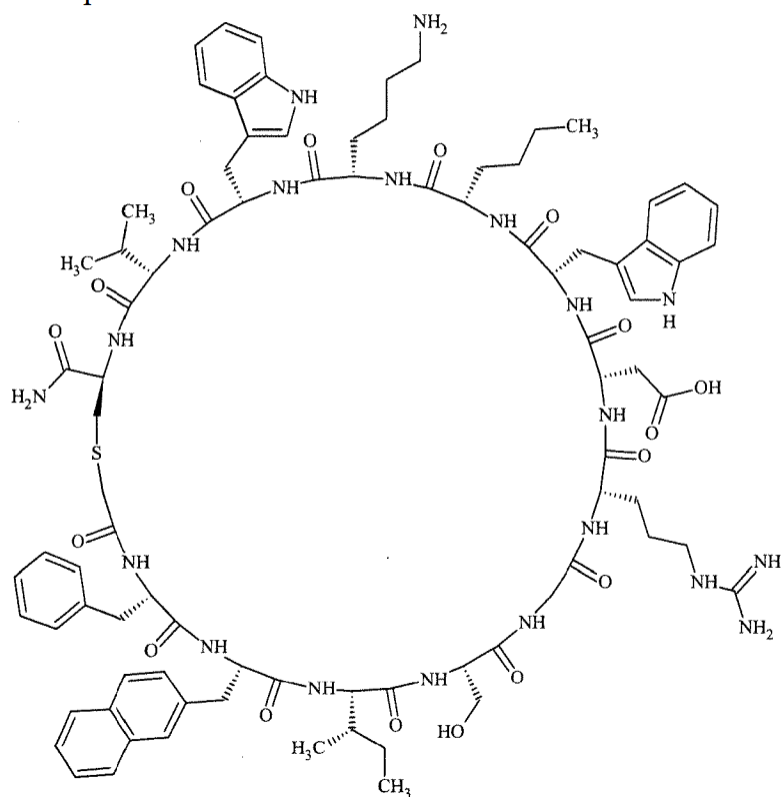


<Compuesto 86>

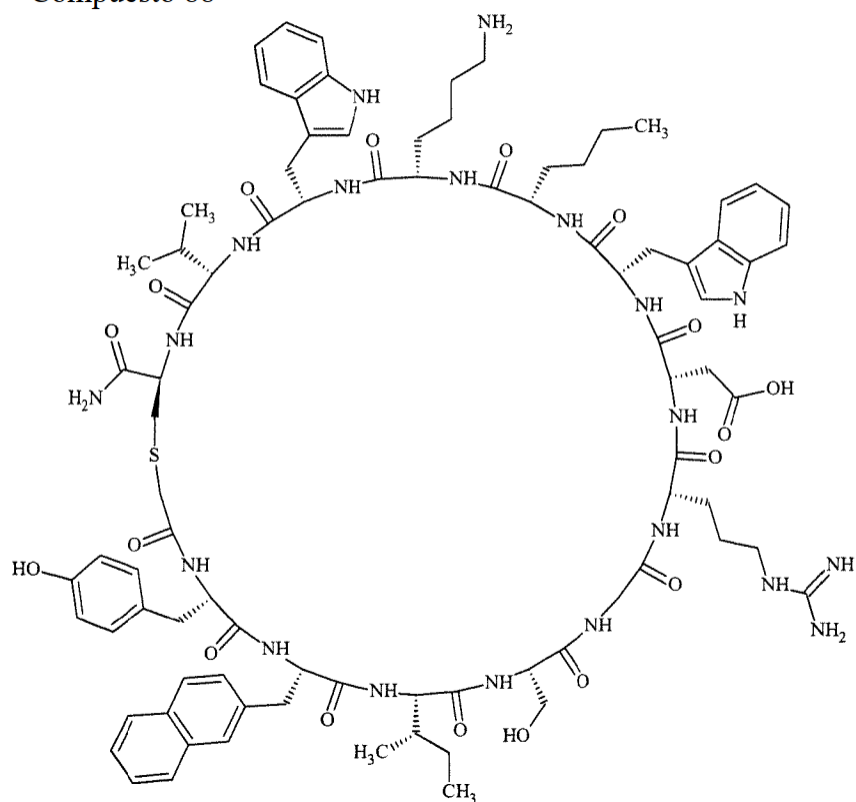


[Quím. 122]

<Compuesto 87>

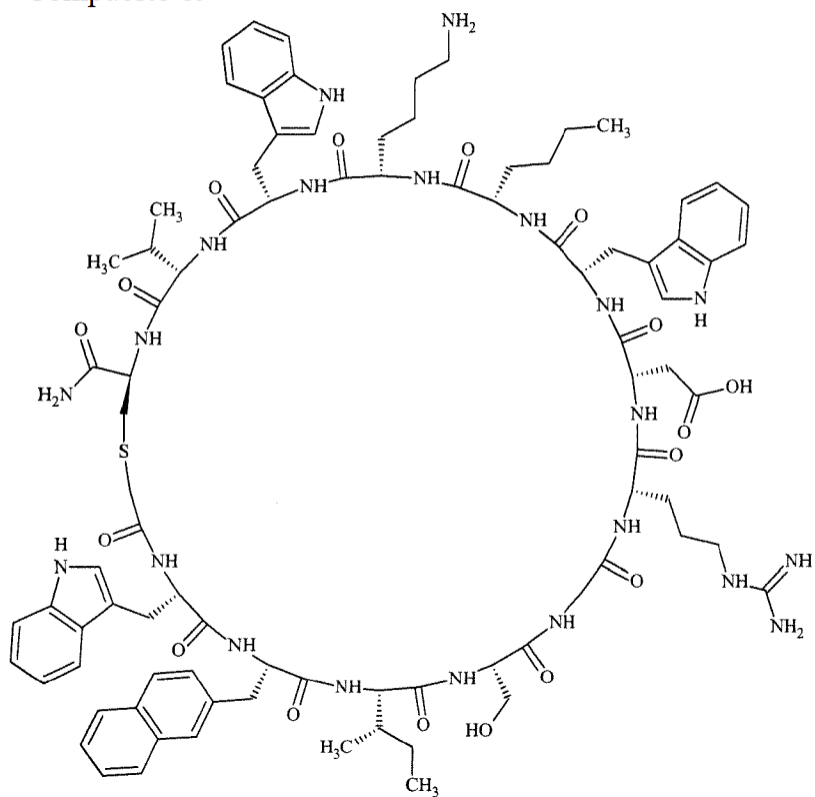


<Compuesto 88>

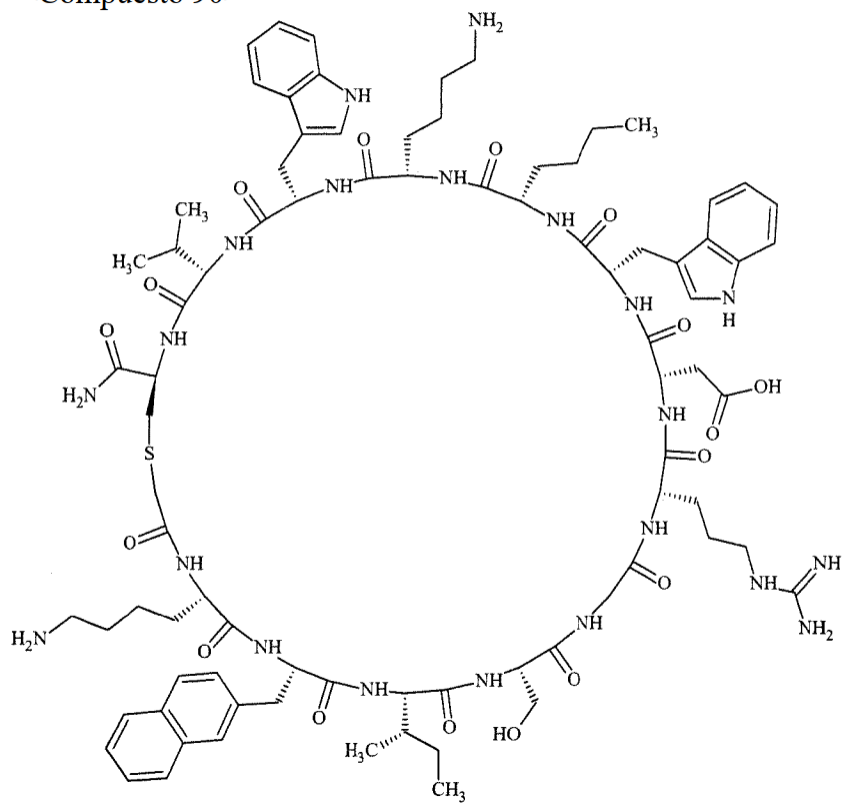


[Quím. 123]

<Compuesto 89>

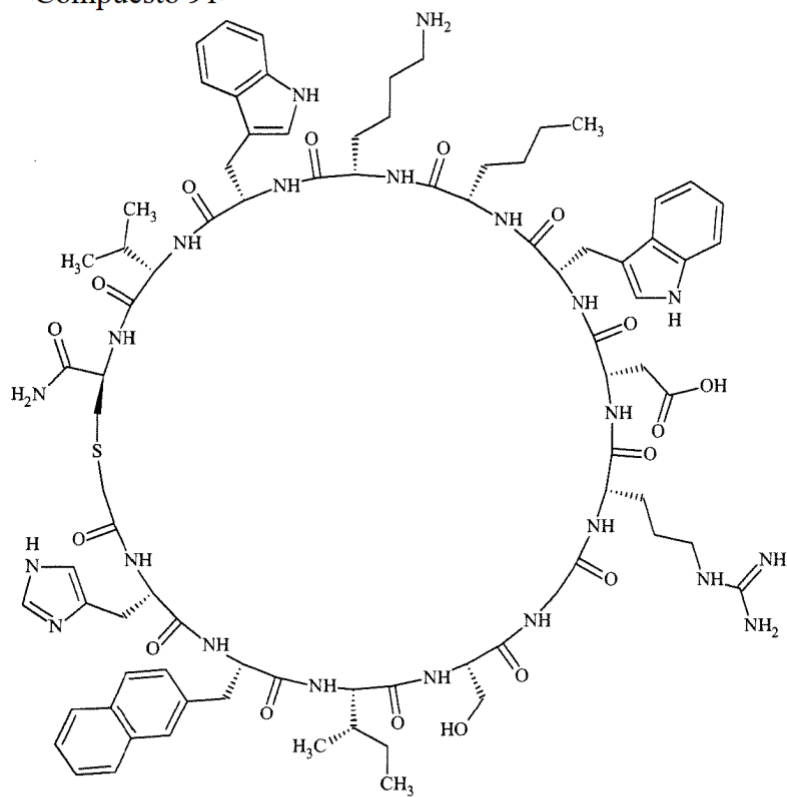


<Compuesto 90>

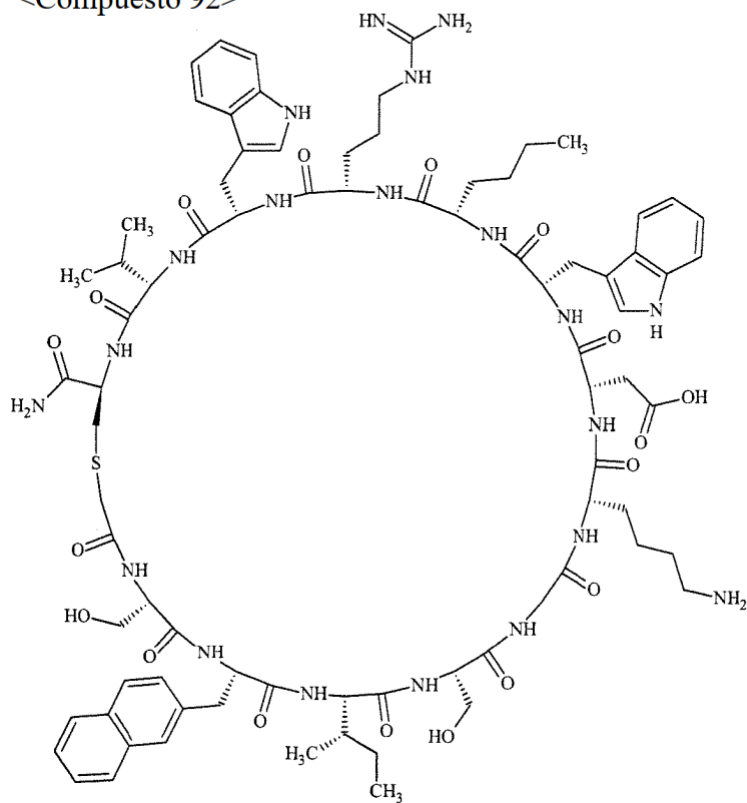


[Quím. 124]

<Compuesto 91>

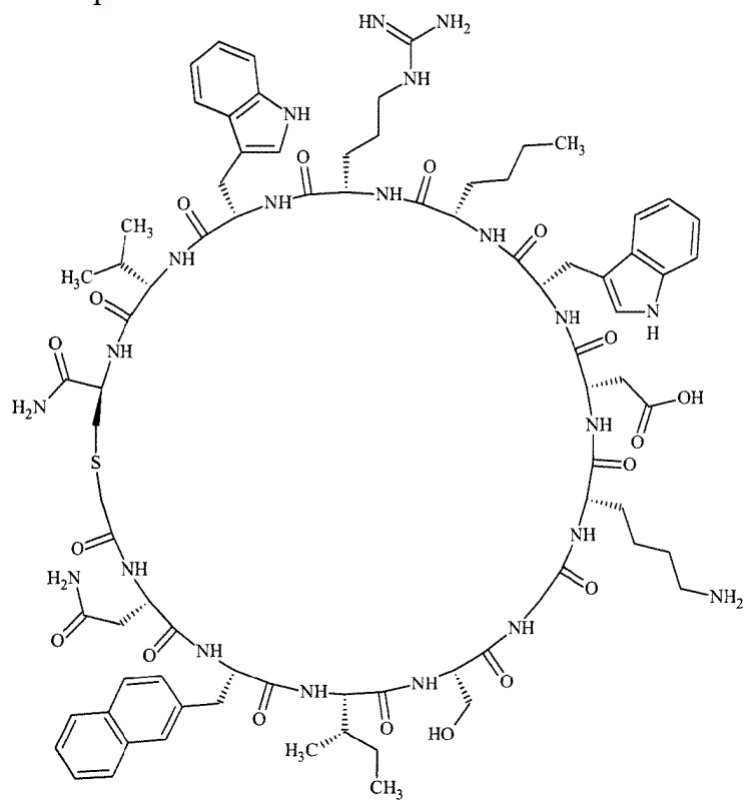


<Compuesto 92>

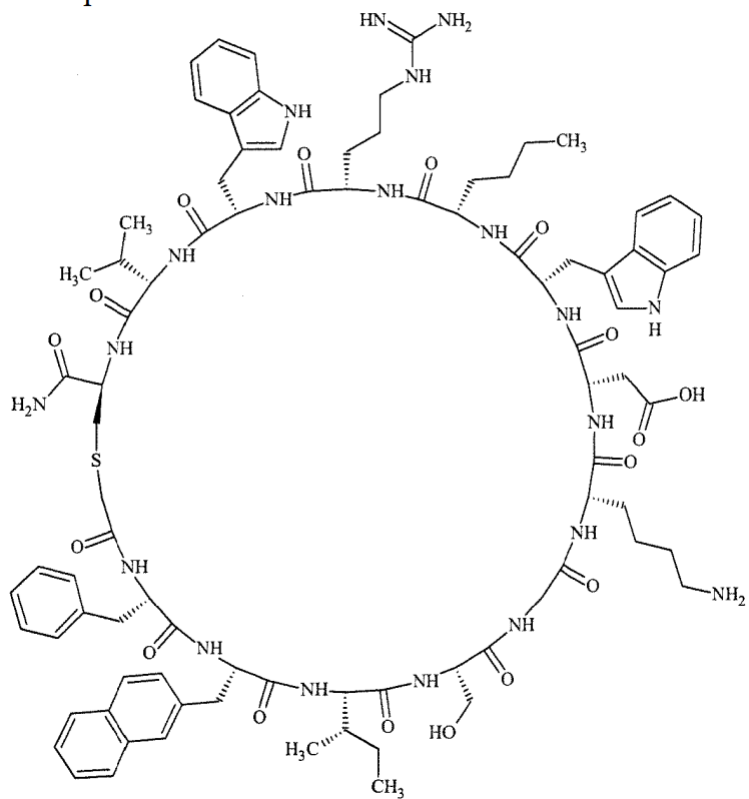


[Quím. 125]

<Compuesto 93>

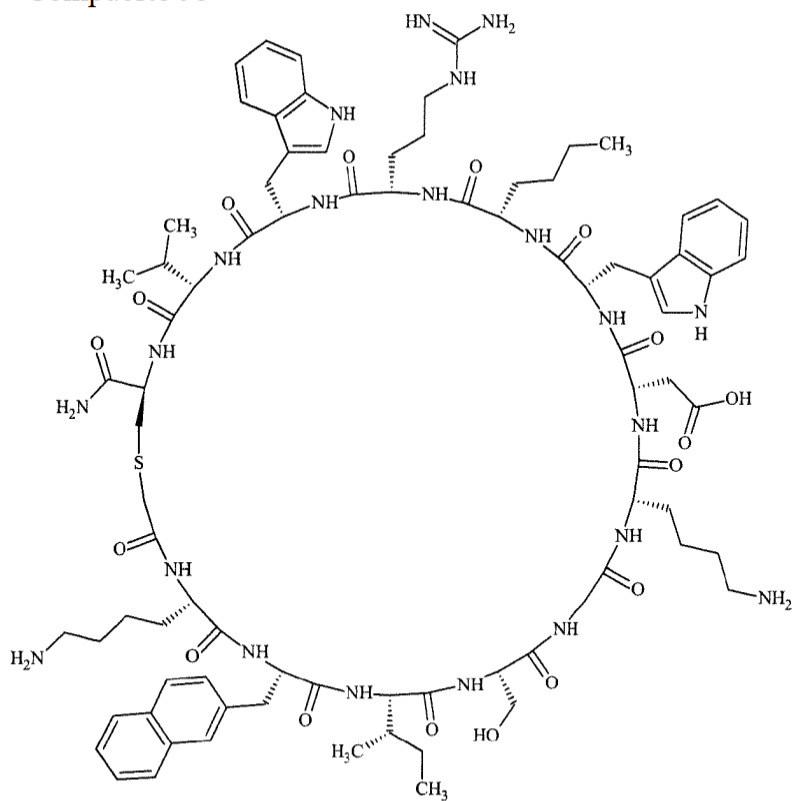


<Compuesto 94>

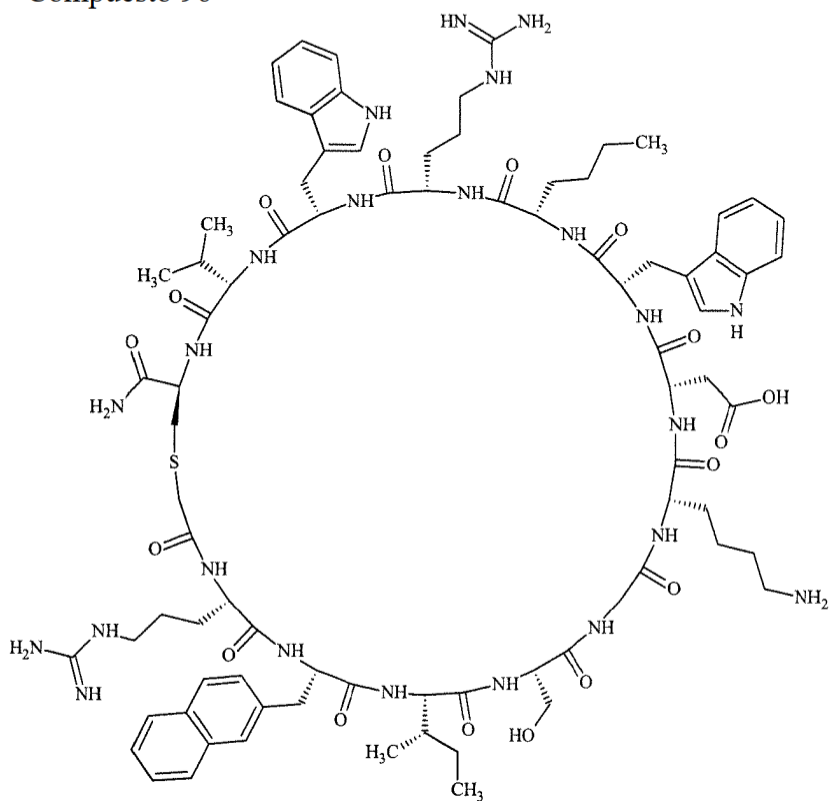


[Quím. 126]

<Compuesto 95>

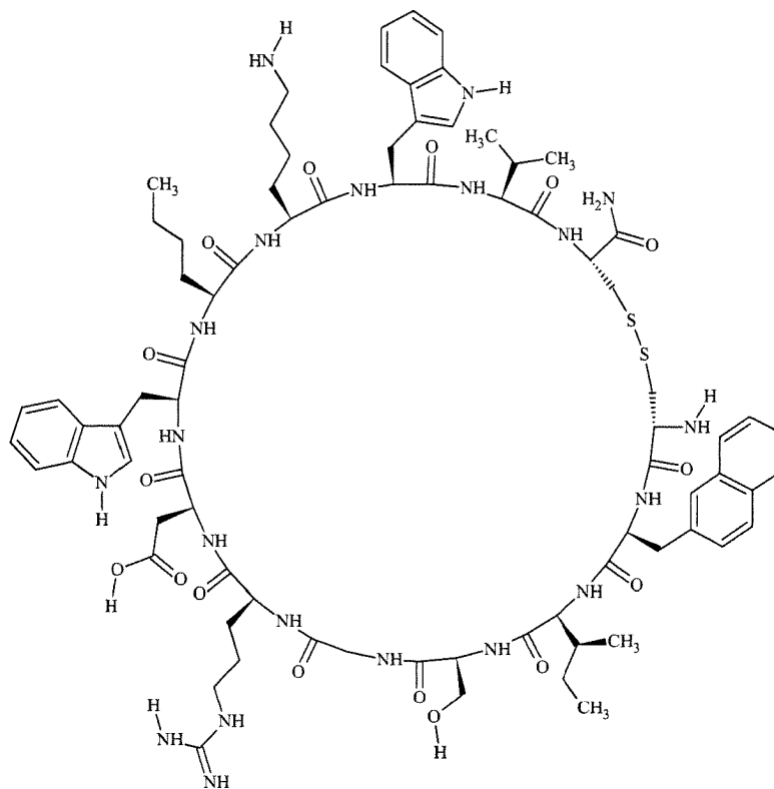


<Compuesto 96>

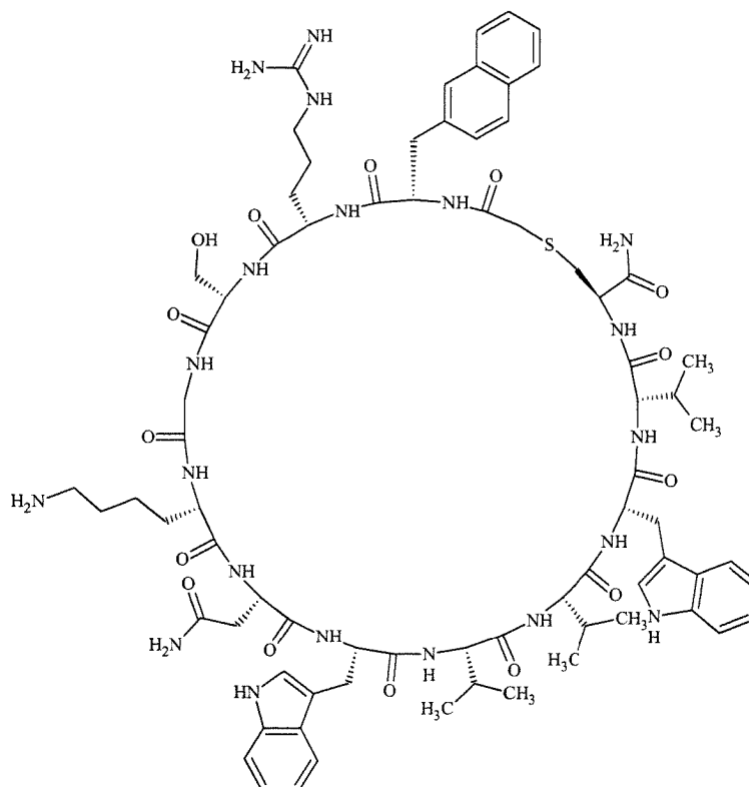


[Quím. 127]

<Compuesto 97>

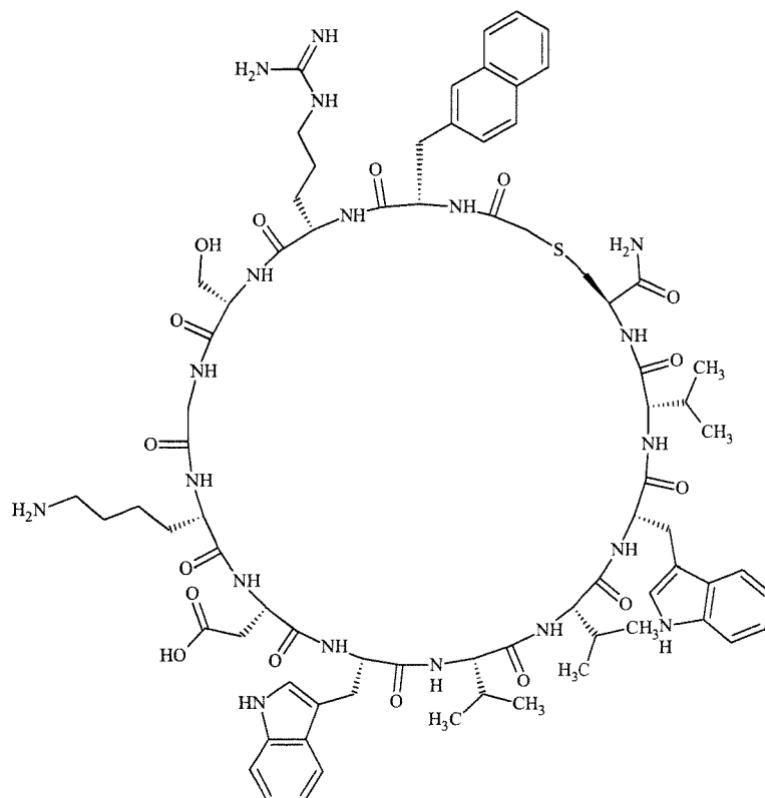


<Compuesto 98>

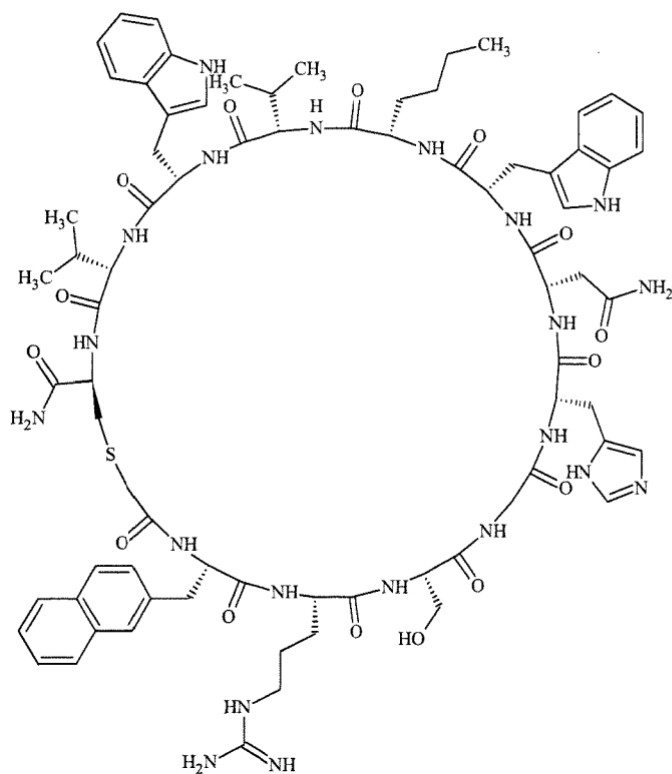


[Quím. 128]

<Compuesto 99>

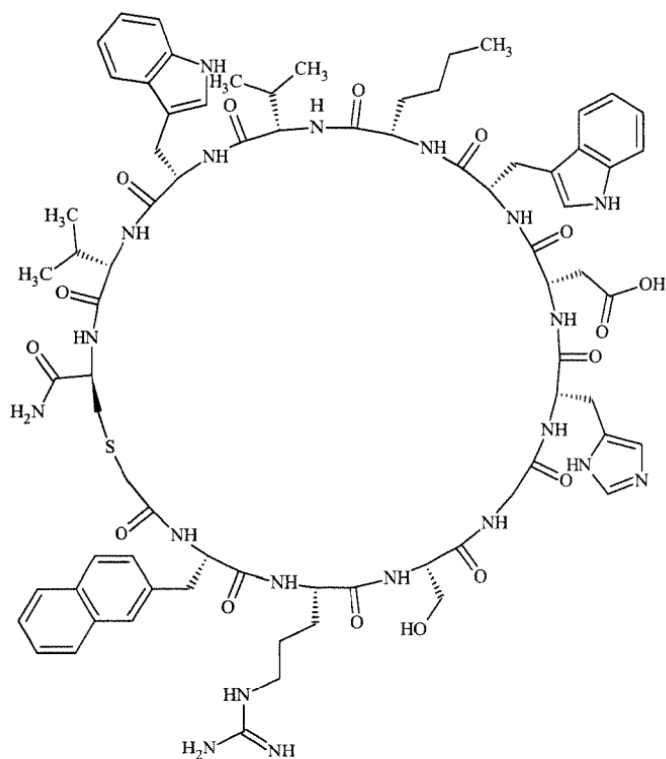


<Compuesto 100>

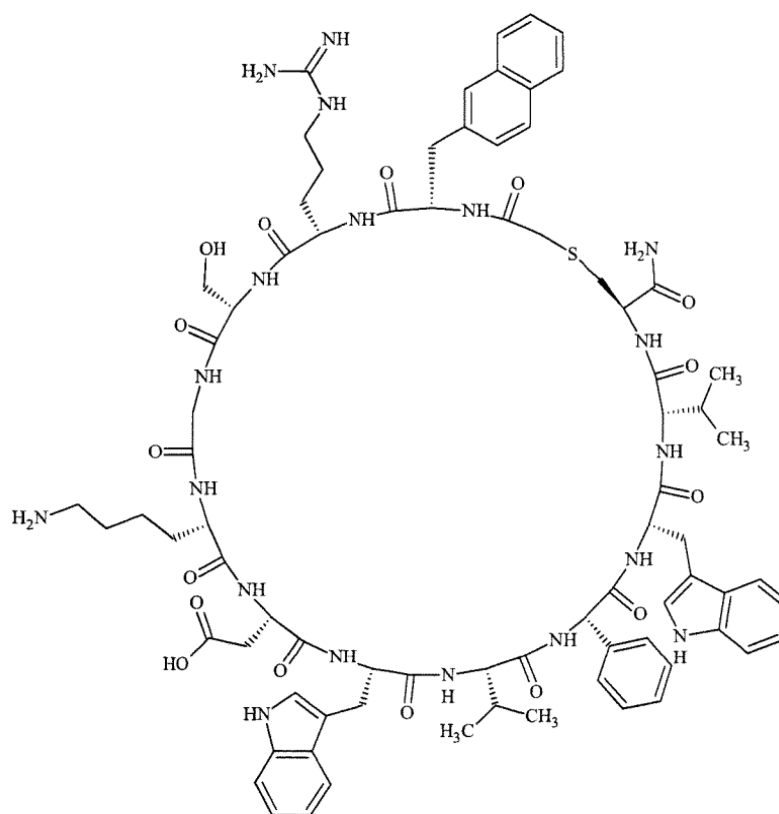


[Quím. 129]

<Compuesto 101>

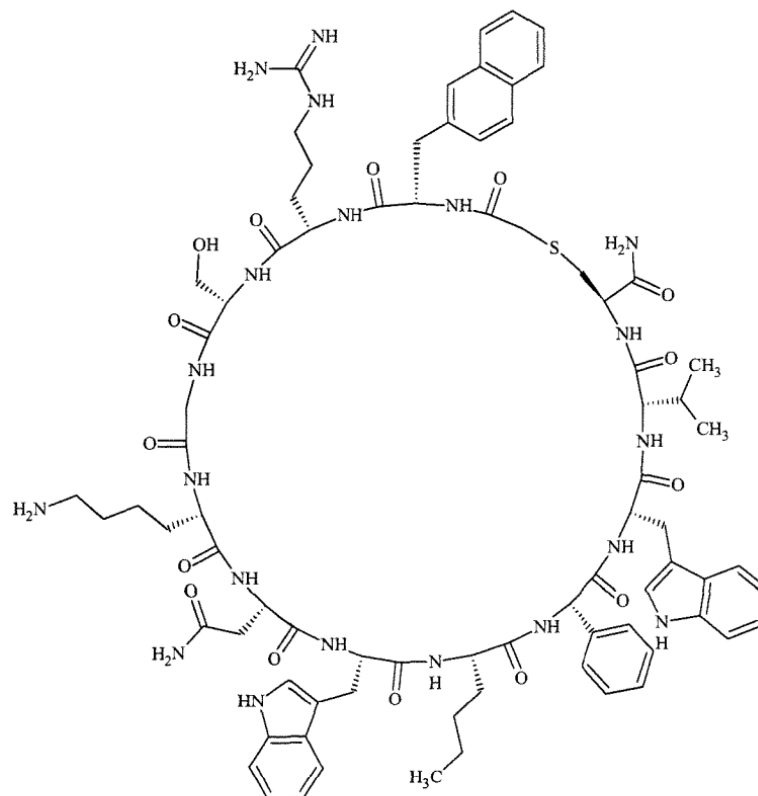


<Compuesto 102>

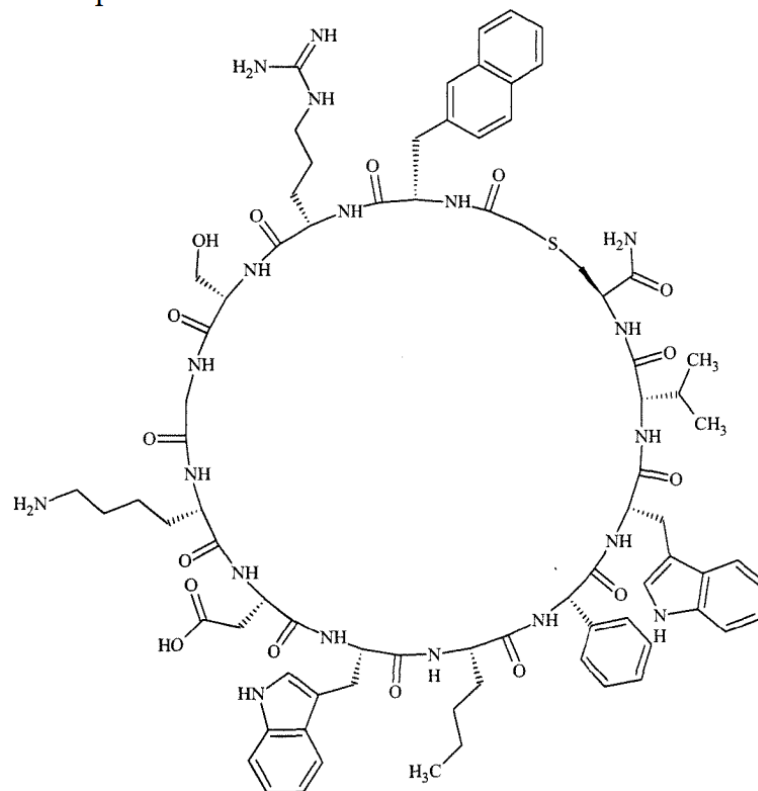


[Quím. 130]

<Compuesto 103>



<Compuesto 104>



Los restos de aminoácidos que constituyen los polipéptidos macrocíclicos de los Ejemplos 1 a 104 se muestran en las Tablas 1 a 4. Cada uno de los 13 aminoácidos que se muestran en estas tablas es un aminoácido que constituye un grupo de unión y cuyo extremo C se convierte en un grupo amido.

[Tabla 1]

Compuesto	N-terminal	C-terminal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	CI50 (nM) de adhesión celular	Kd de hTSP1 por SPR (nM)
1	CIac	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	V	w	V	c	34,9	0,51
2	CIac	NH2		F	R	S	G	R	N	W	V	V	w	V	c	25,5	0,15
3	CIac	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	20,8	0,25
4	CIac	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	R	W	V	C	11,2	0,26
5	CIac	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	R	W	R	C	33,4	0,9
6	CIac	NH2		F	R	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	27,3	0,44
7	CIac	NH2		F	I	S	G	K	N	W	V	K	W	V	C	20,6	0,12
8	CIac	NH2		F	R	S	G	R	N	W	V	R	W	V	C	33,4	
9	CIac	NH2		W	I	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	27,3	0,23
10	CIac	NH2		F	I	S	G	K	N	W	V	R	W	V	C	10,9	0,091
11	CIac	NH2		W	I	s	G	R	N	W	V	R	W	V	C	26,3	0,14
12	CIac	NH2		F	I	T	G	R	N	W	V	K	W	V	C	22,2	0,38
13	CIac	NH2		F	I	S	G	R	T	W	V	K	W	V	C	18,7	0,096
14	CIac	NH2		F	I	^m S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	21,4	
15	SS	NH2	C	F	I	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	23,2	
16	CIac	NH2		W	I	S	G	K	N	W	V	K	W	V	c	21	
17	CIac	NH2		F	I	T	G	K	N	W	V	K	W	V	c	17,7	
18	CIac	NH2		F	I	S	G	K	T	W	V	K	W	V	C	13	
19	CIac	NH2		F	I	S	G	K	N	W	M	K	W	V	c	14,1	
20	CIac	NH2		W	I	S	G	K	T	W	V	K	W	V	C	13,1	
21	CIac	NH2		F	I	S	G	K	N	W	M	R	W	V	C	21,3	
22	CIac	NH2		W	I	S	G	K	T	W	V	R	W	V	C	20,3	
23	CIac	NH2		W	I	S	G	R	T	w	V	K	W	V	c	18,6	
24	CIac	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	w	V	K	W	V	C	6,1	0,12
25	CIac	NH2		4CF	I	S	G	R	N	w	V	K	W	V	C	7,9	

ES 2 913 233 T3

[Tabla 2]

26	CIAC	NH2		F	I	S	G	R	N	W	Nle	K	W	V	C	7	
27	CIAC	NH2		2Nal	F	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	32,8	
28	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	2Nal	V	K	W	V	C	29,4	0,55
29	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	2Nal	V	C	17,6	
30	CIAC	NH2		2Nal	I	A	G	R	N	W	V	K	W	V	c	16,7	
31	CIAC	NH2		2Nal	4CF	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	32,5	
32	CIAC	NH2		2Nal	HF	S	G	R	N	W	V	K	W	V	c	25,9	
33	CIAC	NH2		2Nal	W	S	G	R	N	W	V	K	W	V	c	20,7	
34	CIAC	NH2		DCF	2Nal	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	28,1	
35	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	6CW	V	K	W	V	c	26	
36	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	6CW	V	C	17,2	
37	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	W	HF	C	19,6	
38	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	Nle	K	W	V	C	9,2	
39	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	Nle	K	W	F	C	16,3	
40	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	D	W	V	K	W	V	c	16,1	0,34
41	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	H	W	V	C	16,4	0,37
42	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	H	N	W	V	K	W	V	C	32	0,44
43	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	N	W	V	K	W	V	C	9,2	0,13
44	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	S	N	W	V	K	W	V	C	30,3	0,58
45	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	17,4	0,13
46	CIAC	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	3MH	W	V	C	30,3	
47	CIAC	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	AMF	W	V	c	16,7	
48	CIAC	NH2		2Nal	Nle	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	10,4	
49	CIAC	NH2		2Nal	Phg	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	11,5	
50	CIAC	NH2		2Nal	Tle	S	G	R	N	W	V	K	W	V	C	11,6	

[Tabla 3]

51	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	Phg	K	W	V	C	16	
52	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	W	Phg	C	10,3	
53	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	W	Tle	C	15,9	
54	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	N	W	V	K	W	V	Hcy	19,5	
55	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	D	W	V	K	W	V	c	13,7	
56	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	N	2Nal	V	K	W	V	c	13,2	
57	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	K	W	V	C	15,6	
58	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	15,9	0,091
59	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	H	N	W	Nle	K	W	V	c	20,7	
60	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	D	W	Ahp	K	W	V	c	21,7	
61	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	R	D	W	Aoc	K	W	V	c	24,5	
62	CIAC	NH2		2Nal	I	G	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	26,6	
63	CIAC	NH2		2Nal	L	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	23,9	
64	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	K	E	W	Nle	K	W	V	c	28,3	
65	CIAC	NH2		F	I	S	G	R	N	W	V	T	W	V	C	30,6	
66	CIAC	NH2		F	I	S	G	K	N	W	V	s	W	V	c	33,8	
67	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	MS	D	W	Nle	K	W	V	C	12,7	
68	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	P	D	W	Nle	K	W	V	c	28,1	
69	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	3Hyp	N	W	Nle	H	W	V	C	27,9	
70	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	MO1	D	W	Nle	K	W	V	C	11,9	
71	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	MO2	D	W	Nle	K	W	V	c	17,1	
72	CIAC	NH2		2Nal	I	S	G	Alb	D	W	Nle	K	W	V	c	23,7	

(continuación)

73	ClAc	NH ₂		2Nal	I	S	G	Cit	D	W	Nle	K	W	V	c	15,4	
74	ClAc	NH ₂		2Nal	I	S	G	HCt	D	W	Nle	K	W	V	C	20,7	
75	ClAc	NH ₂	G	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	16,1	0,22

[Tabla 4]

76	ClAc	NH ₂	G	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	12,8	
77	ClAc	NH ₂		2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C(O)	13,6	
78	ClAc	NH ₂		2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C(O ₂)	10,7	
79	ClAc	NH ₂		2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	Pen	15	
80	ClAc	NH ₂	A	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	11,5	
81	ClAc	NH ₂	V	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	25,3	
82	ClAc	NH ₂	L	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	29,9	
83	ClAc	NH ₂	I	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	27,1	
84	ClAc	NH ₂	M	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	16,9	
85	ClAc	NH ₂	T	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	15,5	
86	ClAc	NH ₂	Q	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	14,2	
87	ClAc	NH ₂	F	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	15,8	
88	ClAc	NH ₂	Y	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	14,5	
89	ClAc	NH ₂	W	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	23,8	
90	ClAc	NH ₂	K	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	c	17,2	
91	ClAc	NH ₂	H	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	17,1	
92	ClAc	NH ₂	S	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	15,5	
93	ClAc	NH ₂	N	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	17,8	
94	ClAc	NH ₂	F	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	25,1	
95	ClAc	NH ₂	K	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	10,1	
96	ClAc	NH ₂	R	2Nal	I	S	G	K	D	W	Nle	R	W	V	C	6,2	
97	SS	NH ₂	C	2Nal	I	S	G	R	D	W	Nle	K	W	V	C	21	
98	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	K	N	W	V	V	W	V	C	3,9	
99	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	K	D	W	V	V	W	V	C	14,2	
100	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	H	N	W	Nle	V	W	V	C	19,5	
101	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	H	D	W	Nle	V	W	V	C	19,6	
102	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	K	D	W	V	Phg	W	V	C	9,7	
103	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	K	N	W	Nle	Phg	W	V	C	12,4	
104	ClAc	NH ₂		2Nal	R	S	G	K	D	W	Nle	Phg	W	V	C	19,8	

- 5 Como se muestra en las Tablas 5 a 7, los polipéptidos macrocíclicos de los Ejemplos 1 a 104 se sintetizaron de acuerdo con cualquiera de los Procedimientos de síntesis 1 a 5 como se describe a continuación, y los acetatos de algunos de dichos polipéptidos macrocíclicos se sintetizaron de acuerdo con el Procedimiento de síntesis 6. Adicionalmente, cabe señalar que la notación "Compuesto XXXa" se refiere al acetato del Compuesto XXX.

10

[Tabla 5]

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de Tr de HPLC	(min)
1	1504,76	Procedimiento 2	20	LC-MS	1504,76	Condición 1	2,25
2	1547,78	Procedimiento 2	8	MALDI	1547,51	Condición 2	14,3
3	1533,80	Procedimiento 2	11	MALDI	1533,52	Condición 2	13,9
4	1561,81	Procedimiento 2	6	MALDI	1561,54	Condición 2	14,2
5	1618,86	Procedimiento 2	7	MALDI	1618,61	Condición 2	12,8

ES 2 913 233 T3

(continuación)

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de Tr de HPLC	(min)
6	1576,82	Procedimiento 2	12	MALDI	1576,78	Condición 2	11,2
7	1505,78	Procedimiento 2	17	MALDI	1505,72	Condición 2	12,1
8	1604,84	Procedimiento 2	15	MALDI	1604,08	Condición 2	13,5
9	1572,83	Procedimiento 2	13	MALDI	1572,19	Condición 2	14
10	1533,80	Procedimiento 2	6	MALDI	1533,04	Condición 2	14,4
11	1600,85	Procedimiento 2	12	MALDI	1600,04	Condición 2	14,1
12	1547,82	Procedimiento 2	6	MALDI	1547,17	Condición 2	14,6
13	1520,80	Procedimiento 2	12	MALDI	1520,71	Condición 2	12,6
14	1547,82	Procedimiento 2	9	MALDI	1547,58	Condición 3	5,74
15	1594,90	Procedimiento 1	14	MALDI	1594,721	Condición 4	7,46
16	1544,82	Procedimiento 2	20	MALDI	1544,75	Condición 3	5,05
17	1519,81	Procedimiento 2	35	MALDI	1519,741	Condición 3	5,59
18	1492,78	Procedimiento 2	20	MALDI	1492,731	Condición 3	5,62
19	1537,85	Procedimiento 2	24	MALDI	1537,71	Condición 3	5,65
20	1531,82	Procedimiento 2	18	MALDI	1531,72	Condición 3	5,35
21	1565,86	Procedimiento 2	27	MALDI	1565,7	Condición 3	5,81
22	1559,83	Procedimiento 2	15	MALDI	1559,8	Condición 3	5,54
23	1559,83	Procedimiento 2	19	MALDI	1559,7	Condición 3	5,48
24	1583,86	Procedimiento 3	32	MALDI	1583,56	Condición 2	12,9
25	1568,24	Procedimiento 3	23	MALDI	1567,52	Condición 2	12,9
26	1547,82	Procedimiento 3	24	MALDI	1547,49	Condición 2	12,9
27	1617,87	Procedimiento 2	17	MALDI	1617,78	Condición 3	6,4
28	1594,88	Procedimiento 2	20	MALDI	1594,73	Condición 3	6,2
29	1594,88	Procedimiento 2	24	MALDI	1594,73	Condición 3	6,3
30	1567,86	Procedimiento 2	21	MALDI	1567,74	Condición 3	6,4
31	1652,32	Procedimiento 2	20	LC-MS	1596,82	Condición 1	2,15

(continuación)

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de Tr de HPLC	(min)
32	1631,90	Procedimiento 2	16	LC-MS	1568,91	Condición 1	2,09
33	1656,91	Procedimiento 2	18	LC-MS	1540,81	Condición 1	2,09
34	1686,76	Procedimiento 2	20	LC-MS	1615,81	Condición 1	2,19
35	1618,30	Procedimiento 2	12	LC-MS	1646,81	Condición 1	2,05
36	1618,30	Procedimiento 2	23	LC-MS	1617,75	Condición 1	2,08
37	1645,92	Procedimiento 2	22	LC-MS	1646,81	Condición 1	2,17
38	1597,88	Procedimiento 2	26	LC-MS	1597,81	Condición 1	2,05
39	1645,92	Procedimiento 2	25	LC-MS	1646,81	Condición 1	2,21
40	1584,84	Procedimiento 2	33	LC-MS	1585,78	Condición 1	1,63
41	1592,82	Procedimiento 2	21	LC-MS	1592,75	Condición 1	1,65
42	1564,81	Procedimiento 2	22	LC-MS	1564,75	Condición 1	2
43	1555,84	Procedimiento 2	23	LC-MS	1555,78	Condición 1	1,99
44	1514,75	Procedimiento 2	19	LC-MS	1514,721	Condición 1	2,08

[Tabla 6]

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de HPLC	Tr (min)
45	1598,87	Procedimiento 2	19	MALDI	1598,78	Condición 3	6,35
46	1556,79	Procedimiento 2	8	LC-MS	1556,76	Condición 1	1,95
47	1581,84	Procedimiento 2	28	LC-MS	1581,79	Condición 1	1,95
48	1583,86	Procedimiento 2	28	LC-MS	1583,8	Condición 1	2,03
49	1603,85	Procedimiento 2	21	LC-MS	1603,77	Condición 1	2,01
50	1583,86	Procedimiento 2	22	LC-MS	1583,79	Condición 1	1,99
51	1617,87	Procedimiento 2	19	LC-MS	1617,79	Condición 1	2,01
52	1617,87	Procedimiento 2	20	LC-MS	1617,78	Condición 1	2,09
53	1597,88	Procedimiento 2	17	LC-MS	1597,81	Condición 1	2,03
54	1597,88	Procedimiento 2	12	LC-MS	1597,83	Condición 1	2,05
55	1556,83	Procedimiento 2	22	MALDI	1556,74	Condición 3	5
56	1566,86	Procedimiento 2	26	LC-MS	1566,8	Condición 1	2,22

ES 2 913 233 T3

(continuación)

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de HPLC	Tr (min)
57	1570,85	Procedimiento 2	25	LC-MS	1570,79	Condición 3	5,18
58	1598,87	Procedimiento 2	20	LC-MS	1598,79	Condición 3	5,31
59	1578,84	Procedimiento 2	20	LC-MS	1578,77	Condición 3	5,18
60	1612,89	Procedimiento 2	26	LC-MS	1612,811	Condición 1	2,13
61	1626,92	Procedimiento 2	23	LC-MS	1626,83	Condición 1	2,18
62	1568,84	Procedimiento 2	26	LC-MS	1568,78	Condición 1	1,71
63	1598,87	Procedimiento 2	13	LC-MS	1598,79	Condición 1	1,74
64	1584,88	Procedimiento 2	8	LC-MS	1584,8	Condición 1	1,72
65	1506,74	Procedimiento 2	13	LC-MS	1506,73	Condición 1	1,68
66	1464,69	Procedimiento 2	18	LC-MS	1464,71	Condición 1	1,66
67	1543,79	Procedimiento 1	14	LC-MS	1543,74	Condición 1	2,19
68	1539,80	Procedimiento 1	16	LC-MS	1539,74	Condición 1	2,2
69	1563,78	Procedimiento 1	3	LC-MS	1563,72	Condición 1	2,17
70	1589,88	Procedimiento 1	10	LC-MS	1589,73	Condición 1	2,15
71	1605,88	Procedimiento 1	12	LC-MS	1605,72	Condición 1	2,2
72	1571,80	Procedimiento 1	15	LC-MS	1571,75	Condición 1	2,15
73	1599,85	Procedimiento 1	12	LC-MS	1599,78	Condición 1	2,13
74	1613,88	Procedimiento 1	14	LC-MS	1613,79	Condición 1	2,14
75	1655,92	Procedimiento 3	9	LC-MS	1656,83	Condición 1	2,21
76	1655,92	Procedimiento 3	9	LC-MS	1656,83	Condición 1	2,06
77	1614,87	Procedimiento 4	25	LC-MS	1614,79	Condición 1	1,78
78	1630,87	Procedimiento 5	34	LC-MS	1631,79	Condición 1	1,71
79	1626,92	Procedimiento 3	9	LC-MS	1627,83	Condición 1	1,8
80	1669,94	Procedimiento 2	19	LC-MS	1669,83	Condición 1	2,13
81	1698,00	Procedimiento 2	12	LC-MS	1697,86	Condición 1	2,17
82	1712,02	Procedimiento 2	20	LC-MS	1711,88	Condición 1	2,23

(continuación)

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de HPLC	Tr (min)
83	1712,02	Procedimiento 2	18	LC-MS	1711,88	Condición 1	2,21
84	1730,06	Procedimiento 2	13	LC-MS	1729,83	Condición 1	2,16
85	1699,97	Procedimiento 2	13	LC-MS	1699,84	Condición 1	2,09
86	1727,00	Procedimiento 2	12	LC-MS	1726,85	Condición 1	2,07
87	1746,04	Procedimiento 2	13	LC-MS	1745,86	Condición 1	2,19
88	1762,04	Procedimiento 2	10	LC-MS	1761,86	Condición 1	2,09

[Tabla 7]

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de HPLC	Tr (min)
89	1785,08	Procedimiento 2	10	LC-MS	1784,87	Condición 1	2,18
90	1727,04	Procedimiento 2	7	LC-MS	1726,89	Condición 1	2
91	1736,01	Procedimiento 2	13	LC-MS	1735,85	Condición 1	1,95
92	1685,94	Procedimiento 2	18	LC-MS	1685,83	Condición 1	2,1
93	1712,97	Procedimiento 2	15	LC-MS	1712,84	Condición 1	2,11
94	1746,04	Procedimiento 2	20	LC-MS	1745,86	Condición 1	2,18
95	1727,04	Procedimiento 2	17	LC-MS	1726,89	Condición 1	1,98
96	1755,05	Procedimiento 2	7	LC-MS	1754,89	Condición 1	1,99
97	1659,97	Procedimiento 1	26	LC-MS	1660,79	Condición 1	2,18
98	1569,83	Procedimiento 2	16	LC-MS	1569,78	Condición 1	1,64
99	1570,81	Procedimiento 2	15	LC-MS	1570,76	Condición 1	1,66
100	1592,82	Procedimiento 2	21	LC-MS	1592,75	Condición 1	1,71
101	1593,81	Procedimiento 2	26	LC-MS	1593,74	Condición 1	1,72
102	1604,83	Procedimiento 1	19	LC-MS	1604,75	Condición 1	1,7
103	1617,87	Procedimiento 1	19	LC-MS	1617,78	Condición 1	1,72
104	1618,86	Procedimiento 1	21	LC-MS	1618,77	Condición 1	1,74
45a	1598,87	Procedimiento 6	19	LC-MS	1598,79	Condición 1	2,11
58a	1598,87	Procedimiento 6	20	LC-MS	1598,79	Condición 1	1,7
98a	1569,83	Procedimiento 6	25	LC-MS	1569,78	Condición 1	1,63

(continuación)

Compuesto	PM	procedimiento	Rendimiento (%)	Tipo de EM	MS medida [M+H]	Condiciones de HPLC	Tr (min)
99a	1570,81	Procedimiento 6	24	LC-MS	1570,77	Condición 1	1,66
100a	1592,82	Procedimiento 6	21	LC-MS	1592,77	Condición 1	1,72
101a	1593,81	Procedimiento 6	26	LC-MS	1593,75	Condición 1	1,74
102a	1604,83	Procedimiento 6	19	LC-MS	1604,75	Condición 1	1,68
103a	1617,87	Procedimiento 6	19	LC-MS	1617,79	Condición 1	1,69
104a	1618,86	Procedimiento 6	21	LC-MS	1618,76	Condición 1	1,74

Procedimiento de síntesis 1

- 5 Este procedimiento se llevó a cabo utilizando el sintetizador automático Syro II (producido por Biotage Japón) de acuerdo con un método de síntesis en fase sólida común utilizando un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (grupo Fmoc) como grupo protector del grupo α-amino.

- 10 Se añadió el equivalente a 88 μmol de la resina Rink Amide Resin AM (producida por Novaviochem) a un recipiente de reacción y los aminoácidos se acoplaron en 1-metil-2-pirrolidinona de manera escalonada siguiendo 1) y 2) descritos a continuación.

- 15 1) Cys e His: se añadieron 3 equivalentes de cada uno de N,N-diisopropilcarbodiimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y un aminoácido protegido con grupo Fmoc y se hicieron reaccionar.
2) Otros aminoácidos: se añadieron 3 equivalentes de cada uno de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), N,N-diisopropilamina y un aminoácido protegido con grupo Fmoc y se hicieron reaccionar.

- 20 La eliminación de los grupos Fmoc se llevó a cabo utilizando piperidina al 20 %/1-metil-2-pirrolidinona.

- Después de acoplar el aminoácido N-terminal y eliminar el grupo Fmoc de este aminoácido, se añadieron 3 equivalentes de cada uno de N,N-diisopropilcarbodiimida, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) y ácido cloroacético y se hicieron reaccionar en 1-metil-2-pirrolidinona.

- 25 Una resina peptídica producida se lavó tres veces con 1-metil-2-pirrolidinona y tres veces con diclorometano, seguido de secado. Se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético/etanoditiol/trisopropilsilano/agua (92,5:2,5:2,5:2,5 en volumen) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 30 Se recuperó un péptido en bruto por precipitación con éter, se lavó dos veces con *tert*-butil metil éter, se secó y a continuación se disolvió en dimetilsulfóxido (8 ml). Después de la adición de n-propilamina (80 μl), la mezcla se dejó reposar durante una noche. Además, después de la adición de ácido acético (80 μl), la solución de reacción se concentró utilizando V10 (producido por Biotage Japón) y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando Kinetex 5u XB-C18 (150 x 21,2 mm, producido por Phenomenex) para obtener el producto de interés. La fase móvil utilizada fue agua/acetonitrilo con un contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se liofilizó una fracción del producto de interés para producir el producto de interés como una sal de ácido trifluoroacético.

Procedimiento de síntesis 2

- 40 Después de liofilizar una fracción del producto de interés siguiendo el Procedimiento de Síntesis 1, la fracción liofilizada se disolvió en ácido clorhídrico 0,1 N/acetonitrilo y se liofilizó de nuevo para producir el producto de interés como una sal de ácido clorhídrico.

Procedimiento de síntesis 3

- 45 Este procedimiento se llevó a cabo utilizando el sintetizador automático Liberty Blue (producido por CEM) de acuerdo con un método de síntesis en fase sólida común utilizando un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (grupo Fmoc) como grupo protector del grupo α-amino.

- 50 Se añadió el equivalente a 100 μmol de resina Rink Amide Resin AM (producida por Novaviochem) a un recipiente

de reacción y los aminoácidos se acoplaron de manera escalonada añadiendo y haciendo reaccionar 5 equivalentes de cada uno de N,N-diisopropilcarbodiimida, ciano(hidroxiimino)acetato de etilo y un aminoácido protegido por grupo Fmoc en N,N-dimetilformamida.

- 5 La eliminación de los grupos Fmoc se llevó a cabo utilizando piperidina al 20 %/N,N-dimetilformamida.

Después de acoplar el aminoácido N-terminal y eliminar el grupo Fmoc de este aminoácido, se añadieron 5 equivalentes cada uno de N,N-diisopropilcarbodiimida, etil ciano(hidroxiimino)acetato y ácido cloroacético y se hicieron reaccionar juntos en N,N-dimetilformamida.

- 10 Una resina peptídica producida se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida y tres veces con diclorometano, seguido de secado. Se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético/etanoditiol/trisopropilsilano/agua (92,5:2,5:2,5:2,5 en volumen) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

- 15 Se recuperó un péptido en bruto por precipitación con éter, se lavó dos veces con *tert*-butil metil éter, se secó y a continuación se disolvió en dimetilsulfóxido (8 ml). Después de la adición de n-propilamina (80 µl), la mezcla se dejó reposar durante una noche. Además, después de la adición de ácido acético (80 µl), la solución de reacción se concentró utilizando V10 (producido por Biotage Japón) y se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando Kinetex 5u XB-C18 (150 x 21,2 mm, producido por Phenomenex) para obtener el producto de interés. La fase móvil utilizada fue agua/acetonitrilo con un contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %. Después de liofilizar una fracción del producto de interés, la fracción liofilizada se disolvió en ácido clorhídrico 0,1 N/acetonitrilo y se liofilizó de nuevo para producir el producto de interés como una sal de ácido clorhídrico.

Procedimiento de síntesis 4

- 25 La sal de ácido clorhídrico del polipéptido macrocíclico (40,0 mg, 24 µmol) obtenida mediante el Procedimiento de Síntesis 2 se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y una solución acuosa de bicarbonato de amonio 50 mM (5 ml). Se añadieron 64 µl (24 µmol) de 100 mg/ml de ácido m-cloroperbenzoico en acetonitrilo, y la mezcla se agitó y se dejó reposar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron otros 15 µl (6 µmol) de la misma solución y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando Kinetex 5u XB-C18 (150 x 21,2 mm, producido por Phenomenex) para obtener el producto de interés. La fase móvil utilizada fue agua/acetonitrilo con un contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se liofilizó una fracción del producto de interés para producir el producto de interés como una sal de ácido trifluoroacético.

Procedimiento de síntesis 5

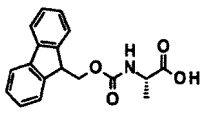
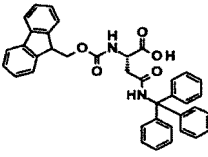
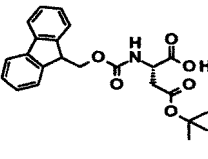
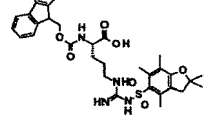
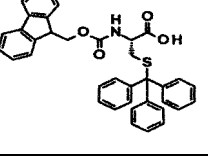
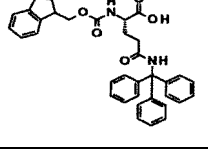
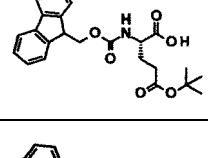
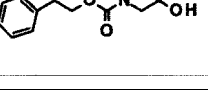
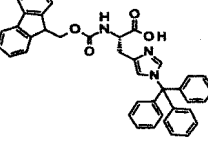
- 40 La sal de ácido clorhídrico del polipéptido macrocíclico (40,0 mg, 24 µmol) obtenida mediante el Procedimiento de Síntesis 2 se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y una solución acuosa de bicarbonato de amonio 50 mM (5 ml). Se añadieron 127 µl (48 µmol) de 100 mg/ml de ácido m-cloroperbenzoico en acetonitrilo, y la mezcla se agitó y se dejó reposar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron otros 64 µl (24 µmol) de la misma solución y la mezcla se dejó reposar durante 1 hora. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa utilizando Kinetex 5u XB-C18 (150 x 21,2 mm, producido por Phenomenex) para obtener el producto de interés. La fase móvil utilizada fue agua/acetonitrilo con un contenido de ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se liofilizó una fracción del producto de interés para producir el producto de interés como una sal de ácido trifluoroacético.

Procedimiento de síntesis 6

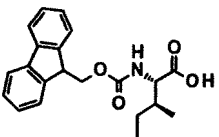
- 50 La sal de ácido trifluoroacético del producto de interés obtenido mediante el Procedimiento de Síntesis 1, o la sal de ácido clorhídrico del producto de interés obtenido mediante el Procedimiento de Síntesis 2, se disolvió en una solución acuosa de acetonitrilo al 10 % (5 - 10 mM). Se añadieron 50 equivalentes de Dowex™ (1x8 malla de 100 - 200, 1,2 meq./ml, producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), que se habían sometido a sustitución por ion acetato de antemano, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de la filtración, el filtrado se liofilizó para producir el producto de interés como una sal de ácido acético.

60 Las Tablas 8 y 9 muestran los reactivos de aminoácidos naturales que se utilizaron para sintetizar los polipéptidos macrocíclicos de los ejemplos 1 a 104. Las Tablas 10 a 12 muestran los reactivos de aminoácidos no naturales que se utilizaron, o que se pueden utilizar, para sintetizar los polipéptidos macrocíclicos de los Ejemplos 1 a 104, y sus proveedores.

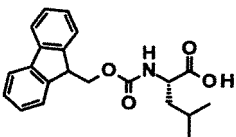
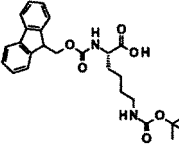
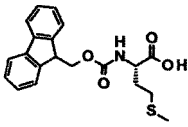
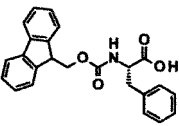
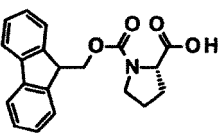
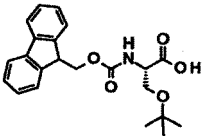
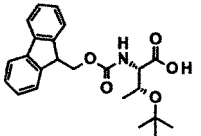
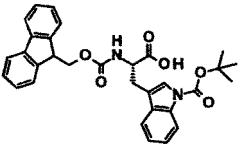
[Tabla 8]

Abreviat.	Fórmula estructural
Fmoc-Ala-OH	
Fmoc-Asn(Trt)-OH	
Fmoc-Asp(tBu)-OH	
Fmoc-Arg(Pbf)-OH	
Fmoc-Cys(Trt)-OH	
Fmoc-Gln(Trt)-OH	
Fmoc-Glu(tBu)-OH	
Fmoc-Gly-OH	
Fmoc-His(Trt)-OH	

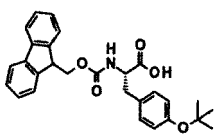
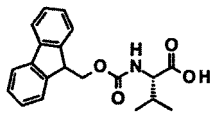
(continuación)

Abreviat.	Fórmula estructural
Fmoc-Ile-OH	

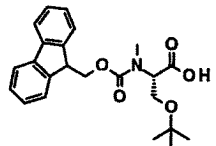
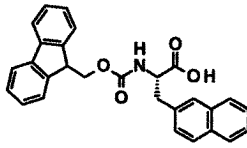
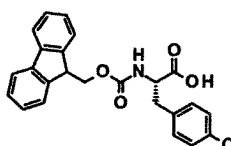
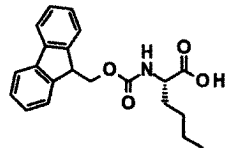
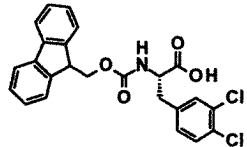
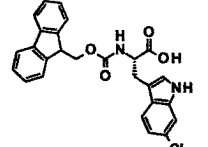
[Tabla 9]

Abreviat.	Fórmula estructural
Fmoc-Leu-OH	
Fmo-Lys(Boc)-OH	
Fmoc-Met-OH	
Fcmo-Phe-OH	
Fmoc-Pro-OH	
Fmoc-Ser(tBu)-OH	
Fmoc-Thr(tBu)-OH	
Fmoc-Trp(Boc)-OH	

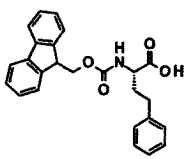
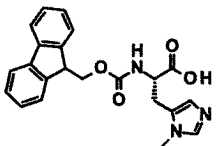
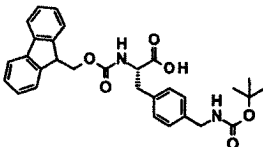
(continuación)

Abreviat.	Fórmula estructural
Fmoc-Tyr(tBu)-OH	
Fmoc-Val-OH	

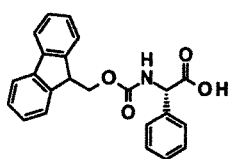
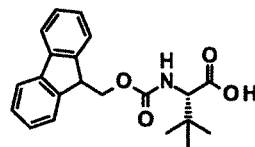
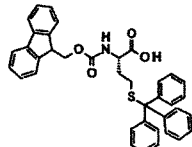
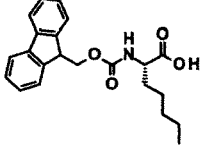
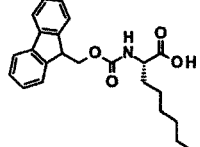
[Tabla 10]

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
^m S		NOVABIO	852289
2Nal		COMBI-BLOCKS	SS-0101
4CF		SIGMAALDRICH	47424-5G
Nle		COMBI-BLOCKS	SS-9964
DCF		WATANABE	M00568-5G
6CW		WATANABE	M02602

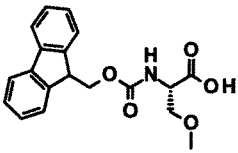
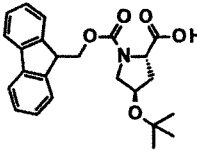
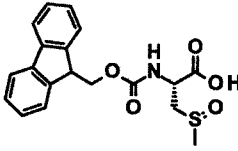
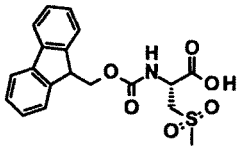
(continuación)

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
HF		WATANABE	L00558-5G
3MH		NOVAVIO	852286
AMF		CHEM-IMPEX	7408

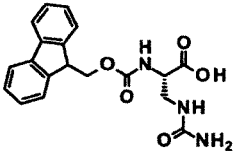
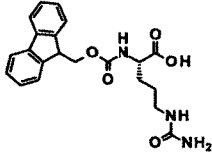
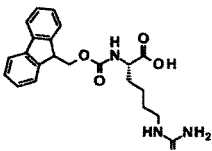
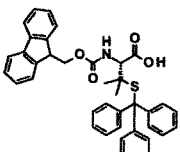
[Tabla 11]

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
Phg		ANASPEC	21072
Tle		ANASPEC	21070
Hcy		CHEM-IMPEX	05723
Ahp		WATANABE	M01985-1G
Aoc		WATANABE	M00837-1G

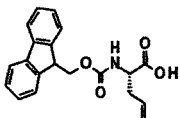
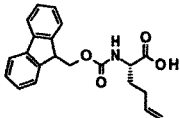
(continuación)

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
MS		WATANABE	K00945-5G
3Hyp		WATANABE	K00438-5G
MO1		COMBI-BLOCKS	SS-0372
MO2		CHEM-IMPEX	03725

[Tabla 12]

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
Alb		WATANABE	M02521-5G
Cit		WATANABE	M00443
HCt		COMBI-BLOCKS	SS-0910
Pen		WATANABE	M00636-5G

(continuación)

Abreviat.	Fórmula estructural	Fabricante	N.º de cat.
Alg		WATANABE	M01125-5G
Btg		ARKPHARMINC	AK102989

Las Tablas 5 a 7 muestran las condiciones de HPLC y los tiempos de retención utilizados para purificar los distintos polipéptidos macrocíclicos. Las condiciones de HPLC 1 a 4 se detallan a continuación.

- 5 Condición de HPLC 1
 Columna: Kinetex 1,7u XB-C18 (50 x 2,1 mm)
 Fase móvil: A: TFA al 0,1 %/agua, B: TFA al 0,1 %/acetonitrilo
 Temperatura: 40 °C
 Caudal: 0,6 ml/min.
 10 Gradiente: 0,01 min. (B al 10 %), 0,33 min. (B al 10 %), 0,34 min. (B al 20 %), 0,66 min. (B al 20 %), 0,67 min. (B al 30 %), 0,99 min. (B al 30 %), 1,00 min. (B al 40 %), 1,33 min. (B al 40 %), 1,34 min. (B al 50 %), 1,66 min. (B al 50 %), 1,67 min. (B al 80 %), 2,50 min. (B al 80 %)
 Condición de HPLC 2
 15 Columna: Inertsil ODS-3 (150 x 4,6 mm)
 Fase móvil: A: TFA al 0,1 %/agua, B: TFA al 0,1 %/acetonitrilo
 Temperatura: 40 °C
 Caudal: 1,0 ml/min
 Gradiente: 0,01 min. (B al 10 %), 20,00 min. (B al 70 %)
 20 Condición de HPLC 3
 Columna: Inertsil ODS-3 (150 x 4,6 mm)
 Fase móvil: A: TFA al 0,1 %/agua, B: TFA al 0,1 %/acetonitrilo
 Temperatura: 40 °C
 Caudal: 1,5 ml/min
 25 Gradiente: 0,01 min. (B al 25 %), 8,00 min. (B al 70 %)
 Condición de HPLC 4
 Columna: Inertsil ODS-3 (150 x 4,6 mm)
 Fase móvil: A: TFA al 0,1 %/agua, B: TFA al 0,1 %/acetonitrilo
 Temperatura: 40 °C
 30 Caudal: 1,5 ml/min
 Gradiente: 0,01 min. (B al 5 %), 8,00 min. (B al 70 %)

Además, los objetos de interés resultantes se sometieron a espectroscopia de masas mediante LC-MS o MALDI-TOF-MS en las condiciones descritas a continuación. Los valores medidos de MS para los distintos polipéptidos macrocíclicos se muestran en las Tablas 5 a 7.

Condiciones de LC-MS

El análisis por LC-MS se realizó utilizando Q-TOF LC/MS Agilent 6530 Accurate-Mass (producido por Agilent Technology).

Columna: Kinetex 1,7u XB-C18 (50 x 2,1 mm)
 Fase móvil: A: TFA al 0,1 %/agua, B: TFA al 0,1 %/acetonitrilo
 Temperatura: 40 °C

Caudal: 0,6 ml/min.
 Gradiente: 0,01 min. (B al 10 %), 0,33 min. (B al 10 %), 0,34 min. (B al 20 %), 0,66 min. (B al 20 %), 0,67 min. (B al 30 %), 0,99 min. (B al 30 %), 1,00 min. (B al 40 %), 1,33 min. (B al 40 %), 1,34 min. (B al 50 %), 1,66 min. (B al 50 %), 1,67 min. (B al 80 %), 2,50 min. (B al 80 %)

Condiciones de la MALDI-TOF-MS

El análisis por MALDI-TOF-MS se realizó utilizando 4800 MALDI TOF/TOF (producido por AB Sciex). La matriz

utilizada fue ácido a-ciano-4-hidroxicinámico (CHCA).

(Ejemplo de prueba 1) Ensayo de inhibición de la adhesión celular

5 I. Materiales y reactivos

- 96 pocillos blanca sin tratar con fondo transparente (Coster, 3632)
- Películas de sellado adhesivas BrightMax (EXCEL Scientific, WT50)
- Proteosave®SS de 15 ml (Baquelita Sumitomo, MS-52150)
- 10 - Trombospondina trombocitaria humana (Calbiochem, 605225)
- HUVEC (KURABO, KE-4109P10)
- EGM-2 MV (Lonza, CC-3202): para el pasaje de las HUVEC
- Placa recubierta de colágeno (IWAKI, 4020-010): para el pasaje de las HUVEC
- Lipidure®-BL802 (NOF corporation), solución al 5 %
- 15 - DMEM con bajo contenido de glucosa (GIBCO, 11054-020)
- Solución de albúmina (al 35 %) fracción V de bovino (Sigma, A7979)
- CellTiter-Glo (Promega, G7572)

20 II. Ensayo

<Recubrimiento de placas>

Se disolvió un vial de trombospondina (25 µg) en TBS (+CaCl₂ 2 mM; lo mismo se aplicará a continuación) para preparar una solución de 200 µg/ml, la cual se diluyó con TBS hasta una concentración de 10 µg/ml en un tubo Proteosave® de 15 ml. La solución de 10 µg/ml se distribuyó en una placa de 96 pocillos a un volumen de 50 µl/pocillo (no se utilizó un depósito ya que la proteína se adsorbe fácilmente a él) y la placa se dejó reposar a 4 °C durante una noche.

30 <Bloqueo de placas>

Lipidure® se diluyó 10 veces con TBS para preparar una solución al 0,5 %. Después de descartar el tampón con el que se había recubierto la placa en la etapa de <Recubrimiento de placas> como se describe anteriormente, la solución al 0,5 % se distribuyó en todos los pocillos a utilizar a un volumen de 100 µl/pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora.

35 <Dilución de muestras>

Se preparó una solución 0,2 µM de cada muestra utilizando un tampón de dilución (DMEM + BSA al 0,5 %). Se diluyeron 2 µl de la solución 0,2 µM con 500 µl de tampón de dilución para preparar una muestra diluida. Como control de vehículo, se diluyó DMSO de la misma manera que las muestras.

<Distribución de las muestras>

Se descartó la solución de bloqueo de la placa que se había tratado en la etapa de <Bloqueo de placas> como se describe anteriormente, y la placa se lavó tres veces con 150 µl/pocillo de TBS. La solución de lavado utilizada para el tercer lavado se aspiró por completo con un aspirador y la muestra diluida se distribuyó en la placa a un volumen de 50 µl/pocillo. A continuación, la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos.

50 <Siembra de HUVEC>

Para mantener las HUVEC, se utilizó una placa recubierta de EGM2-MV y colágeno (las células dejaron de utilizarse después del 10° o 11° pase ya que la tasa de proliferación celular disminuía en esta fase). Las células se dispersaron con tripsina al 0,05 %/EDTA, se recogieron en DMEM/BSA al 0,5 % y se centrifugaron a 1000 rpm durante 3 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, las células se lavaron una vez con tampón DMEM. Las células se resuspendieron en tampón DMEM, se recontó el número de células y se diluyó a 10000 células/50 µl. La suspensión de células se distribuyó a un volumen de 50 µl/pocillo en la placa en la que se había distribuido la muestra, se mezcló suavemente y se incubó a 37 °C durante 2,5 horas.

60 <Lavado y detección>

Una vez confirmada la adhesión celular, el medio de cultivo se eliminó por completo con un aspirador y se distribuyeron suavemente 100 µl/pocillo de DMEM/BSA al 0,5 %. A continuación, el DMEM/BSA al 0,5 % se eliminó por completo con un aspirador y se distribuyeron 50 µl/pocillo de DMEM/BSA al 0,5 %. Después de aplicar un sello blanco en la parte inferior de la placa, se distribuyeron 50 µl/pocillo de CellTiter-Glo® y la solución se agitó durante 2 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 8 minutos. La emisión de fluorescencia se detectó utilizando un lector EnVision Xcite Multilabel Reader (producido por Perkin Elmer).

III. Resultados

Sobre la base de los valores de fluorescencia medidos, se calcularon los valores de Cl_{50} (nM) de los distintos polipéptidos macrocíclicos en cuanto a la inhibición de la adhesión celular. Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1 a 4. Los resultados proporcionados anteriormente demostraron que los compuestos de los Ejemplos 1 a 104 tienen la capacidad de bloquear la adhesión de la TSP1 a las células endoteliales vasculares y son útiles para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia crítica de extremidades o de la enfermedad arterial periférica.

(Ejemplo de prueba 2) Análisis de interacción por SPR

El análisis de interacción por SPR (del inglés *surface plasmon resonance*, resonancia de plasmón superficial) se realizó utilizando Biacore T200 (producido por GE Healthcare).

I. Inmovilización de hTSP 1 recombinante

En primer lugar, se inyectó $NiCl_2$ 500 μM sobre un NTA-Chip (producido por GE Healthcare, BR100532) a un caudal de 5 $\mu l/min$ durante 1 minuto para activar así los grupos NTA. A continuación, se inyectó una mezcla de EDC/NHS a un caudal de 10 $\mu l/min$ durante 7 minutos para activar así los grupos carboxilo del dextrano. Se inyectó la hTSP1 (del inglés *human TSP1*, TSP1 humana) recombinante a un caudal de 10 $\mu l/min$ durante 7 minutos para inmovilizar la TSP1 en las superficies de sustrato con NTA activado y grupos carboxilo. Se inyectó etanolamina a un caudal de 10 $\mu l/min$ durante 7 minutos para desactivar así los grupos carboxilo activados que no han reaccionado.

El tampón de inmovilización utilizado se preparó diluyendo HBS-P+ 10x (producido por GE Healthcare, BR100671) 1 vez y añadiendo $CaCl_2$ 5 mM.

Los reactivos EDC/NHS/etanolamina utilizados estaban incluidos en el kit de acoplamiento de amina (BR100050) disponible en el mercado de GE Healthcare.

II. Medición de muestras

El tampón de medición se preparó basándose en el siguiente perfil de composición:
Tris-HCl 50 mM pH 7,5 / NaCl 150 mM / $CaCl_2$ 5 mM / Tween 20 al 0,05 % / DMSO al 5 %.

La medición se realizó en las siguientes etapas.

1) Puesta en marcha

Para equilibrar las superficies del sustrato, el tampón de medición se inyectó en las siguientes condiciones:
tiempo de contacto: 60 seg., tiempo de disociación: 120 seg., caudal: 50 $\mu l/min$., temperatura: 25 °C.

Se repitió cinco veces la inyección en las mismas condiciones para asegurar el equilibrio.

2) Corrección del disolvente

Dado que Biacore T200 es muy sensible a los cambios en las concentraciones de DMSO, las soluciones de DMSO se inyectaron secuencialmente a concentraciones del 4 %, 4,4 %, 4,8 %, 5,2 %, 5,6 % y 6 % para corregir los efectos del DMSO.

3) Medición de muestras

El método adoptado para la medición de muestras fue un método cinético de ciclo único que es eficaz para muestras que presentan un comportamiento disociativo bajo. La ventaja de este método es que, dado que las soluciones de muestras en distintas regiones de concentración se inyectan en el mismo ciclo, la influencia entre distintos ciclos en asociación con una baja disociación puede ignorarse en el análisis.

Se preparó una serie de soluciones de muestra diluidas al triple en cinco concentraciones (100, 33, 11, 3,7 y 1,2 nM) y se inyectaron secuencialmente a un caudal de 50 $\mu l/min$ durante 3 minutos en orden de menor a mayor concentración. Después de inyectar la concentración más alta de solución diluida, transcurrieron de 20 a 30 minutos de tiempo de disociación.

Antes de medir las muestras, el tampón de medición se inyectó solo en las mismas condiciones para establecer un valor inicial.

III. Análisis

El análisis se realizó utilizando el programa informático de evaluación proporcionado con Biacore T100 y T200. Se aplicó para el análisis una curva de corrección de DMSO obtenida mediante mediciones de corrección de disolvente. El ajuste cinético se realizó sobre los datos de diferencias obtenidos restando los datos iniciales de los datos de medición de las muestras.

Los valores de KD se calcularon basándose en la constante de asociación (k_a) y la constante de disociación (k_d). Los resultados obtenidos se muestran en las Tablas 1 a 4. Los resultados proporcionados anteriormente demostraron que los compuestos de los Ejemplos 1 a 7, 9 a 13, 24, 28, 40 a 45, 58 y 75 se unen directamente a la TSP1 presentando así la actividad de bloqueo de la adhesión de la TSP1 a las células endoteliales vasculares. Por lo tanto, se demostró que los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de la isquemia crítica de las extremidades o la enfermedad arterial periférica.

(Ejemplo de prueba 3) Pruebas de mejora de la circulación sanguínea

Se compraron ratones C57BL/6 macho de siete a nueve semanas de Charles River Laboratories Japón Inc. y se aclimataron durante una semana alimentándolos con una dieta sólida FR-2 (producida por Funabashi Farm Co., Ltd.). La instalación de cría cambió entre los modos de luz y oscuridad en un ciclo de 12 horas con la luz encendiéndose a las 7 a.m. y apagándose a las 7 p.m. Bajo anestesia por inhalación de isoflurano, se disecaron los muslos izquierdos de los ratones, y se ligaron y extirparon las arterias y venas femorales superficiales (desde justo debajo de las arterias femorales profundas hasta la arteria y vena poplíteas). Después de que se prepararon los modelos animales, las sustancias de prueba (Compuestos 24, 28, 40 a 45 y 58) se disolvieron cada una en una solución de ácido láctico 20 mM y Lutrol al 5 % (p/v), y se inyectaron por vía intraperitoneal en los ratones una vez al día.

(Prueba de mejora de la circulación sanguínea 1)

Grupo tratado con vehículo
Grupo tratado con el Compuesto 24 (10 mg/kg)

(Prueba de mejora de la circulación sanguínea 2)

Grupo tratado con vehículo
Grupo tratado con el Compuesto 28 (10 mg/kg)

(Prueba de mejora de la circulación sanguínea 3)

Grupo tratado con vehículo
Grupo tratado con el Compuesto 40 (10 mg/kg)
Grupo tratado con el Compuesto 41 (10 mg/kg)

(Prueba de mejora de la circulación sanguínea 4)

Grupo tratado con vehículo
Grupo tratado con el Compuesto 42 (10 mg/kg)
Grupo tratado con el Compuesto 43 (10 mg/kg)
Grupo tratado con el Compuesto 44 (10 mg/kg)
Grupo tratado con el Compuesto 45 (10 mg/kg)

(Prueba de mejora de la circulación sanguínea 5)

Grupo tratado con vehículo
Grupo tratado con el Compuesto 58 (10 mg/kg)

Las circulaciones sanguíneas se midieron en las extremidades isquémica (izquierda) y no isquémica (derecha) utilizando un generador de imágenes de perfusión Doppler láser (LDPI, forma siglada de *laser Doppler perfusion imager*; PIM III, Perimed, Inc.). Los valores de la circulación sanguínea se evaluaron mediante la relación del flujo de la extremidad isquémica con respecto al flujo del miembro no isquémico.

Los valores de la circulación sanguínea de los ratones fueron los más bajos inmediatamente después de la cirugía y luego se recuperaron gradualmente. Todas las sustancias de prueba investigadas en los modelos animales de este estudio mejoraron la recuperación de la circulación sanguínea después de la cirugía en comparación con el tratamiento con vehículo. Después de 7 días de la cirugía, las circulaciones sanguíneas de los grupos tratados con la sustancia de prueba fueron mayores que en los ratones tratados con vehículo. Los resultados se muestran en la tabla 13.

[Tabla 13]

		%, isquemia / no isquemia			% de cambio (frente al vehículo)
Exp. 1	Vehículo	39,27	±	2,37	
	Compuesto 24	41,20	±	6,18	4,9
Exp. 2	Vehículo	40,06	±	5,43	
	Compuesto 28	40,79	±	7,77	1,8
Exp. 3	Vehículo	43,74	±	6,56	
	Compuesto 40	46,53	±	7,28	6,4
	Compuesto 41	58,05	±	3,76	32,7
Exp. 4	Vehículo	37,33	±	2,92	
	Compuesto 42	47,40	±	5,62	27,0
	Compuesto 43	48,86	±	5,15	30,9
	Compuesto 44	41,25	±	3,54	10,5
	Compuesto 45	65,70	±	6,38	76,0
Exp. 5	Vehículo	37,19	±	5,63	
	Compuesto 58	69,00	±	3,49	85,5

Aplicabilidad industrial

- 5 Los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden unirse a la TSP1 para bloquear la adhesión de células, tales como células endoteliales vasculares, a TSP1. Por lo tanto, los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o síntomas inducidos por la expresión aumentada de la TSP1. Además, los polipéptidos macrocíclicos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos de la presente invención son útiles como promotores de la angiogénesis.

TEXTO INDEPENDIENTE DE LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 Las SEQ ID NO: 1 a 104: Regiones peptídicas de los compuestos de los Ejemplos 1 a 104
Las SEQ ID NO: 1 a 104: Amidación de grupo carboxilo C-terminal

LISTADO DE SECUENCIAS

- 20 <110> Daiichi Sankyo Co., Ltd. PeptiDream Inc.
- <120> Péptido de unión a trombospondina 1
- <130> FA1511-17119
- 25 <150> JP 2016-178955
<151> 13/09/2016
- <160> 104
- 30 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
<211> 12
<212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 1
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
- 45 <400> 1

		Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Val	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
5		<210> 2 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
10		<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 2											
15		<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
		<400> 2											
		Phe	Arg	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Val	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
20		<210> 3 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
25		<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 3											
30		<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
		<400> 3											
		Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
35		<210> 4 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
40		<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 4											
45		<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
50		<400> 4											
		Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
55		<210> 5 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
60		<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 5											

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 5 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 5

	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Arg	Trp	Arg	Cys
	1				5					10		

 10 <210> 6
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 6

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 6

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 6

	Phe	Arg	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

 30 <210> 7
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 7

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 7

	Phe	Ile	Ser	Gly	Lys	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

 45 <210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 8

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 8

	Phe	Arg	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

 60

5

<210> 9
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 9

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 9

Trp	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 10
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 10

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

30

<400> 10

Phe	Ile	Ser	Gly	Lys	Asn	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 11

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 11

Trp	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 12
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 12

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 12

Phe	Ile	Thr	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

5

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 13

<220>

15

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 13

20

Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Thr	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 14

<211> 12

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 14

30

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> N-metilserina

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

40

<400> 14

Phe	Ile	Xaa	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

45

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 15

<220>

<221> MISC_FEATURE

55

<222> (13)..(13)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 15

Cys	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10			

60

<210> 16
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 16
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 16
 15
 Trp Ile Ser Gly Lys Asn Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 17
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 30 <400> 17
 Phe Ile Thr Gly Lys Asn Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 35 <210> 18
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 18
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 18
 50
 Phe Ile Ser Gly Lys Thr Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 <210> 19
 55 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 19
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 19
 5 Phe Ile Ser Gly Lys Asn Trp Met Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 <210> 20
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 20
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 20
 <400> 20

 Trp Ile Ser Gly Lys Thr Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 25 <210> 21
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 21

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 21

 Phe Ile Ser Gly Lys Asn Trp Met Arg Trp Val Cys
 40 1 5 10

 <210> 22
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 22

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 55 <400> 22

 Trp Ile Ser Gly Lys Thr Trp Val Arg Trp Val Cys
 1 5 10

 60 <210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 23

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

10 <400> 23

	Trp	Ile	Ser	Gly	Arg	Thr	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

<210> 24
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 24

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 25 <223> 2Nal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 30 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 24

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

35 <210> 25
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 45 <223> 4CF

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 50 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 25

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

<210> 26
 <211> 12
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 26

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

15 <400> 26

	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

20 <210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 27

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 27

	Xaa	Phe	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

40 <210> 28
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 28

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> 2Nal

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 28

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Xaa	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
5	<210> 29 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
10	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 29											
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> 2Nal											
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> 2Nal											
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
	<400> 29											
	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Xaa	Val	Cys
	1				5					10		
30	<210> 30 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
35	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 30											
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> 2Nal											
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
50	<400> 30											
	Xaa	Ile	Ala	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
55	<210> 31 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
60	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 31											
	<220>											

<221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> 4CF

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

15

<400> 31

	Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

20

<210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 32

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> HF

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

45

<400> 32

	Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

50

<210> 33
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 33

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 33

Xaa	Trp	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

5

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 34

<220>

15

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> DCF

<220>

20

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2Nal

<220>

25

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 34

30

Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 35

40

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 2Nal

45

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 6CW

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

55

<400> 35

Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Xaa	Val	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

60

<210> 36

<211> 12

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 36

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 6CW

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 36

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Xaa	Val	Cys
	1				5					10		

25 <210> 37
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 37

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> HF

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

50 <400> 37

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Xaa	Cys
	1				5					10		

55 <210> 38
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 38

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

<223> 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 38
 Xaa Ile Ser Gly Arg Asn Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 15 1 5 10
 <210> 39
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 39
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 40 <400> 39
 Xaa Ile Ser Gly Arg Asn Trp Xaa Lys Trp Phe Cys
 1 5 10
 <210> 40
 45 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 55 <223> 2Nal
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 60 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 40

		Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
5	<210> 41 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
10	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 41												
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> 2Nal												
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal <400> 41												
		Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	His	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
25	<210> 42 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
30	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 42												
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> 2Nal												
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal <400> 42												
45		Xaa	Ile	Ser	Gly	His	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
50	<210> 43 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
55	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 43												
60	<220> <221> misc_feature												

<222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 43
 5
 Xaa Ile Ser Gly Lys Asn Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 <210> 44
 <211> 12
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 44
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 25
 <400> 44

 Xaa Ile Ser Gly Ser Asn Trp Val Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 30 <210> 45
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 45

 <220>
 <221> misc_feature
 40 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

 <220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 45

 Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 55 <210> 46
 <211> 12
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 46

<220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (9)..(9)
 <223> 3MH

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 46

	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Xaa	Trp	Val	Cys
15	1				5					10		

<210> 47
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 47

<220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (9)..(9)
 <223> AMF

<220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 47

	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Xaa	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

<210> 48
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 48

<220>
 <221> misc_feature
 50 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

<220>
 <221> misc_feature
 55 <222> (2)..(2)
 <223> Nle

<220>
 <221> misc_feature
 60 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 48

	Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
5	<210> 49 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
10	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 49											
15	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal											
20	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(2) <223> Phg											
25	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
	<400> 49											
	Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
30	<210> 50 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											
35	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 50											
40	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal											
45	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(2) <223> Tle											
50	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
55	<400> 50											
	Xaa	Xaa	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
60	<210> 51 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial											

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 51

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Phg

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

20 <400> 51

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

25 <210> 52
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 52

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Phg

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 52

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Lys	Trp	Xaa	Cys
	1				5					10		

50 <210> 53
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 53

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Tle
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 10
 <400> 53

 Xaa Ile Ser Gly Arg Asn Trp Val Lys Trp Xaa Cys
 1 5 10

 15 <210> 54
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 54

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (12)..(12)
 <223> Hcy

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 54

 Xaa Ile Ser Gly Arg Asn Trp Val Lys Trp Val Xaa
 1 5 10
 40
 <210> 55
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 55
 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 60 <400> 55

		Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Val	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
5	<210> 56 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
10	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 56												
15	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal												
20	<220> <221> misc_feature <222> (7)..(7) <223> 2Nal												
25	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal <400> 56												
		Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asn	Xaa	Val	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
30	<210> 57 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
35	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 57												
40	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal												
45	<220> <221> misc_feature <222> (8)..(8) <223> Nle												
50	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal <400> 57												
		Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
		1				5					10		
55	<210> 58 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
60													

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 58

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

20 <400> 58

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

25 <210> 59
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 59

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 59

	Xaa	Ile	Ser	Gly	His	Asn	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

50 <210> 60
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 60

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Ahp
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 10
 <400> 60

 Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 15 <210> 61
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 61

 <220>
 <221> misc_feature
 25 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> (8)..(8)
 <223> Aoc

 <220>
 <221> misc_feature
 35 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 61

 Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 40 <210> 62
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 62
 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 62 Xaa Ile Gly Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys

5 1 5 10

<210> 63

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 63

15 <220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 2Nal

20

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Nle

25

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

30

<400> 63

Xaa	Leu	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
1				5					10		

<210> 64

35 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 64

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

45 <223> 2Nal

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

50 <223> Nle

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

55 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 64

Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Glu	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

60

1

5

10

<210> 65

<211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 65

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 65

	Phe	Ile	Ser	Gly	Arg	Asn	Trp	Val	Thr	Trp	Val	Cys
15	1				5					10		

<210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 66

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

30 <400> 66

	Phe	Ile	Ser	Gly	Lys	Asn	Trp	Val	Ser	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

<210> 67
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 40 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 67

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 45 <223> 2Nal

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 50 <223> MS

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 55 <223> Nle

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 60 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 67

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Xaa	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
	<210> 68											
	<211> 12											
	<212> PRT											
5	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
	<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 68											
10	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (1)..(1)											
	<223> 2Nal											
15	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (8)..(8)											
	<223> Nle											
20	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (12)..(12)											
	<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
25	<400> 68											
	Xaa	Ile	Ser	Gly	Pro	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
	<210> 69											
30	<211> 12											
	<212> PRT											
	<213> Secuencia artificial											
	<220>											
35	<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 69											
	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (1)..(1)											
40	<223> 2Nal											
	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (5)..(5)											
45	<223> Hyp											
	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (8)..(8)											
50	<223> Nle											
	<220>											
	<221> misc_feature											
	<222> (12)..(12)											
55	<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal											
	<400> 69											
	Xaa	Ile	Ser	Gly	Xaa	Asn	Trp	Xaa	His	Trp	Val	Cys
	1				5					10		
60	<210> 70											

	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 70
	<220>
	<221> misc_feature
10	<222> (1)..(1)
	<223> 2Nal
	<220>
	<221> misc_feature
15	<222> (5)..(5)
	<223> MO1
	<220>
	<221> misc_feature
20	<222> (8)..(8)
	<223> Nle
	<220>
	<221> misc_feature
25	<222> (12)..(12)
	<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
	<400> 70
30	Xaa Ile Ser Gly Xaa Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys 1 5 10
	<210> 71
	<211> 12
	<212> PRT
35	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 71
	<220>
40	<221> misc_feature
	<222> (1)..(1)
	<223> 2Nal
	<220>
45	<221> misc_feature
	<222> (5)..(5)
	<223> MO2
	<220>
50	<221> misc_feature
	<222> (8)..(8)
	<223> Nle
	<220>
55	<221> misc_feature
	<222> (12)..(12)
	<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
60	<400> 71
	Xaa Ile Ser Gly Xaa Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys 1 5 10

<210> 72
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 72
 <220>
 10 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 <220>
 15 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Alb
 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 <220>
 25 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 72
 30
 Xaa Ile Ser Gly Xaa Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 <210> 73
 <211> 12
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 73
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Cit
 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 60 <400> 73
 Xaa Ile Ser Gly Xaa Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10

<210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 74

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> HCt

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 30 <400> 74

Xaa Ile Ser Gly Xaa Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 35 <210> 75
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 75

 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 60 <400> 75

Gly Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10

 <210> 76

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 76

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 76

	Gly	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
25	1				5					10			

<210> 77
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 77

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> C(O)

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

55 <400> 77

	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Xaa
	1				5					10		

<210> 78
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

	<220>
	<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 78
5	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal
10	<220> <221> misc_feature <222> (8)..(8) <223> Nle
15	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> C(O2)
20	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
25	<400> 78
	Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Xaa 1 5 10
	<210> 79 <211> 12 <212> PRT <213> Secuencia artificial
35	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 79
40	<220> <221> misc_feature <222> (1)..(1) <223> 2Nal
45	<220> <221> misc_feature <222> (8)..(8) <223> Nle
50	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> PEN
55	<220> <221> misc_feature <222> (12)..(12) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
	<400> 79
	Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Xaa 1 5 10
60	<210> 80 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 80

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

20 <400> 80

	Ala	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

25 <210> 81
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 81

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 81

	Val	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

50 <210> 82
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 82

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 82

	Leu	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

15 <210> 83
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 83

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 83

	Ile	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

40 <210> 84
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 84

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)

<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 84

5 Met Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys

1 5 10

10 <210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 85

20 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 2Nal

25 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Nle

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 85

Thr Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
1 5 10

35 <210> 86
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 86

45 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 2Nal

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Nle

55 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

<400> 86

60 Gln Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
1 5 10

<210> 87
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 87
 10
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 25
 <400> 87
 Phe Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 30
 <210> 88
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 88
 40
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal
 45
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle
 50
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 55
 <400> 88
 Tyr Xaa Ile Ser Gly Arg Asp Trp Xaa Lys Trp Val Cys
 1 5 10
 60
 <210> 89
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 89
 <220>

<221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

15 <400> 89

	Trp	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

<210> 90
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 90

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

40 <400> 90

	Lys	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

<210> 91
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 91

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 5 <400> 91

	His	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

 10 <210> 92
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 92

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 92

	Ser	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

 35 <210> 93
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 93

 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

 55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 60 <400> 93

	Asn	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10			
5	<210> 94 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
10	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 94												
15	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(2) <223> 2Nal												
20	<220> <221> misc_feature <222> (9)..(9) <223> Nle												
25	<220> <221> misc_feature <222> (13)..(13) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal												
	<400> 94												
	Phe	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10			
30	<210> 95 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial												
35	<220> <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 95												
40	<220> <221> misc_feature <222> (2)..(2) <223> 2Nal												
45	<220> <221> misc_feature <222> (9)..(9) <223> Nle												
50	<220> <221> misc_feature <222> (13)..(13) <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal												
	<400> 95												
55	Lys	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10			
60	<210> 96 <211> 13 <212> PRT <213> Secuencia artificial												

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 96

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

20 <400> 96

	Arg	Xaa	Ile	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Arg	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

25 <210> 97
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 97

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> 2Nal

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Nle

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

50 <400> 97

	Cys	Xaa	Ile	Ser	Gly	Arg	Asp	Trp	Xaa	Lys	Trp	Val	Cys
	1				5					10			

55 <210> 98
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 5 <400> 98

	Xaa	Arg	Ser	Gly	Lys	Asn	Trp	Val	Val	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

10 <210> 99
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 99

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 99

	Xaa	Arg	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Val	Val	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

30 <210> 100
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 100

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(2)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

55 <400> 100

	Xaa	Arg	Ser	Gly	His	Asn	Trp	Xaa	Val	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

60 <210> 101
 <211> 12
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 10
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 20
 <400> 101

	Xaa	Arg	Ser	Gly	His	Asp	Trp	Xaa	Val	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

 25 <210> 102
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 102

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Phg

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(2)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

 <400> 102

	Xaa	Arg	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Val	Xaa	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

 50 <210> 103
 <211> 12
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 103

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Phg

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal
 <400> 103

	Xaa	Arg	Ser	Gly	Lys	Asn	Trp	Xaa	Xaa	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

20 <210> 104
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Región peptídica del compuesto del Ejemplo 104

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> 2Nal

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Nle

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Phg

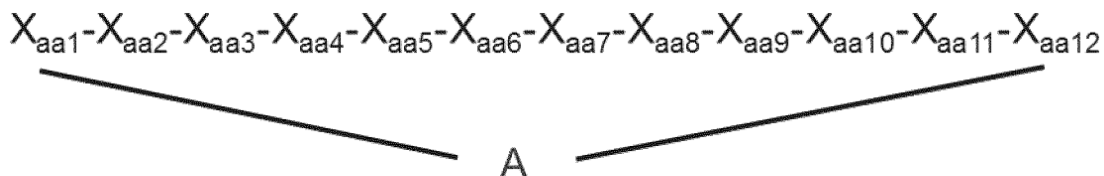
45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Amidación de grupo carboxilo C-terminal

50 <400> 104

	Xaa	Arg	Ser	Gly	Lys	Asp	Trp	Xaa	Xaa	Trp	Val	Cys
	1				5					10		

REIVINDICACIONES

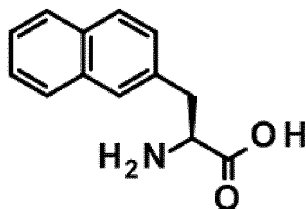
1. Un polipéptido macrocíclico representado por la fórmula (I)



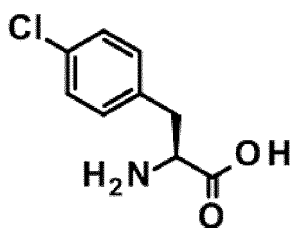
(fórmula (I))

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde X_{aa1} es un resto de Arg, Lys, His, Gly, Ala, Asn, Thr, Ser, Met, Leu, Ile, Val, Gln, Phe, Tyr, Trp o Cys, o
está ausente;

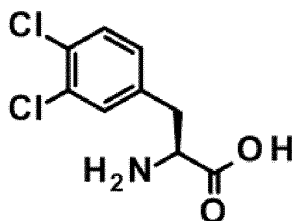
X_{aa2} es un resto de Phe, Tyr, Trp, 2Nal, 4CF o DCF;
 X_{aa3} es un resto de Ile, Leu, Nle, Tle, Trp, 2Nal, 4CF o Arg;
 X_{aa4} es un resto de Ser;
 X_{aa5} es un resto de Gly;
 X_{aa6} es un resto de Arg, Lys, His, Ser, Cit o MO2;
 X_{aa7} es un resto de Asn o Asp;
 X_{aa8} es un resto de Trp, 2Nal o 6CW;
 X_{aa9} es un resto de Val, Nle, Ahp o Met;
 X_{aa10} es un resto de Arg, Lys, His, AMF, Phg o Val;
 X_{aa11} es un resto de Trp o 2Nal;
 X_{aa12} es un resto de Val, Tle o Phe;
en donde



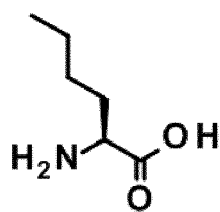
2Nal representa,
4CF representa



DCF representa

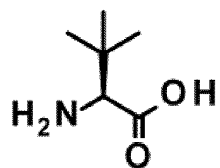


Nle representa

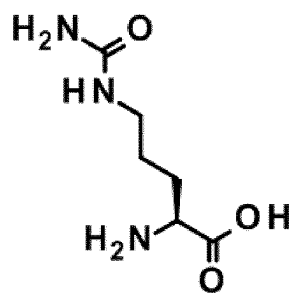


Tle representa

5

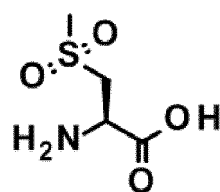


Cit representa



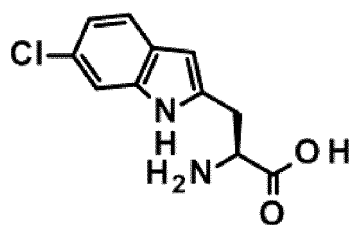
MO2 representa

10



6CW representa

15



Ahp representa

20

NCC1=CC=C(CCN(C1)C(=O)O)C



CC(C)(CS(=O)C(=O)*)C(=O)N

A_{1c}

representa un punto de unión al grupo carbonilo C-terminal de X_{aa12}.

2. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X_{aa1} es un resto de Arg, Lys o Gly, o está ausente;

X_{aa2} es un resto de 2Nal;

X_{aa3} es un resto de Ile o Arg;

X_{aa4} es un resto de Ser;

X_{aa5} es un resto de Gly;

X_{aa6} es un resto de Arg, Lys, His o Ser;

X_{aa7} es un resto de Asn o Asp;

X_{aa8} es un resto de Trp;

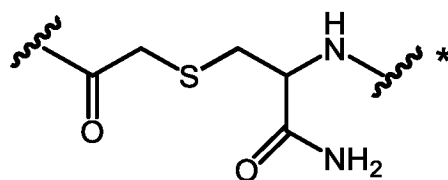
X_{aa9} es un resto de Val, Nle o Ahp;

X_{aa10} es un resto de Arg, Lys, His, Phg o Val;

X_{aa11} es un resto de Trp;

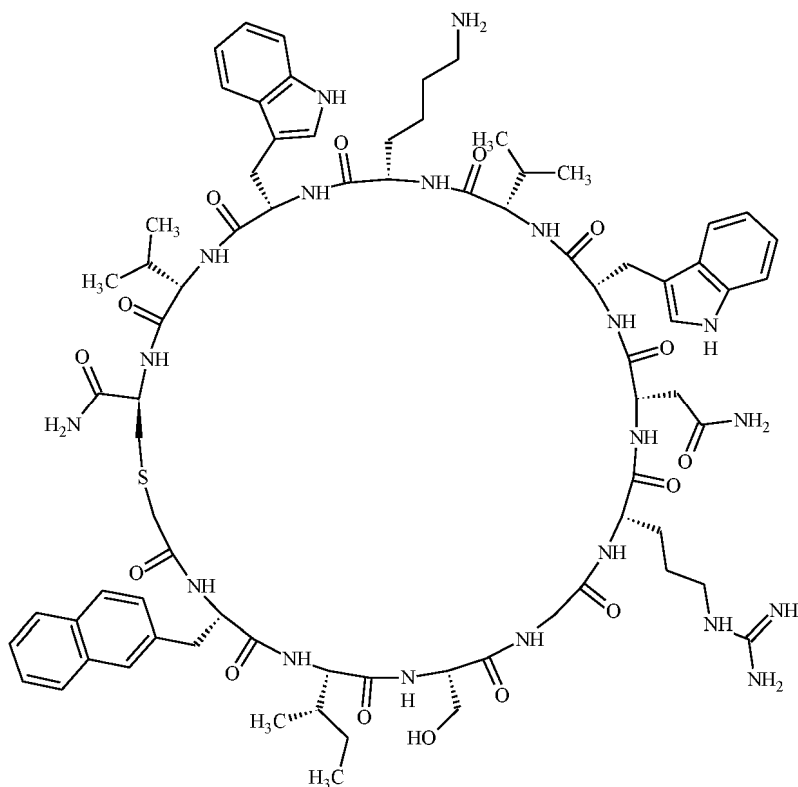
X_{aa12} es un resto de Val;

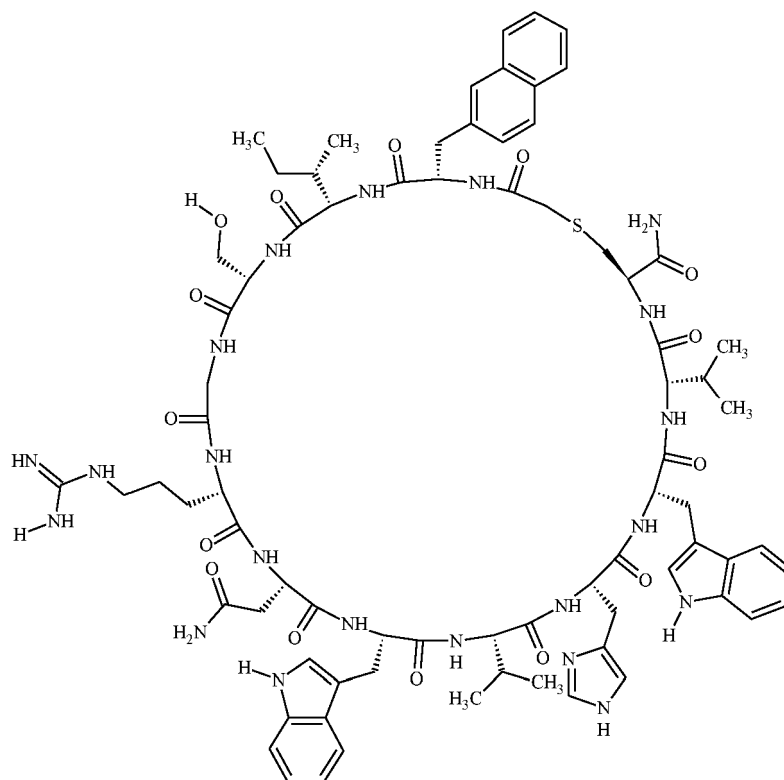
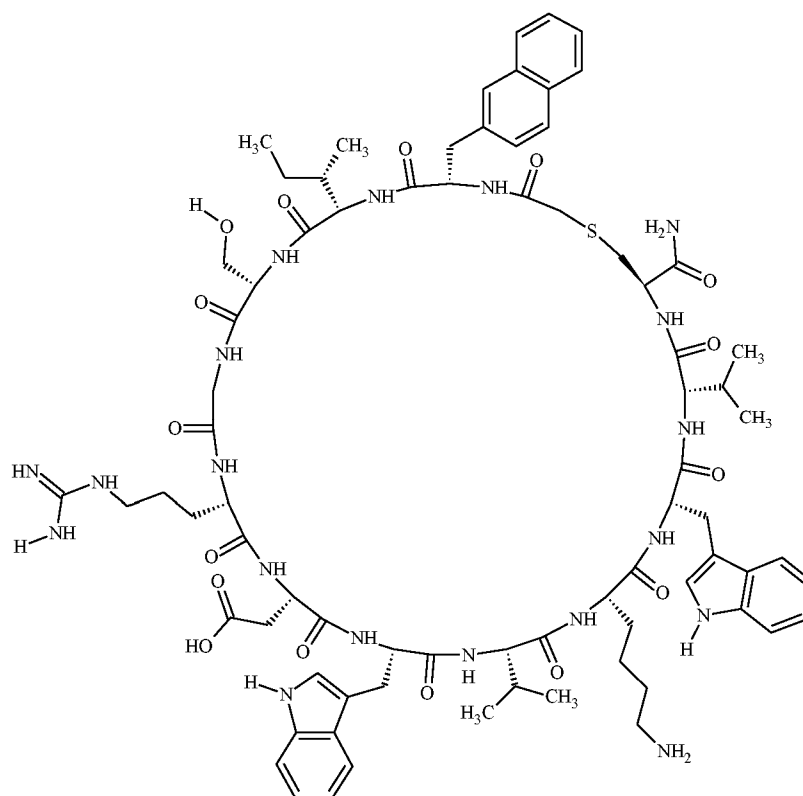
A es

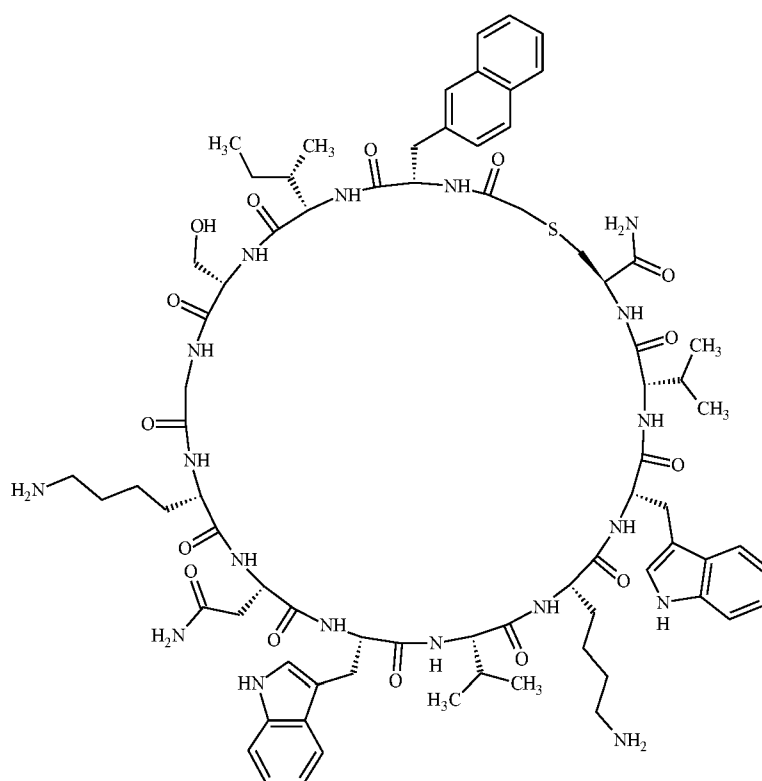
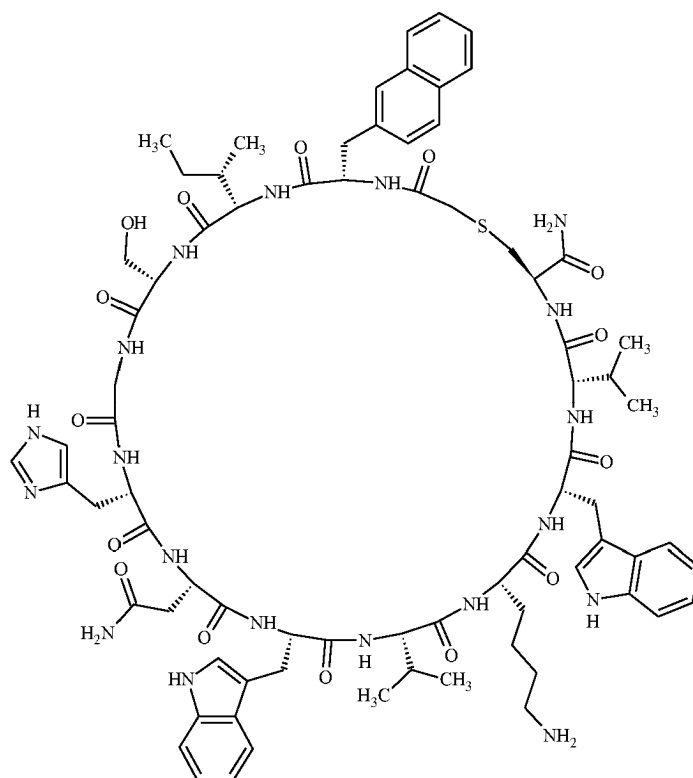


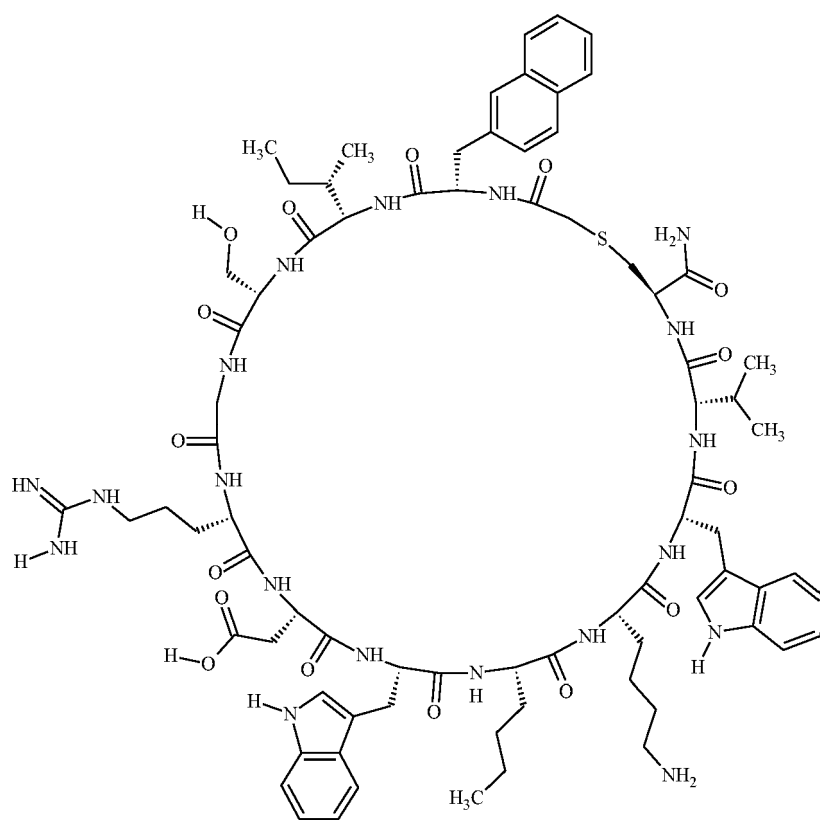
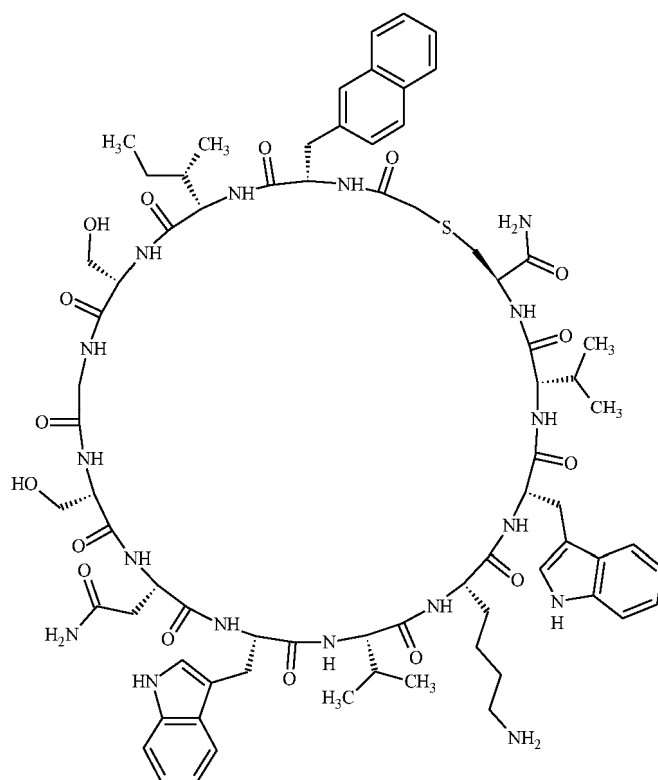
A_{1a}

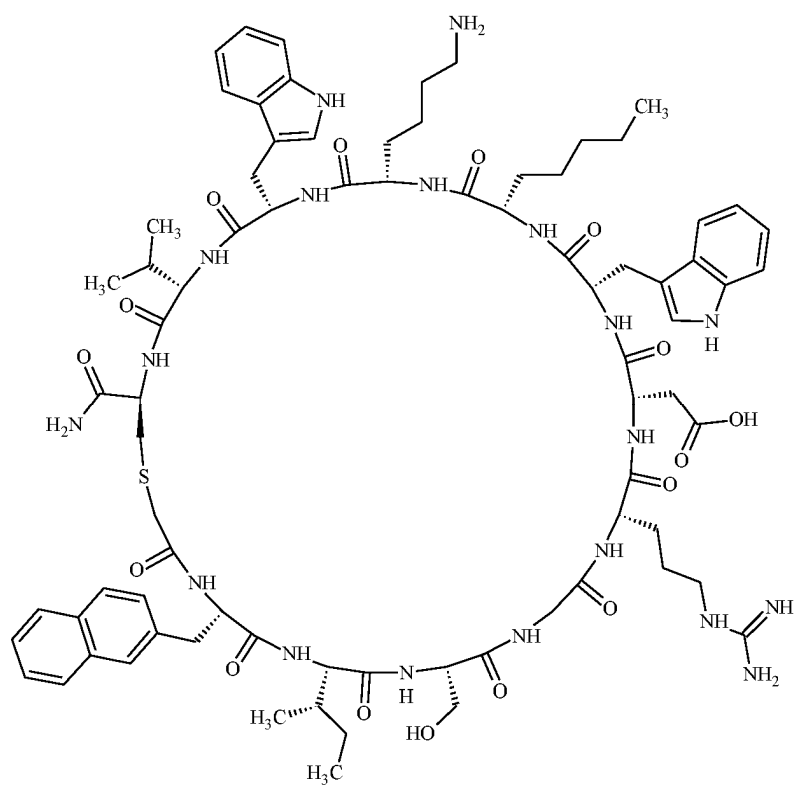
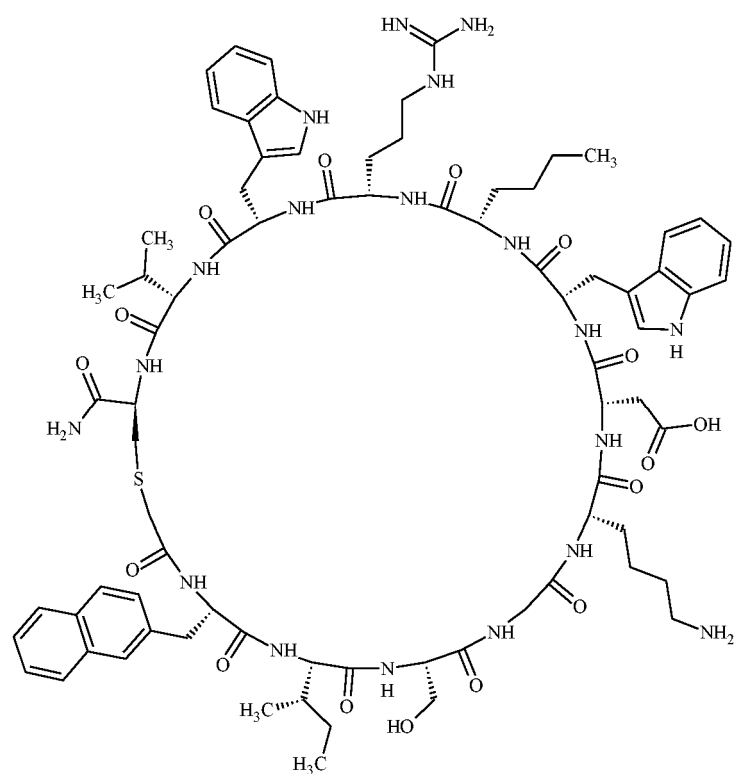
3. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en los compuestos representados por las fórmulas:

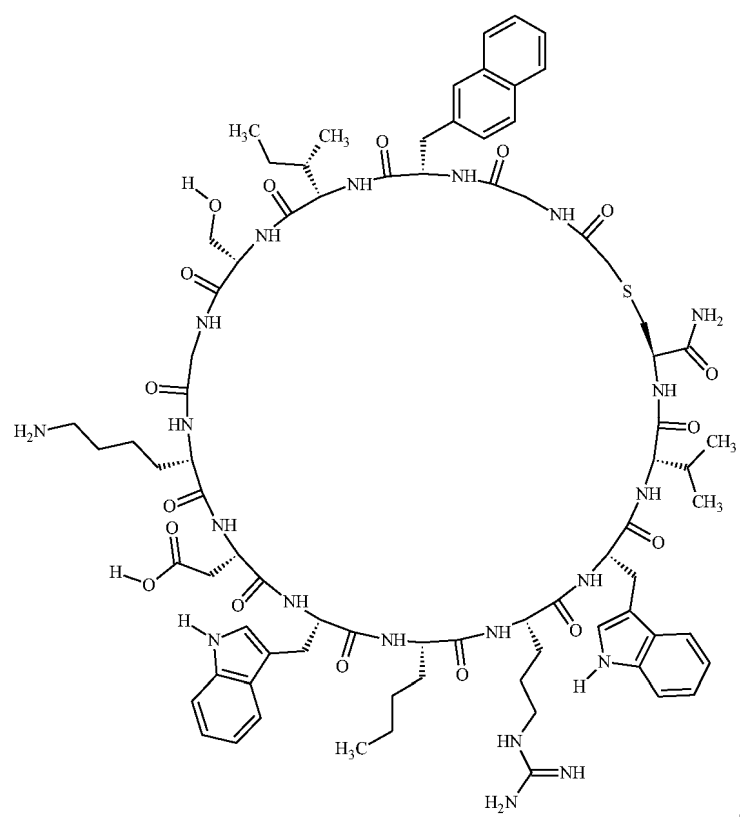
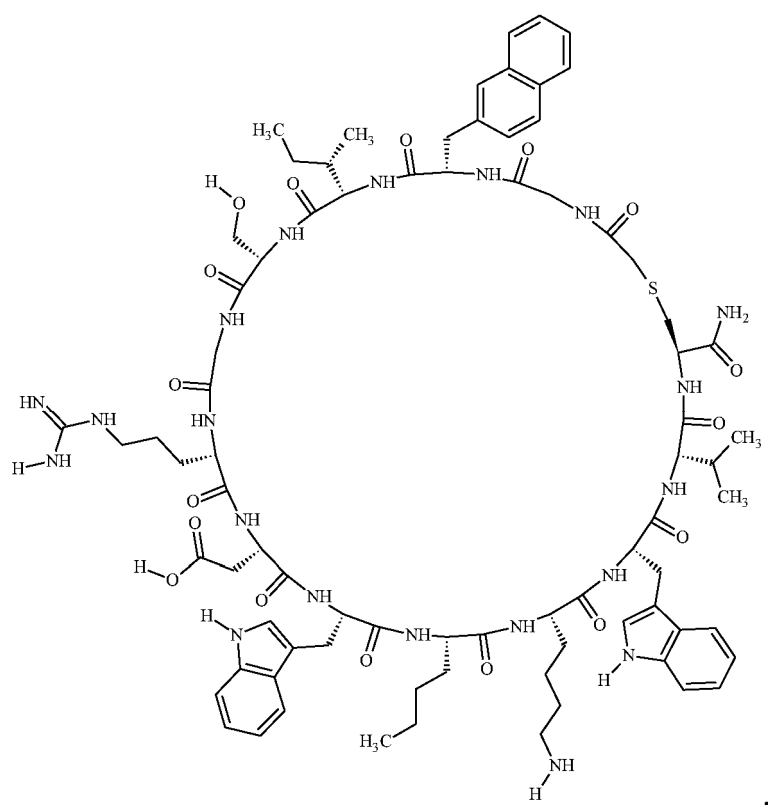


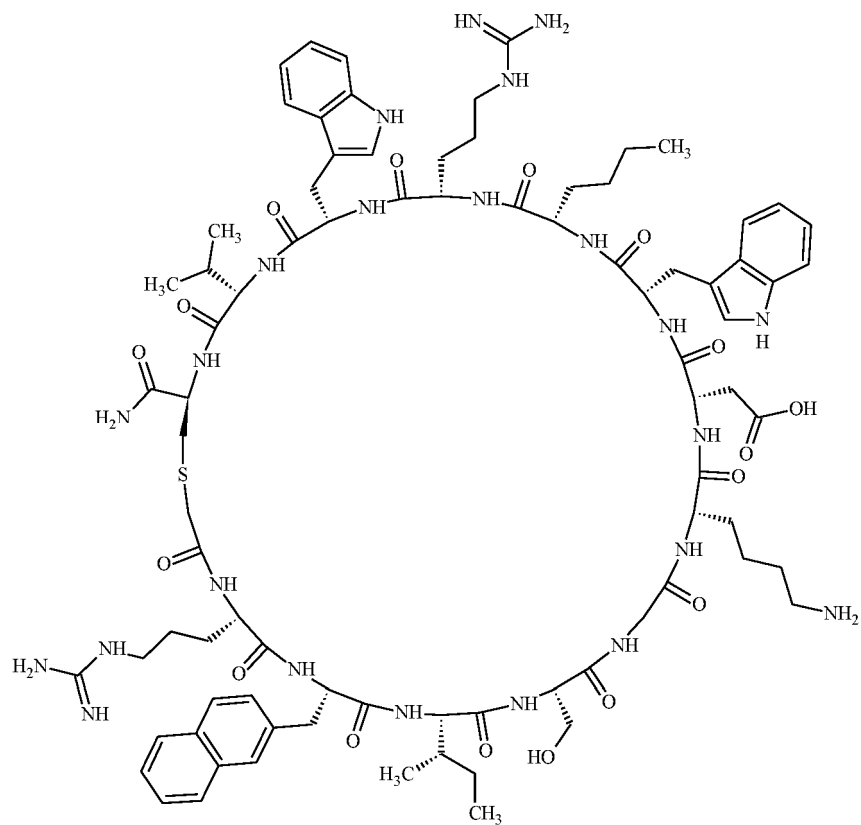
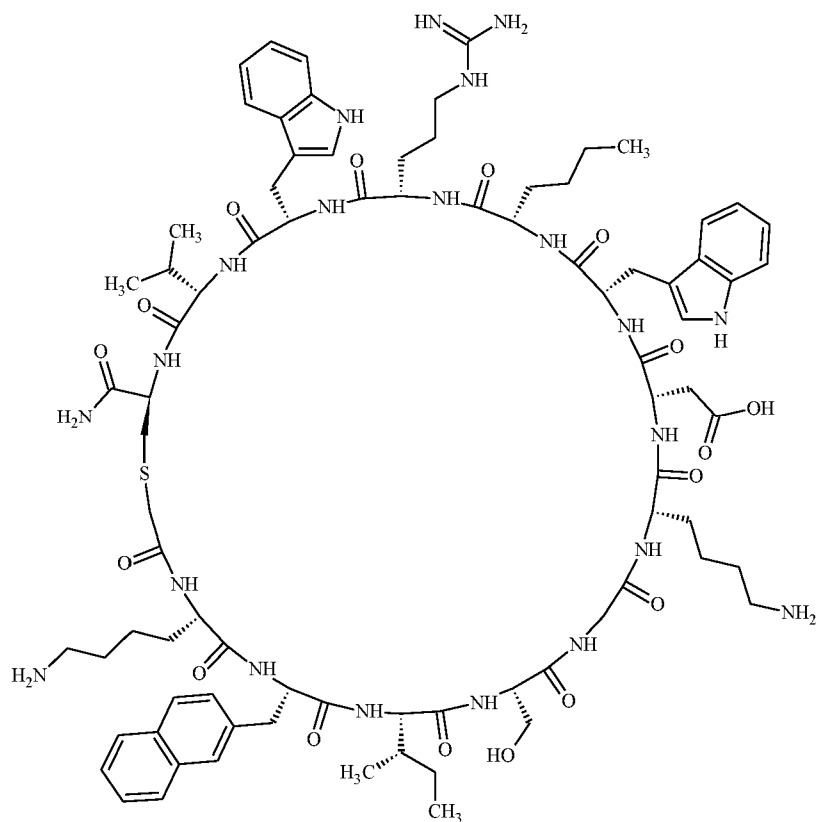


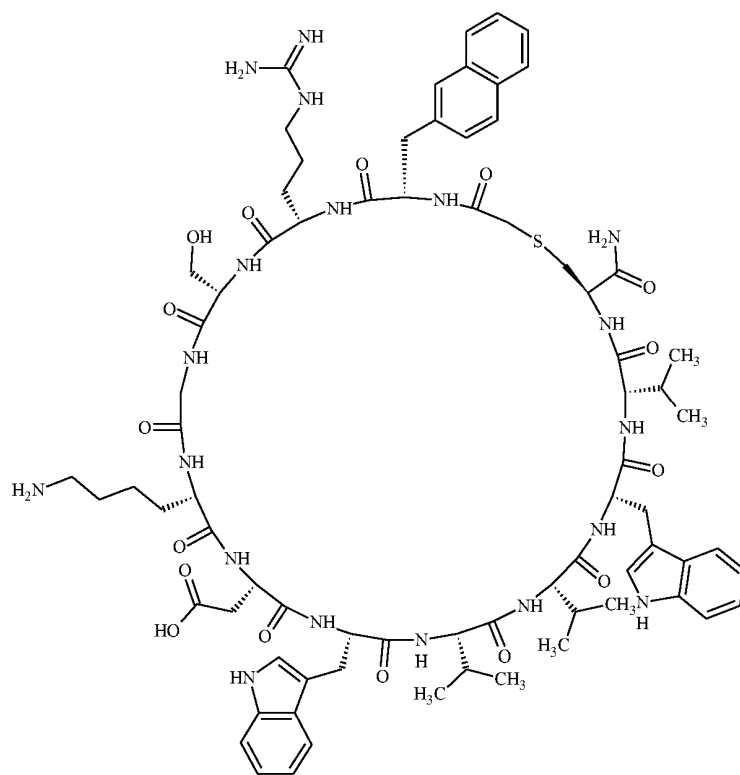
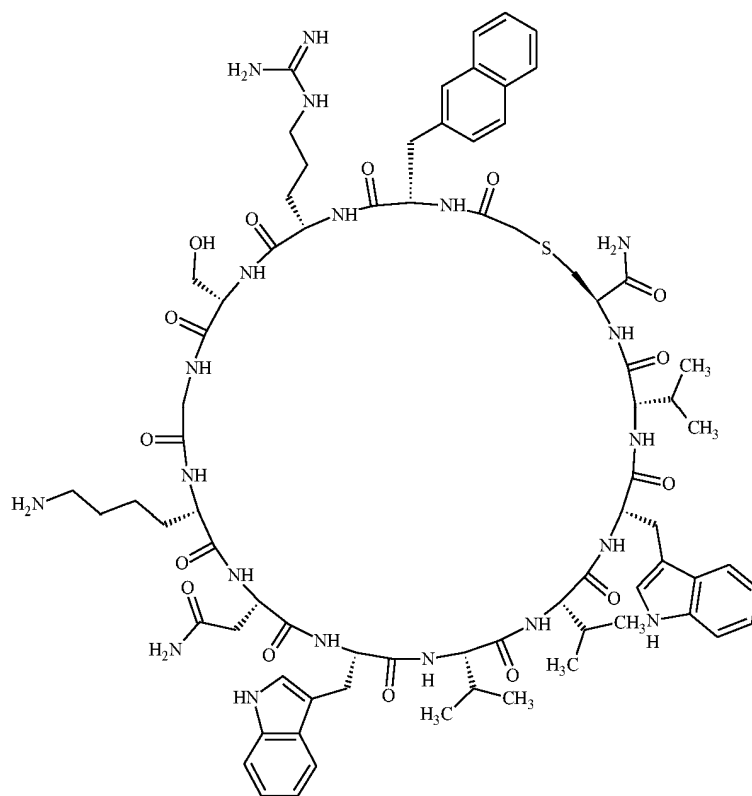


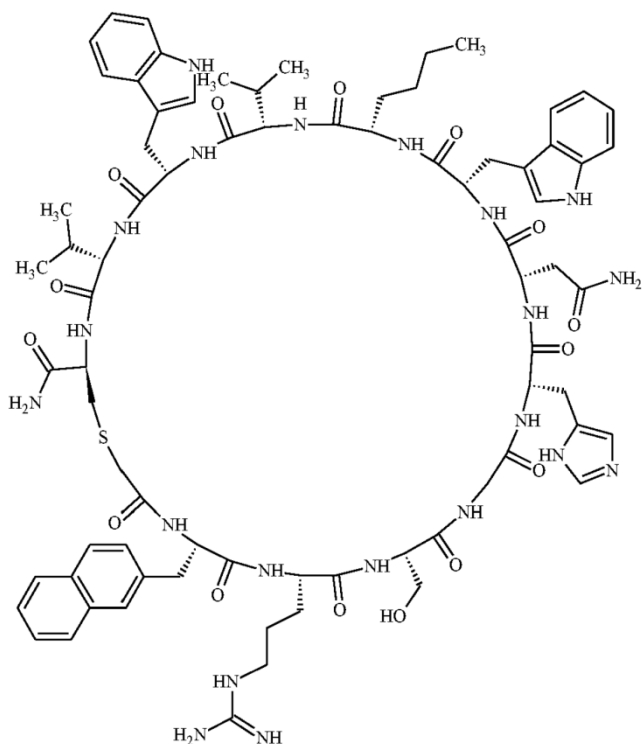




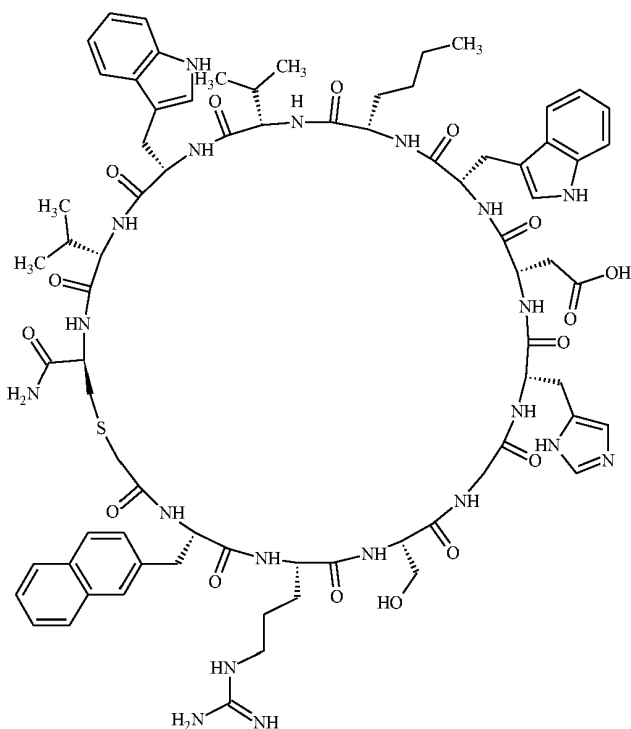








y



5

4. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o síntoma.

10 5. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la enfermedad o síntoma es isquemia crítica de las extremidades o enfermedad arterial periférica.

15 6. El polipéptido macrocíclico o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el estímulo de la angiogénesis.