

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 747**

51 Int. Cl.:

C07K 14/81

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013** **PCT/EP2013/078073**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015** **WO15096873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013** **E 13815527 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2022** **EP 3087094**

54 Título: **Peptidomiméticos de horquilla beta como inhibidores selectivos de elastasa**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.10.2022

73 Titular/es:

SPEXIS AG (100.0%)
Hegenheimermattweg 125
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

GOMBERT, FRANK OTTO;
OBRECHT, DANIEL;
SELLIER-KESSLER, ODILE;
LEDERER, ALEXANDER;
LUDIN, CHRISTIAN;
SCHMITT-BILLET, MANUELLA y
WEINBRENNER, STEFFEN

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 925 747 T3

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

DESCRIPCIÓN

Peptidomiméticos de horquilla beta como inhibidores selectivos de elastasa

5 La presente invención se establece en el juego de reivindicaciones adjunto.

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención son compuestos de fórmula general ciclo(Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, siendo Xaa¹, Xaa², Xaa⁴, Xaa⁶, Xaa⁷, Xaa⁸, Xaa⁹, Xaa¹⁰, Xaa¹¹, Xaa¹² y Xaa¹³ 10 residuos de aminoácidos de ciertos tipos que se definen en la descripción y las reivindicaciones.

Estos peptidomiméticos de horquilla β son útiles como inhibidores de enzimas proteasas y son especialmente valiosos como inhibidores de ciertas serina proteasas, tales como elastasa.

15 Además, la presente invención da a conocer un proceso eficaz mediante el cual estos compuestos pueden, si se desea, prepararse en formato de biblioteca.

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención muestran una actividad inhibidora elevada frente a la elastasa de neutrófilos humana, a la vez que tienen una actividad inhibidora baja frente a la proteinasa 3 y una actividad inhibidora baja inesperada frente a la elastasa pancreática porcina (PPE, *porcine pancreatic elastase*). Estos perfiles de actividad/selectividad favorables dependen de la elección adecuada de ciertos tipos de residuos de aminoácidos α , β o γ y sus posiciones en el peptidomimético monocíclico.

Están surgiendo inhibidores de proteasas con usos terapéuticos prometedores en el tratamiento de enfermedades, tales como cánceres (R. P. Beckett, A. Davidson, A. H. Drummond, M. Whittaker, Drug Disc. Today 1996, 1, 16-26; L. L. Johnson, R. Dyer, D. J. Hupe, Curr. Opin. Chem. Biol. 1998, 2, 466-71; D. Leung, G. Abbenante y D. P. Fairlie, J. Med. Chem. 2000, 43, 305-341, T. Rockway, Expert Opin. Ther. Patents 2003, 13, 773-786), infecciones parasitarias, fúngicas y víricas [por ejemplo, esquistosomiasis (M. M. Becker, S. A. Harrop, J. P. Dalton, B. H. Kalinna, D. P. McManus, D. P. Brindley, J. Biol. Chem. 1995, 270, 24496-501); C. *albicans* (C. Abad-Zapetero, R. Goldman, S. W. Muchmore, C. Hutchins, K. Stewart, J. Navaza, C. D. Payne, T. L. Ray, Protein Sci. 1996, 5, 640-52), VIH (A. Wlodawer, J. W. Erickson, Annu. Rev. Biochem. 1993, 62, 543-85; P. L. Darke, J. R. Huff, Adv. Pharmacol. 1994, 5, 399-454), hepatitis (J. L. Kim, K. A. Morgenstern, C. Lin, T. Fox, M. D. Dwyer, J. A. Landro, S. P. Chambers, W. Markland, C. A. Lepre, E. T. O'Malley, S. L. Harbeson, C. M. Rice, M. A. Murcko, P. R. Caron, J. A. Thomson, Cell, 1996, 87, 343-55; R. A. Love, H. E. Parge, J. A. Wickersham, Z. Hostomsky, N. Habuka, E. W. Moomaw, T. Adachi, Z. Hostomska, Cell, 1996, 87, 331-342), herpes (W. Gibson, M. R. Hall, Drug. Des. Discov. 1997, 15, 39-47)] y defectos inflamatorios, inmunológicos, respiratorios (P. R. Bernstein, P. D. Edwards, J. C. Williams, Prog. Med. Chem. 1994, 31, 59-120; T. E. Hugli, Trends Biotechnol. 1996, 14, 409-12), cardiovasculares (M. T. Stubbs, W. A. Bode, Thromb. Res. 1993, 69, 1-58; H. Fukami et al, Current Pharmaceutical Design 1998, 4, 439-453) y neurodegenerativos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer (R. Vassar, B. D. Bennett, S. Babu-Kahn, S. Kahn, E. A. Mendiaz, Science, 1999, 286, 735-41), angiogénesis (M. Kaatinen et al, Atherosclerosis 1996, 123 1-2, 123-131) y esclerosis múltiple (M. Z. Ibrahim et al, J. Neuroimmunol 1996, 70, 131-138).

Como la mayoría de las proteasas se unen a sus sustratos en conformaciones extendidas o de cadena β , de este modo, los buenos inhibidores deben ser capaces de imitar dicha conformación. Los miméticos de horquilla β son, por tanto, idealmente adecuados para bloquear secuencias peptídicas en una conformación extendida.

Entre las proteasas, las serina proteasas constituyen dianas terapéuticas importantes. Las serina proteasas se clasifican por su especificidad de sustrato, en particular, por el tipo de residuo que se encuentra en P1, ya sea como similar a la tripsina (los residuos cargados positivamente Lys/Arg son preferentes en P1), similar a la elastasa (residuos hidrófobos pequeños Ala/Val en P1) o similar a la quimotripsina (residuos hidrófobos grandes Phe/Tyr/Leu en P1). Entre las serina proteasas para las que están disponibles datos de cristales de rayos X de inhibidores de proteasa en la base de datos PDB (PDB: www.rcsb.org/pdb) se incluyen tripsina, α -quimotripsina, γ -quimotripsina, elastasa de neutrófilos humana, elastasa pancreática porcina, trombina, subtilisina, proteasa A del citomegalovirus humano, proteasa 1 de acromobacter, cathepsina G humana, proteasa específica del ácido glutámico, carbopeptidasa D, factor VIIa de coagulación sanguínea, factor porcino 1XA, mesentericopeptidasa, proteasa del VHC y termitasa. Entre otras serina proteasas que son de interés terapéutico se incluyen triptasa, complemento convertasa, proteasa NS3 de la hepatitis C. Los inhibidores de la trombina (por ejemplo, J. L. Metha, L. Y. Chen, W. W. Nichols, C. Mattsson, D. Gustaffson, T. G. P. Saldeen, J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998, 31, 345-51; C. Lila, P. Gloanec, L. Cadet, Y. Herve, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. DeNanteuil, Synth. Comm. 1998, 28, 4419-29) y el factor Xa (por ejemplo, J. P. Vacca, Annu. Rep. Med. Chem. 1998, 33, 81-90) están en evaluación clínica como antitrombóticos, los inhibidores de la elastasa (J. R. Williams, R. C. Falcone, C. Knee, R. L. Stein, A. M. Strimpler, B. Reaves, R. E. Giles, R. D. Krell, Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144, 875-83) estaban en ensayos clínicos para enfisema y otras enfermedades pulmonares, mientras que los inhibidores de triptasa estaban en ensayos clínicos de fase II para asma (C. Seife, Science 1997, 277, 1602-3), los inhibidores de urocinasa para cáncer de mama y los inhibidores de quimasa para enfermedades relacionadas con el corazón. Finalmente, la cathepsina G, la elastasa y la proteinasa 3 están íntimamente implicadas en la modulación de las actividades de las citocinas y sus receptores. En

particular, en los sitios de inflamación, se liberan altas concentraciones de estas tres serina proteasas de neutrófilos (NSP) de las células polimorfonucleares infiltrantes en estrecha correlación temporal con niveles elevados de citocinas inflamatorias, lo que indica firmemente que estas proteasas están implicadas en el control de la bioactividad y disponibilidad de citocinas. (U. Bank, S. Ansorge, J. Leukoc. Biol. 2001, 69, 177-90). Por tanto, los inhibidores altamente selectivos de la elastasa constituyen dianas valiosas para nuevos fármacos candidatos para enfermedades inflamatorias infecciosas, que incluyen enfermedades pulmonares, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la fibrosis quística y la lesión por reperfusión isquémica, y en procesos no infecciosos, tales como la glomerulonefritis, la artritis y penfigoide ampolloso (H. Ohbayashi, Epert Opin. Investig. Drugs 2002, 11, 965-980; B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier, Biochimie 2008, 90, 227).

De los muchos inhibidores de serina proteasas proteínicos existentes, uno es un péptido cíclico de 14 aminoácidos de semillas de girasol, denominado inhibidor de tripsina de girasol (**SFTI-1**) (S. Luckett, R. Santiago Garcia, J. J. Barker, A. V. Konarev, P. R. Shewry, A. R. Clarke, R. L. Brady, J. Mol. Biol. 1999, 290, 525-533; Y.-Q. Long, S.-L. Lee, C.-Y. Lin, I. J. Enyedy, S. Wang, P. Li, R. B. Dickson, P. P. Roller, Biorg. & Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2515-2519), que muestra una similitud conformacional y de secuencia con el bucle reactivo con tripsina de la familia Bowman-Birk de inhibidores de serina proteasa. El inhibidor adopta una conformación de horquilla β cuando se une al sitio activo de la β -tripsina bovina. **SFTI-1** inhibió β -tripsina ($K_i < 0,1$ nM), cathepsina G ($K_i \sim 0,15$ nM), elastasa ($K_i \sim 105$ μ M), quimotripsina ($K_i \sim 7,4$ μ M) y trombina ($K_i \sim 136$ mM).

La conformación de horquilla β de los compuestos ciclo(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) se basa en el bucle de horquilla β del péptido de origen natural combinado con un residuo de D-aminoácido en la posición 12 y fomentado por los residuos de aminoácido conservados Thr y Ser en las posiciones 3 y 5, respectivamente.

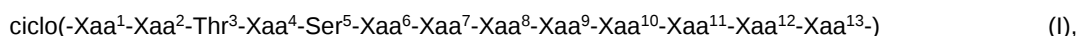
Además, se ha realizado la incorporación de elementos estructurales derivados de β -aminoácidos y γ -aminoácidos, un nuevo enfoque que no ha sido evaluado previamente para el desarrollo de peptidomiméticos de horquilla β de ese tamaño de anillo, que son útiles como inhibidores de enzimas proteasas. De manera sorprendente, se ha descubierto que, a pesar de los grados adicionales de libertad conformacional después de la inserción de uno o dos grupos metileno adicionales según los β -aminoácidos o γ -aminoácidos en el esqueleto de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención, el perfil de actividad/selectividad favorecido mencionado anteriormente podría mantenerse.

Dado que las peptidasas humanas, en general, no reconocen los péptidos que contienen β -aminoácidos o γ -aminoácidos, estos péptidos deberían ser más resistentes a la degradación proteolítica (M. -I. Aguilar, A. W. Purcell, R. Devi, R. Lew, J. Rossjohn, A. I. Smith, P. Perlmutter, Org. Biomol. Chem. 2007, 5, 2884; D. F. Hook, P. Bindschaedler, Y. R. Mahayan, R. Sebesta, P. Kast, D. Seebach, Chem. Biodivers. 2005, 2, 591; P. Zubrzak, H. Williams, G. M. Coast, R. E. Isaac, G. Reyes-Rangel, E. Juaristi, J. Zabrocki, R. J. Nachman, Biopolymers 2007, 88, 76; S. Sagan, Th. Milcent, R. Ponsinet, O. Convert, O. Tasseau, G. Chassaing, S. Lavielle, O. Lequin, Eur. J. Biochem. 2003, 270, 939).

Los péptidos miméticos de horquilla unidos a plantilla se han descrito en la bibliografía (D. Obrecht, M. Altorfer, J. A. Robinson, Adv. Med. Chem. 1999, 4, 1-68; J. A. Robinson, Syn. Lett. 2000, 4, 429-441) y se han descrito peptidomiméticos fijados a plantilla que inhiben serina proteasas y procedimientos para su síntesis en las Patentes WO2003/054000 A1, WO2006/087001 A1 y en A. Descours, K. Moehle, A. Renard, J. A. Robinson, ChemBioChem 2002, 3, 318-323, pero las moléculas dadas a conocer anteriormente no muestran perfiles de actividad/selectividad tan favorables, ni tienen elementos estructurales incorporados derivados de residuos de β -aminoácidos o γ -aminoácidos.

Se ha establecido la capacidad de generar peptidomiméticos de horquilla β utilizando procedimientos de síntesis combinatorios y paralelos (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J. A. Robinson, Helv. Chim. Acta. 2000, 83, 3097-3112). La incorporación adicional de elementos estructurales derivados de β -aminoácidos y γ -aminoácidos en miméticos de horquilla β mediante la aplicación y alteración de estos procedimientos se ha evaluado previamente para el desarrollo de péptidos antagonistas de CXCR4 (Patente WO2010/127704 A1). Sin embargo, estos péptidos ciclados en el esqueleto tienen un tamaño de anillo más grande y están adicionalmente estabilizados por un puente disulfuro. Los procedimientos descritos en el presente documento permiten la síntesis y el cribado de grandes bibliotecas de miméticos de horquilla. Esto facilita considerablemente los estudios de estructura-actividad y, por lo tanto, el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad inhibidora de serina proteasa muy potente y selectiva, en particular, con perfiles de actividad/selectividad tan favorables como los descritos en el presente documento, que tienen propiedades de compuestos adecuadas para nuevos fármacos.

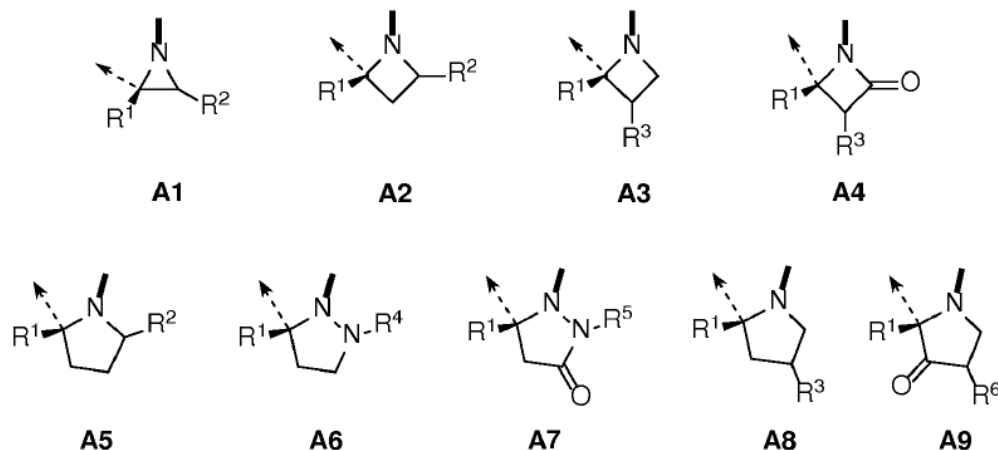
Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente divulgación son compuestos de fórmula general

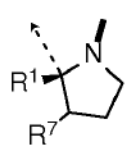


y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos,
en la que

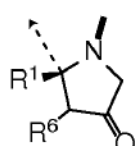
- 5 Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P; o un residuo de aminoácido con longitud de cadena lateral delimitada de tipo Q; o de tipo R;
Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; o un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P;
Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;
Xaa⁶ es Ile; u OctGly;
10 Xaa⁷ es Pro; o una glicina sustituida en el N de tipo I;
Xaa⁸ es -B-CO-; o una glicina sustituida en el N de tipo I;
Xaa⁹ es Gln; Tyr; o un residuo de β-aminoácido de tipo N;
Xaa¹⁰ es Lys; Asn; Gly; un residuo de β-aminoácido de tipo N; o un residuo de γ-aminoácido de tipo M;
Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; His; o un residuo de γ-aminoácido de tipo M;
15 Xaa¹² es Gly; -A-CO-; una glicina sustituida en el N de tipo I; o el isómero D de un residuo de aminoácido de tipo C; o de tipo D; o de tipo E; o de tipo F; y
Xaa¹³ es -B-CO-; una glicina sustituida en el N de tipo I; un residuo de β-aminoácido de tipo N; un residuo de γ-aminoácido de tipo M; -A-CO-; o el isómero D de un residuo de aminoácido de tipo C; o de tipo D; o de tipo E; o de tipo F;
20 con la condición de que
- Xaa¹ es un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P;
y/o
- Xaa² es un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P;
y/o
25 - Xaa⁷ es una glicina sustituida en el N de tipo I;
y/o
- Xaa⁸ es Oic; 2Ind; Pip; Azt; o una glicina sustituida en el N de tipo I;
y/o
- Xaa⁹ es un residuo de β-aminoácido de tipo N;
y/o
30 - Xaa¹⁰ es un residuo de β-aminoácido de tipo N; o un residuo de γ-aminoácido de tipo M;
y/o
- Xaa¹¹ es un residuo de γ-aminoácido de tipo M;
y/o
35 - Xaa¹² es una glicina sustituida en el N de tipo I; o el isómero D de un residuo de aminoácido de tipo C; o de tipo D; o de tipo E; o de tipo F;
y/o
- Xaa¹³ es una glicina sustituida en el N de tipo I; un residuo de β-aminoácido de tipo N; un residuo de γ-aminoácido de tipo M; -A-CO-; o el isómero D de un residuo de aminoácido de tipo C; o de tipo D; o de tipo E; o de tipo F;
40 y con la condición adicional de que
- si Xaa¹¹ es Tyr; o His, entonces
Xaa¹ es Arg; hArg; o un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P;
y/o
Xaa² es un residuo de aminoácido dipeptídico de tipo O; o de tipo P;
45 -B-CO- es un residuo de un L-α-aminoácido, siendo B un residuo de fórmulas -NR²⁰CH(R⁷¹)-; -NR²⁰CH(R¹²)-; -NR²⁰CH(R⁷³)-; -NR²⁰CH(R⁷⁴)-; -NR²⁰CH(R⁸⁴)-; o el enantiómero de uno de los grupos A1 a A37 y A105, tal como se definen a continuación;
-A-CO- es un residuo de un aminoácido, siendo A un grupo de una de las fórmulas

50

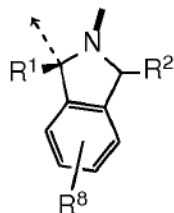




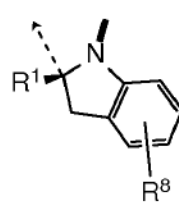
A10



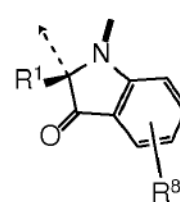
A11



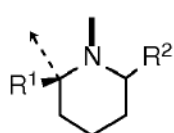
A12



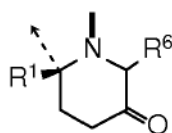
A13



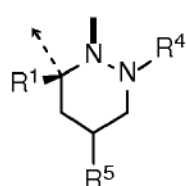
A14



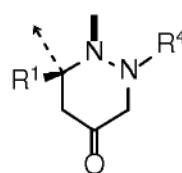
A15



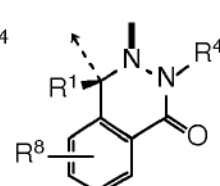
A16



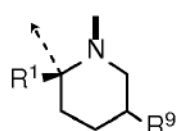
A17



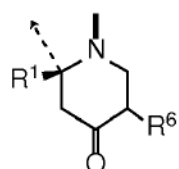
A18



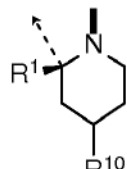
A19



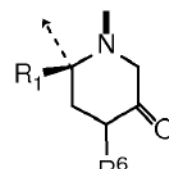
A20



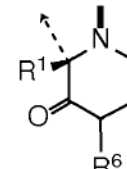
A21



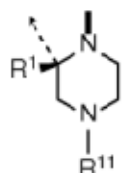
A22



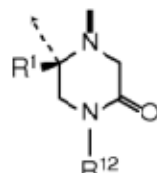
A23



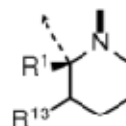
A24



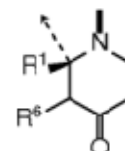
A25



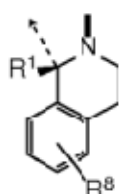
A26



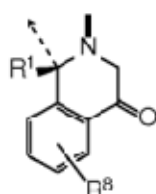
A27



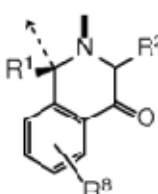
A28



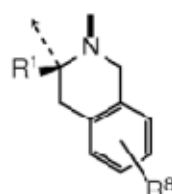
A29



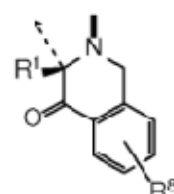
A30



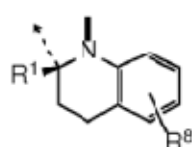
A31



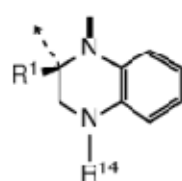
A32



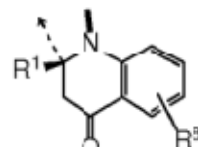
A33



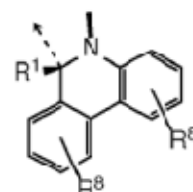
A34



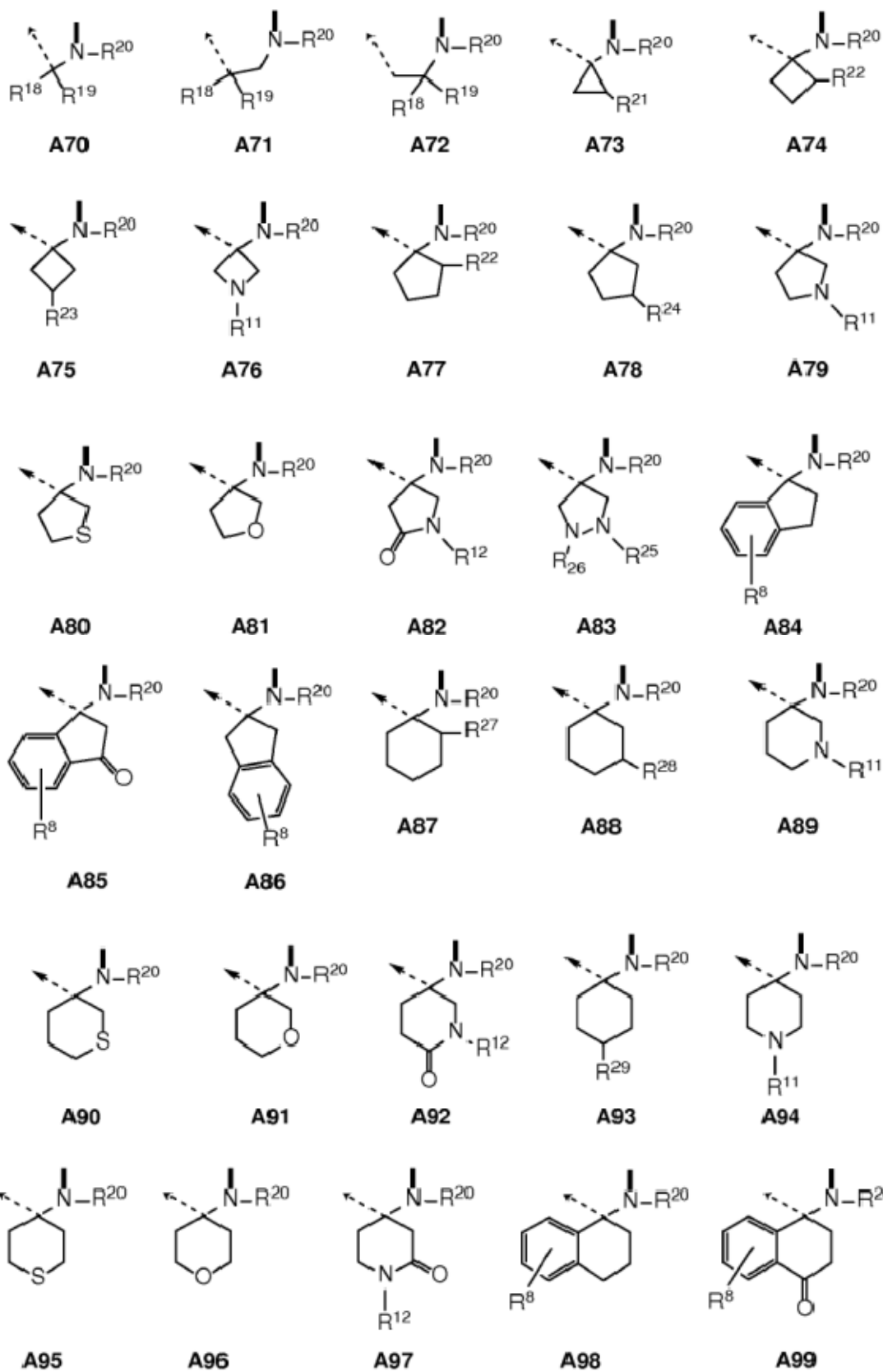
A35

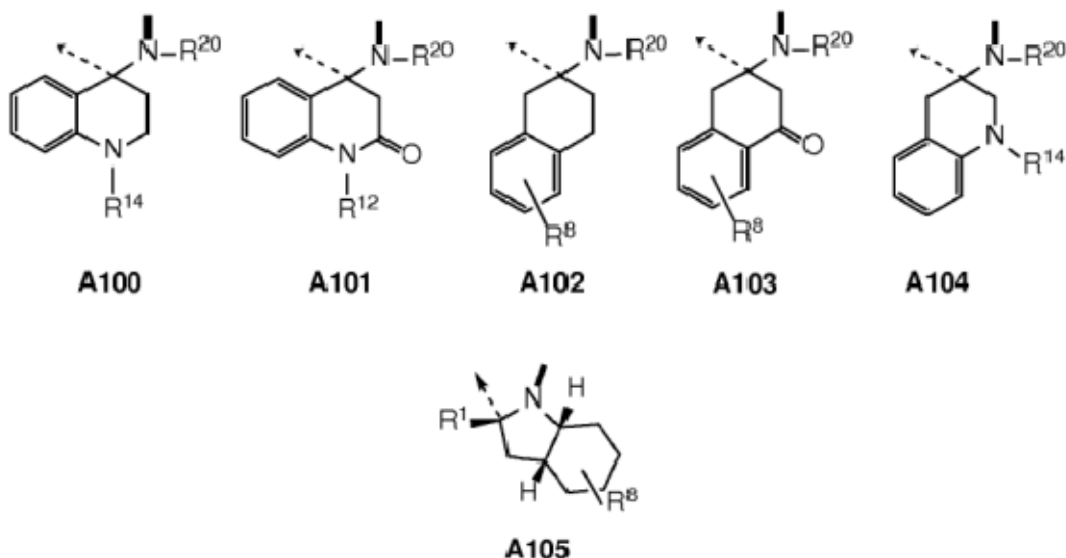


A36



A37





R¹ es H; alquilo inferior; o aril-alquilo inferior;

- 5 R² es H; alquilo; alqueno; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 10 R³ es alquilo; alqueno; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 15 R⁴ es H; alquilo; alqueno; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 20 R⁵ es H; alquilo; alqueno; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 25 R⁶ es H; alquilo; alqueno; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 30 R⁷ es alquilo; alqueno; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_qNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_r(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 35 R⁸ es H; Cl; F; CF₃; NO₂; alquilo inferior; alqueno inferior; arilo; aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sR^{77}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$;
- 40 R⁹ es alquilo; alqueno; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;
- 45 R¹⁰ es alquilo; alqueno; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

$$-(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8;$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{11} \text{ es H; alquilo; alqueno}; \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{OR}^{55}; \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; \\ \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; \text{-(CH}_2\text{)}_m\text{NR}^{20}\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{COR}^{64}; \text{-(CH}_2\text{)}_o\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{COOR}^{57}; \\ \text{-(CH}_2\text{)}_o\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; \text{-(CH}_2\text{)}_o\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{PO(OR}^{60}\text{)}_2; \text{-(CH}_2\text{)}_o\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{o -(CH}_2\text{)}_o\text{(CHR}^{61}\text{)}_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{12} \text{ es H; alquilo; alqueno; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; 0 \\ -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{13} \text{ es alquilo; alquenilo; } -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{51}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{51}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; 0 \\ -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{array}$$
$$\begin{aligned} &R^{14} \text{ es H; alquilo; alqueno; } -(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}; -(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}; -(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}; \\ &-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}; -(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{51}; \\ &-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sSOR^{62}; o -(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8; \end{aligned}$$
$$\begin{aligned} &R^{18} \text{ es alquilo inferior; alqueno inferior; } -(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{55}; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{56}; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}; \\ &-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}; -(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}; \\ &-(CH_2)_p(CHR^{61})_sCOOR^{57}; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2; -(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}; 0 \\ &-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8; \end{aligned}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{19} \text{ es alquilo; alqueno} \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; \quad -(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{O}(\text{OR}^{60})_2; \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \quad 0 \\ -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \quad 0 \end{array}$$

R¹⁸ y R¹⁹ tomados juntos pueden formar: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

R²⁰ es H; alquilo; alquenilo; o aril-alquilo inferior;

$$\begin{array}{l} R^{21} \text{ es H; alquilo; alquenilo; } -(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}; \\ -(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}; -(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}; \\ -(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}; \\ -(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8; \end{array}$$
$$\begin{aligned} &R^{22} \text{ es H; alquilo; alqueno; } -(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}; \\ &-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}; -(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}; \\ &-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2; -(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}; \text{ o} \\ &-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8. \end{aligned}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{23} \text{ es alquilo; alquenilo; } -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_0\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ o} \\ -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{24} \text{ es alquilo; alquenilo; } -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ o} \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{25} \text{ es H; alquilo; alquenilo; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ o} \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8. \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{R}^{26} \text{ es H; alquilo; alquenilo; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ o} \\ -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \text{ o} \end{array}$$

R²⁵ y R²⁶ tomados juntos pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_r-$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_r-$; o $-(CH_2)_rNR^{57}(CH_2)_r-$;

R^{27} es H; alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

5 R^{28} es alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{21}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

10 R^{29} es alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

15 R^{33} es H; alquilo; alquenilo; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{34} es H; alquilo inferior; arilo, o aril-alquilo inferior; o

20 R^{33} y R^{34} tomados juntos pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

R^{50} es H; alquilo inferior; o aril-alquilo inferior;

25 R^{55} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

30 R^{56} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; o $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

R^{57} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior;

35 R^{58} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior;

R^{59} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior; o

R^{58} y R^{59} tomados juntos pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

40 R^{60} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior;

R^{61} es alquilo; alquenilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CH_2)_pOR^{57}$; $-(CH_2)_pNR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_pOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_oCOOR^{57}$; $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$; o $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$;

R^{62} es alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, heteroarilo; o aril-alquilo inferior;

50 R^{63} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-COR^{64}$; $-COOR^{57}$; $-CONR^{58}R^{59}$; $-SO_2R^{62}$; o $-PO(OR^{60})_2$ o R^{34} y R^{63} tomados juntos pueden formar: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

R^{64} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; heteroarilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{65}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{66}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; o $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$;

55 R^{65} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo, aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; $-COR^{57}$; $-COOR^{57}$; o $-CONR^{58}R^{59}$;

60 R^{66} es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; arilo; aril-alquilo inferior; heteroaril-alquilo inferior; o $-CONR^{58}R^{59}$;

R^{67} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

R^{68} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

65 R^{69} es H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

R⁷⁰ es H; Cl; Br; F; NO₂; -NR³⁴COR⁵⁷; -CF₃; CN; -OCF₃; -OCHF₂; -OR⁵⁷; -SR⁶²; alquilo inferior; o alquenilo inferior;

5 R⁷¹ es alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR³³R³⁴;
 -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOCONR³³R⁷⁵; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sNR²⁰CONR³³R⁸²; -(CH₂)_o(CHR⁶¹)_sCOOR⁷⁵; -(CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹;
 -(CH₂)_pPO(OR⁶²)₂; -(CH₂)_pSO₂R⁶²; o -(CH₂)_o-C₆R⁶⁷R⁶⁸R⁶⁹R⁷⁰R⁷⁶;

R⁷² es alquilo; alquenilo; cicloalquilo inferior; cicloalquilo inferior-alquilo inferior; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOR⁸⁵; o
 -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSR⁸⁵;

10 R⁷³ es -(CH₂)_oR⁷⁷; -(CH₂)_rO(CH₂)_oR⁷⁷; -(CH₂)_rS(CH₂)_oR⁷⁷; o -(CH₂)_rNR²⁰(CH₂)_oR⁷⁷;

15 R⁷⁴ es -(CH₂)_pNR⁷⁸R⁷¹; -(CH₂)_pNR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_pC₆H₄NR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄N=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰;
 -(CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rO(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_rO(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 20 -(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rO(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁷⁷R⁸⁰;
 -(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_rS(CH₂)_mNR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_mN=C(NR⁷⁸R⁸⁰)NR⁷⁹R⁸⁰; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄CNR⁷⁸R⁷⁹;
 -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NOR⁵⁰)NR⁷⁸R⁷⁹;
 25 -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄C(=NNR⁷⁸R⁷⁹)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_rS(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰C(=NR⁸⁰)NR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁸⁰COR⁶⁴;
 -(CH₂)_pNR⁸⁰COR⁷⁷; -(CH₂)_pNR⁸CONR⁷⁸R⁷⁹; o -(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹;

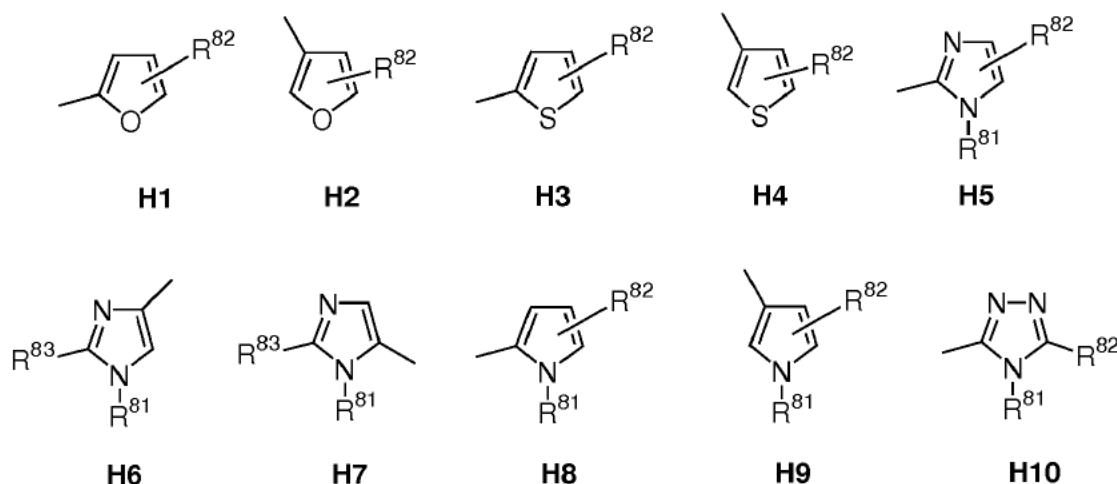
R⁷⁵ es alquilo inferior; alquenilo inferior; cicloalquilo inferior; cicloalquilo inferior-alquilo inferior; o aril-alquilo inferior; o

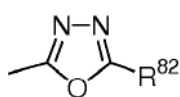
30 R³³ y R⁷⁵ tomados juntos pueden formar: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; o

R⁷⁵ y R⁸² tomados juntos pueden formar: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

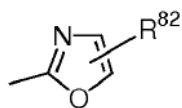
35 R⁷⁶ es H; alquilo inferior; alquenilo inferior; aril-alquilo inferior; -(CH₂)_oOR⁷²; -(CH₂)_oSR⁷²; -(CH₂)_oNR³³R³⁴;
 -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵; -(CH₂)_oNR²⁰CONR³³R⁸¹; -(CH₂)_oCOOR⁷⁵; -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹; -(CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂;
 -(CH₂)_pSO₂R⁶²; o -(CH₂)_oCOR⁶⁴;

R⁷⁷ es -C₆R⁶⁷R⁶⁸R⁶⁹R⁷⁰R⁷⁶, con la condición de que, como mínimo, dos de R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹ y R⁷⁰ sean H; o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas

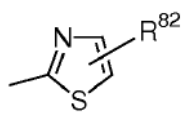




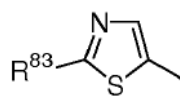
H11



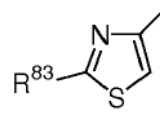
H12



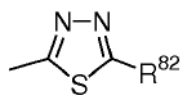
H13



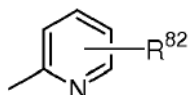
H14



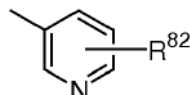
H15



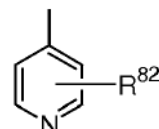
H16



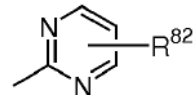
H17



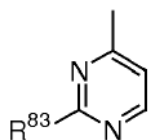
H18



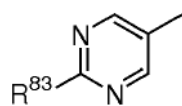
H19



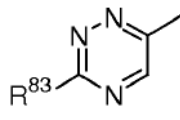
H20



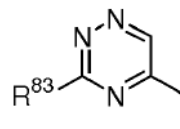
H21



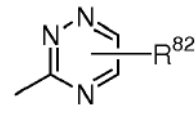
H22



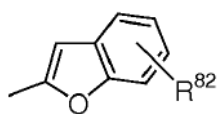
H23



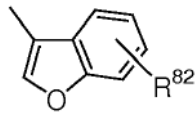
H24



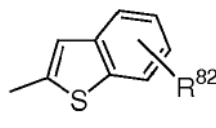
H25



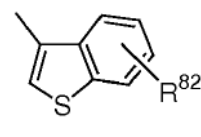
H26



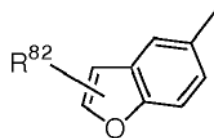
H27



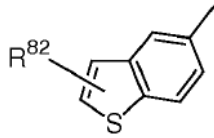
H28



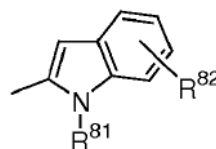
H29



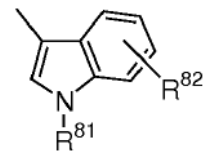
H30



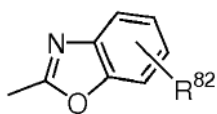
H31



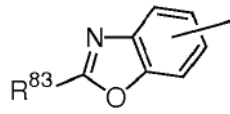
H32



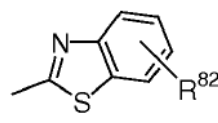
H33



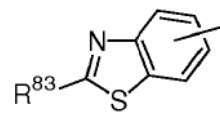
H34



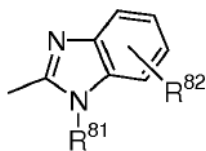
H35



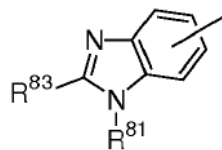
H36



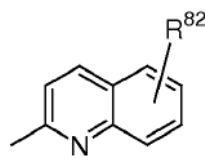
H37



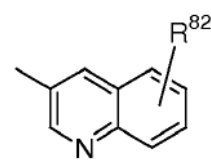
H38



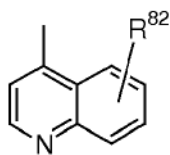
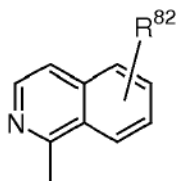
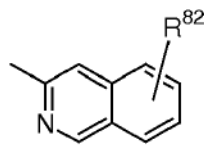
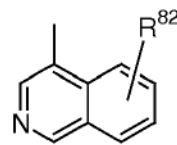
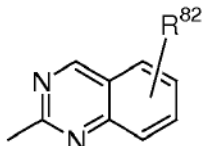
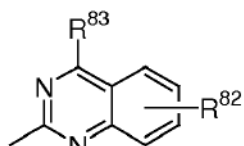
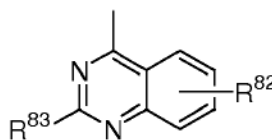
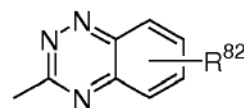
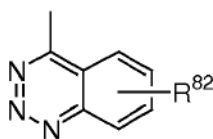
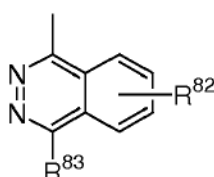
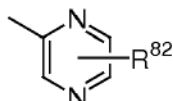
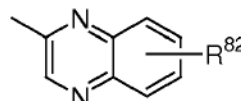
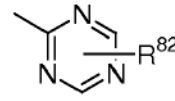
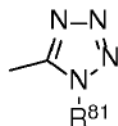
H39



H40



H41

**H42****H43****H44****H45****H46****H47****H48****H49****H50****H51****H52****H53****H54****H55**

R⁷⁸ es H; alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; o

R⁷⁸ y R⁸² tomados juntos pueden formar: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

R⁷⁹ es H; alquilo inferior; arilo; o aril-alquilo inferior; o

R⁷⁸ y R⁷⁹, tomados juntos, pueden ser -(CH₂)₂₋₇-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

R⁸⁰ es H; o alquilo inferior;

R⁸¹ es H; alquilo inferior; o aril-alquilo inferior; o

R⁸³ y R⁸¹ tomados juntos pueden formar: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-;

R⁸² es H; -CF₃; alquilo inferior; arilo; heteroarilo; o aril-alquilo inferior;

R⁸³ es H; alquilo inferior; arilo; o -NR⁷⁸R⁷⁹;

R⁸⁴ es -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOH; -(CR⁸⁶R⁸⁷)_pOR⁸⁰; -(CR⁸⁶R⁸⁷)_pCOOR⁸⁰; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sSH; -(CR⁸⁶R⁸⁷)_pSR⁸⁰;

-(CH₂)_pCONR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pNR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹; -(CH₂)_pC₆H₄CONR⁷⁸R⁷⁹; o -(CH₂)_pC₆H₄NR⁸⁰CONR⁷⁸R⁷⁹;

-(CR⁸⁶R⁸⁷)_pPO(OR⁶⁰)₂; -(CR⁸⁶R⁸⁷)_pSO₂R⁶⁰; -(CR⁸⁶R⁸⁷)_pSOR⁶⁰; -(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOPO(OR⁶⁰)₂; o

-(CH₂)_p(CHR⁶¹)_sOSO₂R⁶⁰;

R⁸⁵ es alquilo inferior; o alqueno inferior;

R⁸⁶ es H; alquilo inferior, en el que el H puede estar sustituido por halógeno; o halógeno;

R⁸⁷ es H; alquilo inferior, en el que el H puede estar sustituido por halógeno; o halógeno;

R⁸⁸ es R⁷⁴ o R⁸⁴;

R⁸⁹ es -(CH₂)_pNR²⁰CO(CHNHR²⁰)R⁷²; -(CH₂)_pNR²⁰CO(CHNHR²⁰)R⁷³; -(CH₂)_pNR²⁰CO(CHNHR²⁰)R⁷⁴; o

-(CH₂)_pNR²⁰CO(CHNHR²⁰)R⁸⁴;

R⁹⁰ es -(CH₂)_pCONR²⁰(CHCOOR⁸⁰)R⁷²; -(CH₂)_pCONR²⁰(CHCOOR⁸⁰)R⁷³; -(CH₂)_pCONR²⁰(CHCOOR⁸⁰)R⁷⁴; o

-(CH₂)_pCONR²⁰(CHCOOR⁸⁰)R⁸⁴;

R⁹¹ es -(CH₂)_pNR²⁰COR⁷⁵;

R⁹² es -(CH₂)_pCONR²⁰R⁷⁵;

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

el residuo de aminoácido de tipo C es un residuo de fórmula -NR²⁰CH(R⁷²)CO-;

el residuo de aminoácido de tipo D es un residuo de fórmula -NR²⁰CH(R⁷³)CO-;

el residuo de aminoácido de tipo E es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{74})CO-$;
 el residuo de aminoácido de tipo F es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{84})CO-$;
 el residuo de glicina sustituido en el N de tipo I es un residuo de fórmula $-NR^{88}CH_2CO-$;
 el residuo de aminoácido de tipo M es un residuo de una de las fórmulas $-NR^{20}CH(R^{73})(CH_2)_2CO-$;
 5 $-NR^{20}CH(R^{74})(CH_2)_2CO-$; o $-NR^{20}CH(R^{84})(CH_2)_2CO-$;
 el residuo de aminoácido de tipo N es un residuo de una de las fórmulas $-NR^{20}CH(R^{72})(CH_2)CO-$;
 $-NR^{20}CH(R^{73})(CH_2)CO-$; $-NR^{20}CH(R^{74})(CH_2)CO-$ o $-NR^{20}CH(R^{84})(CH_2)CO-$;
 el residuo de aminoácido de tipo O es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{89})CO-$;
 el residuo de aminoácido de tipo P es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{90})CO-$;
 10 el residuo de aminoácido de tipo Q es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{91})CO-$; y
 el residuo de aminoácido de tipo R es un residuo de fórmula $-NR^{20}CH(R^{92})CO-$.

Según la presente invención, estos peptidomiméticos de horquilla β se pueden preparar mediante un proceso que comprende

- (a) acoplar un soporte sólido funcionalizado de manera apropiada con un derivado de ese aminoácido protegido en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado corresponde a Xaa^n , en el que n es 13, 8, 7, 6, 5 o 4, estando cualquier grupo funcional, que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, también protegido de manera apropiada;
- (b) eliminar el grupo N-protector del producto así obtenido;
- (c) acoplar el producto así obtenido con un derivado de ese aminoácido protegido en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado corresponde a Xaa^{n-1} , estando cualquier grupo funcional, que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, también protegido de manera apropiada;
- (d) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (c);
- (e) realizar las etapas sustancialmente correspondientes a las etapas (c) y (d) utilizando derivados de aminoácidos protegidos en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado están en las posiciones n-2 a 1, estando cualquier grupo o grupos funcionales, que puedan estar presentes en dichos derivados de aminoácidos protegidos en el N, también protegidos de manera apropiada;
- (f) si n no es 13, realizar adicionalmente etapas sustancialmente correspondientes a las etapas (c) y (d) utilizando derivados de aminoácidos protegidos en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado están en las posiciones 13 a n + 1, estando cualquier grupo o grupos funcionales, que puedan estar presentes en dichos derivados de aminoácidos protegidos en el N, también protegidos de manera apropiada;
- (g) si se desea, antes de eliminar el grupo protector en el N del producto obtenido en las etapas (e) o (f), desproteger de manera selectiva uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir de manera apropiada el grupo o grupos reactivos así liberados mediante la unión de uno o varios restos derivados de ácidos, aminoácidos o aminas y eliminar el grupo protector en el N del producto obtenido;
- (h) desprender el producto así obtenido del soporte sólido;
- (i) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
- (j) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquier elemento de la cadena de residuos de aminoácidos; y
- (k) si se desea, convertir el producto así obtenido en una sal aceptable farmacéuticamente o convertir una sal aceptable, o inaceptable, farmacéuticamente, así obtenida en el compuesto libre correspondiente o en una sal diferente aceptable farmacéuticamente.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “alquilo”, tomado solo o en combinaciones, designa radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen hasta 24, de manera preferente, hasta 12, átomos de carbono. De manera similar, el término “alquenilo” designa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen hasta 24, de manera preferente, hasta 12, átomos de carbono, y que contienen, como mínimo, uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro dobles enlaces olefínicos. El término “inferior” designa radicales que tienen hasta 8 átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, el término “alquilo inferior” designa radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen hasta 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, y similares. De manera similar, el término “cicloalquilo inferior” designa radicales hidrocarbonados cíclicos saturados que tienen hasta 8 átomos de carbono, tales como ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. El término “arilo” designa radicales hidrocarbonados carbocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de seis miembros, tales como fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos con hasta tres sustituyentes, tales como Br, Cl, F, CF_3 , NO_2 , alquilo inferior o alquenilo inferior. El término “heteroarilo” designa radicales heterocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de cinco y/o seis miembros, conteniendo, como mínimo, uno de ellos hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N y estando dicho o dichos anillos opcionalmente sustituidos; los ejemplos representativos de dichos radicales heteroarilo opcionalmente sustituidos se indican anteriormente en el presente documento en relación con la definición de R^{77} .

Las unidades estructurales **A1-A37** y **A105** del elemento estructural **-A-CO-** pertenecen a una clase de aminoácidos en los que el extremo N-terminal es una amina secundaria que forma parte de un anillo. Entre los aminoácidos codificados genéticamente solo la prolina pertenece a esta clase. La configuración de las unidades estructurales **A1** a **A37** y **A105** es (D), y se pueden combinar con una unidad estructural **-B-CO-** de configuración (L). Las

combinaciones preferentes son ^D**A1-CO-LB-CO-** a ^D**A37-CO-LB-CO-** y ^D**A105-CO-LB-CO-**. De este modo, por ejemplo, ^DPro-LPro constituye el prototipo de dicha combinación.

Se entenderá que las unidades estructurales **-A1-CO-** a **-A37-CO-** y **A105-CO-** en las que **A** tiene la *configuración* (*D*), contienen un grupo R¹ en la posición β al extremo N-terminal. Los valores preferentes para R¹ son H y alquilo inferior, siendo los valores más preferentes para R¹, H y metilo. Los expertos en la materia reconocerán que **A1-A37** y **A105** se muestran en la *configuración* (*D*) que, siendo R¹ H y metilo, corresponde a la *configuración* (*R*). Dependiendo de la prioridad de otros valores para R¹, según las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, esta configuración también puede tener que expresarse como (*S*).

Además de R¹, las unidades estructurales **-A1-CO-** a **-A37-CO-** y **-A105-CO-** pueden contener un sustituyente adicional designado como R² a R¹⁷. Este sustituyente adicional puede ser H, y si es distinto de H, es, de manera preferente, un grupo alifático o aromático de tamaño pequeño a mediano. Entre los ejemplos de valores preferentes para R² a R¹⁷ se encuentran:

- R²: H; alquilo inferior; alqueno inferior; (CH₂)_pOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alqueno inferior); (CH₂)_pSR⁵⁶ (donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alqueno inferior); (CH₂)_pNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R³⁴: H; o alquilo inferior; R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; R⁵⁷: H; o alquilo inferior); (CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde: R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCOOR⁵⁷ (donde R⁵⁷: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alqueno inferior; y R⁵⁹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alqueno inferior); o -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

- R³: H; alquilo inferior; alqueno inferior; -(CH₂)_oOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oSR⁵⁶ (donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde: R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCOOR⁵⁷ (donde R⁵⁷: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alqueno inferior; y R⁵⁹: H; alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); (CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alqueno inferior); o -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

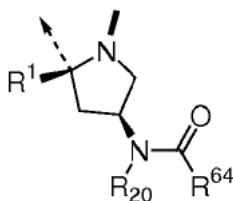
- R⁴: H; alquilo inferior; alqueno inferior; -(CH₂)_mOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_mSR⁵⁶ (donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_mNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_mOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_mNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_mN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde: R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCOOR⁵⁷ (donde R⁵⁷: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alqueno inferior; y R⁵⁹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alqueno inferior); o -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

- R⁵: alquilo inferior; alqueno inferior; -(CH₂)_oOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_pSR⁵⁶ (donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_oNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂- (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; R⁵⁷: donde H; o alquilo inferior); (CH₂)_oNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆-; -(CH₂)₂O(CH₂)₂-; -(CH₂)₂S(CH₂)₂-; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂-; (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); (CH₂)_oN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde: R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo; alqueno; arilo; y aril-alquilo inferior;

heteroaril-alquilo inferior); -(CH₂)_pCOOR⁵⁷ (donde R⁵⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior; o alqueno inferior); -(CH₂)_pCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alquenilo inferior; y R⁵⁹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_pPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_pSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alquenilo inferior); o
5 -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; alquenilo inferior; o alcoxi inferior).
- R⁶: H; alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_oOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oSR⁵⁶
(donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_nNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior;
R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o
10 -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o
alquenilo inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋;
-(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_nNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o
alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos
forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋; donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior);
15 -(CH₂)_oN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCOOR⁵⁷
(donde R⁵⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alquenilo inferior; y
R⁵⁹: H; o alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o
-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alquenilo
inferior); -(CH₂)_oSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alquenilo inferior); o -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃;
alquilo inferior; alquenilo inferior; o alcoxi inferior).
20 - R⁷: alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_qOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_qSR⁵⁶
(donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_nNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior;
R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o
-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_qOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o
alquenilo inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋;
25 -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); (CH₂)_nNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o
alquilo inferior; R³³: H; o alquilo inferior; o alquenilo inferior; R⁸²: H; o alquilo inferior; o R³³ y R⁸² tomados juntos
forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior);
-(CH₂)_nN(R²⁰)COR⁶⁴ (donde R²⁰: H; o alquilo inferior; R⁶⁴: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_rCOOR⁵⁷ (donde
R⁵⁷: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_rCONR⁵⁸R⁵⁹ (donde R⁵⁸: alquilo inferior; o alquenilo inferior; y R⁵⁹: H;
30 o alquilo inferior; o R⁵⁸ y R⁵⁹ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o
-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_rPO(OR⁶⁰)₂ (donde R⁶⁰: alquilo inferior; o alquenilo
inferior); (CH₂)_sSO₂R⁶² (donde R⁶²: alquilo inferior; o alquenilo inferior); o -(CH₂)_qC₆H₄R⁸ (donde R⁸: H; F; Cl; CF₃;
alquilo inferior; alquenilo inferior; o alcoxi inferior).
- R⁸: H; F; Cl; CF₃; alquilo inferior; alquenilo inferior; -(CH₂)_oOR⁵⁵ (donde R⁵⁵: H; alquilo inferior; o alquenilo inferior);
35 (CH₂)_oSR⁵⁶ (donde R⁵⁶: alquilo inferior; o alquenilo inferior); -(CH₂)_oNR³³R³⁴ (donde R³³: H; alquilo inferior; o alquenilo
inferior; R³⁴: H; o alquilo inferior; o R³³ y R³⁴ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋; -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o
-(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_oOCONR³³R⁷⁵ (donde R³³: H; o alquilo inferior; o
alquenilo inferior; R⁷⁵: alquilo inferior; o R³³ y R⁷⁵ tomados juntos forman: -(CH₂)₂₋₆; -(CH₂)₂O(CH₂)₂₋;
40 -(CH₂)₂S(CH₂)₂₋; o -(CH₂)₂NR⁵⁷(CH₂)₂₋ (donde R⁵⁷: H; o alquilo inferior); -(CH₂)_nNR²⁰CONR³³R⁸² (donde R²⁰: H; o

[illegible]

Entre las unidades estructurales **A1** a **A37** y **A105** son preferentes las siguientes: **A2**, siendo R^2 H; **A5**, siendo R^2 H; **A8**; **A13**; **A15**; **A22**; **A25**; **A32**; y **A105**. Las más preferentes son las unidades estructurales de tipo **A8'**:

**A8'**

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

La unidad estructural **A70** pertenece a la clase de los α -aminoácidos α -sustituidos de cadena abierta, las unidades estructurales **A71** y **A72** a los correspondientes análogos de β -aminoácidos y las unidades estructurales **A73-A104** a los análogos cíclicos de **A70**. Se ha demostrado que dichos derivados de aminoácidos limitan los péptidos pequeños en conformaciones bien definidas de giro inverso o en forma de U (C.M. Venkatachalam, Biopolymers 1968, 6, 1425-1434; W. Kabsch, C. Sander, Biopolymers 1983, 22, 2577). Dichas unidades estructurales son adecuadas de manera ideal para la estabilización de conformaciones de horquilla β en bucles peptídicos (D. Obrecht, M. Altorfer, J. A. Robinson, "Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding", Adv. Med. Chem. 1999, volumen 4, 1-68; P. Balam, "Non-standard amino acids in peptide design and protein engineering", Curr. Opin. Struct. Biol. 1992, 2, 845-851; M. Crisma, G. Valle, C. Toniolo, S. Prasad, R.B. Rao, P. Balam, " β -turn conformations in crystal structures of model peptides containing α,α -disubstituted amino acids", Biopolymers 1995, 35, 1-9; V.J. Hruby, F. Al-Obeidi, W. Kazmierski, Biochem. J. 1990, 268, 249-262).

Se ha demostrado que ambos enantiómeros de las unidades estructurales **-A70-CO-** a **A104-CO-** en combinación con una unidad estructural **-B-CO-** que es un α -aminoácido con configuración L pueden estabilizar e inducir de manera eficaz conformaciones de horquilla β . (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, "Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding", Adv. Med. Chem. 1999, volumen 4, 1-68; D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Muller, H. Heimgartner, F. Stierli, Helv. Chim. Acta 1992, 75, 1666-1696; D. Obrecht, U. Bohdal, J. Daly, C. Lehmann, P. Schönholzer, K. Muller, Tetrahedron 1995, 51, 10883-10900; D. Obrecht, C. Lehmann, C. Ruffieux, P. Schönholzer, K. Muller, Helv. Chim. Acta 1995, 78, 1567-1587; D. Obrecht, U. Bohdal, C. Broger, D. Bur, C. Lehmann, R. Ruffieux, P. Schönholzer, C. Spiegler, Helv. Chim. Acta 1995, 78, 563-580; D. Obrecht, H. Karajiannis, C. Lehmann, P. Schönholzer, C. Spiegler, Helv. Chim. Acta 1995, 78, 703-714).

Los valores preferentes para R^{20} en **A70** a **A104** son H; o alquilo inferior; siendo metilo el más preferente. Los valores preferentes para R^{18} , R^{19} y R^{21} - R^{29} en las unidades estructurales **A70** a **A104** son los siguientes:

- R^{18} : alquilo inferior.

- R^{19} : alquilo inferior; alquenido inferior; $-(CH_2)_pOR^{55}$ (donde R^{55} : H; alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)PSR^{56}$ (donde R^{56} : alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pNR^{33}R^{34}$ (donde R^{33} : H; alquilo inferior; o alquenido inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pOCONR^{33}R^{75}$ (donde R^{33} : H; o alquilo inferior; o alquenido inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (donde R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alquenido inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pN(R^{20})COR^{64}$ (donde: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pCOOR^{57}$ (donde R^{57} : alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pCONR^{58}R^{59}$ (donde R^{58} : alquilo inferior; o alquenido inferior y R^{59} : H; o alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pPO(OR^{60})_2$ (donde R^{60} : alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pSO_2R^{62}$ (donde R^{62} : alquilo inferior; o alquenido inferior); o $-(CH_2)_pC_6H_4R^8$ (donde R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; alquilo inferior; alquenido inferior; o alcoxi inferior).

- R^{21} : H; alquilo inferior; alquenido inferior; $-(CH_2)_pOR^{55}$ (donde R^{55} : H; alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pSR^{56}$ (donde R^{56} : alquilo inferior; o alquenido inferior); $-(CH_2)_pNR^{33}R^{34}$ (donde R^{33} : H; alquilo inferior; o alquenido inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pOCONR^{33}R^{75}$ (donde R^{33} : H; o alquilo inferior; o alquenido inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_pNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (donde R^{20} : H; o

$-(CH_2)_mNR^{33}R^{34}$ (donde R^{33} : H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_mOCONR^{33}R^{75}$ (donde R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior);
 5 $-(CH_2)_mNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (donde R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$, donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_mN(R^{20})COR^{64}$ (donde: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (donde R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (donde R^{58} : alquilo inferior; o alqueno inferior y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$;
 10 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (donde R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior), $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (donde R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior), o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (donde R^8 : H; F, Cl, CF_3 , alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).
 - De manera alternativa, R^{25} y R^{26} tomados juntos pueden ser $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior).
 15 - R^{27} : H; alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (donde R^{55} : H; alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (donde R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (donde R^{33} : H; alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 20 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (donde R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 25 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (donde R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior);
 30 $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (donde: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (donde R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (donde R^{58} : alquilo inferior o alqueno inferior y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 35 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (donde R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (donde R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (donde R^8 : H; F, Cl, CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).
 - R^{28} : alquilo inferior; alqueno inferior; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (donde R^{55} : H; alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (donde R^{56} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (donde R^{33} : H; alquilo inferior; o alqueno inferior;
 40 R^{34} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{34} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (donde R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{75} : alquilo inferior; o R^{33} y R^{75} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 45 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (donde R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{33} : H; o alquilo inferior; o alqueno inferior; R^{82} : H; o alquilo inferior; o R^{33} y R^{82} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 50 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (donde: R^{20} : H; o alquilo inferior; R^{64} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (donde R^{57} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (donde R^{58} : alquilo inferior o alqueno inferior; y R^{59} : H; alquilo inferior; o R^{58} y R^{59} tomados juntos forman: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$;
 55 $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; o $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (donde R^{57} : H; o alquilo inferior); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (donde R^{60} : alquilo inferior; o alqueno inferior); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (donde R^{62} : alquilo inferior; o alqueno inferior); o $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (donde R^8 : H; F, Cl, CF_3 ; alquilo inferior; alqueno inferior; o alcoxi inferior).

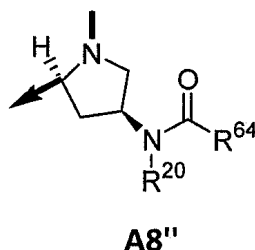
Entre las unidades estructurales **A70** a **A104** son preferentes las siguientes: **A74**, siendo R^{22} H; **A75**; **A76**; **A77**,
 60 siendo R^{22} H; **A78**; y **A79**.

La unidad estructural **-B-CO-** designa un residuo de L-aminoácido. Los valores preferentes para **B** son:
 - $NR^{20}CH(R^{71})$; - $NR^{20}CH(R^{72})$; - $NR^{20}CH(R^{73})$; - $NR^{20}CH(R^{74})$; - $NR^{20}CH(R^{84})$; o enantiómeros de los grupos **A2**,
 65 siendo R^2 H; **A5**, siendo R^2 H; **A8**; **A13**; **A15**; **A22**; **A25**; **A32**; y **A105**. Las unidades estructurales **-B-CO-** más preferentes son

	Ala	L-Alanina
	Arg	L-Arginina
	Asn	L-Asparagina
	Asp	Ácido L-aspártico
5	Gln	L-Glutamina
	Glu	Ácido L-glutámico
	Gly	Glicina
	His	L-Histidina
	Ile	L-Isoleucina
10	Leu	L-Leucina
	Lys	L-Lisina
	Met	L-Metionina
	Phe	L-Fenilalanina
	Pro	L-Prolina
15	Ser	L-Serina
	Thr	L-Treonina
	Trp	L-Triptófano
	Tyr	L-Tirosina
	Val	L-Valina
20	Cit	L-Citrulina
	Orn	L-Ornitina
	tBuA	L-t-Butilalanina
	Sar	Sarcosina
	t-BuG	L-terc-Butilglicina
25	4AmPhe	L-para-Aminofenilalanina
	3AmPhe	L-meta-Aminofenilalanina
	2AmPhe	L-orto-Aminofenilalanina
	Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
	Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
30	Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
	Phg	L-Fenilglicina
	Cha	L-Ciclohexilalanina
	C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
35	C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
	Nle	L-Norleucina
	2-Nal	L-2-Naftilalanina
	1-Nal	L-1-Naftilalanina
	4Cl-Phe	L-4-Clorofenilalanina
40	3Cl-Phe	L-3-Clorofenilalanina
	2Cl-Phe	L-2-Clorofenilalanina
	3,4Cl ₂ -Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
	4F-Phe	L-4-Fluorofenilalanina
	3F-Phe	L-3-Fluorofenilalanina
45	2F-Phe	L-2-Fluorofenilalanina
	Tic	Ácido L-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico
	Thi	L-β-2-Tienilalanina
	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	Mso	Sulfóxido de L-metionina
50	AcLys	L-N-Acetil lisina
	Dpr	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
	A ₂ Bu	Ácido L-2,4-diaminobutírico
	Dbu	Ácido (2S, 3S)-2,3-diaminobutírico
	Abu	Ácido L-α-aminobutírico
55	Aha	Ácido ε-aminohexanoico
	Aib	Ácido α-aminoisobutírico
	Tyr(Bzl)	L-O-Benciltirosina
	Bip	L-Bifenilalanina
	Ser(Bzl)	L-O-Bencilserina
60	Thr(Bzl)	L-O-Benciltreonina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
	hSer	L-Homo-serina
	hSer(Me)	L-Homo-O-metilserina
	hArg	L-Homo-arginina
65	hPhe	L-Homo-fenilalanina
	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina

	Azt	Ácido L-Azetidin-2-carboxílico
	Pip	Ácido L-pipecólico
	OctG	L-Octilglicina
	MePhe	L-N-Metilfenilalanina
5	MeNle	L-N-Metilnorleucina
	MeAla	L-N-Metilalanina
	Melle	L-N-Metilsoleucina
	MeVal	L-N-Metvalina
	MeLeu	L-N-Metil leucina
10	4Hyp1	(4S)-L-Hidroxiprolina
	4Hyp2	(4R)-L-Hidroxiprolina
	4Mp1	(4S)-L-Mercaptoprolina
	4Mp2	(4R)-L-Mercaptoprolina
	Oic	Ácido (3aS, 7aS)-L-1-octahidro-1H-indol-2-carboxílico
15	2Ind	Ácido L-1H-indol-2-carboxílico

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



en los que R^{20} es H; o alquilo inferior; y R^{64} es alquilo; alquienilo; $-(CH_2)_u-X$ (donde X es -O-; -NR²⁰-, o -S-; u = 1-3, y t = 1-6), arilo; aril-alquilo inferior; o heteroaril-alquilo inferior; especialmente aquellos en los que R^{64} es n-hexilo (**A8''-21**), n-heptilo (**A8''-22**); 4-(fenil)bencilo (**A8''-23**), difenilmetilo (**A8''-24**); 3-amino-propilo (**A8''-25**), 5-amino-pentilo (**A8''-26**); metilo (**A8''-27**); etilo (**A8''-28**); isopropilo (**A8''-29**), isobutilo (**A8''-30**); n-propilo (**A8''-31**), ciclohexilo (**A8''-32**); ciclohexil-metilo (**A8''-33**), n-butilo (**A8''-34**); fenilo (**A8''-35**), bencilo (**A8''-36**); (3-indolil)metilo (**A8''-37**); 2-(3-indolil)etilo (**A8''-38**); (4-fenil)-fenilo (**A8''-39**), n-nonilo (**A8''-40**); CH₃-OCH₂CH₂-OCH₂- (**A8''-41**) y CH₃-(OCH₂CH₂)₂-OCH₂- (**A8''-42**).

Además del elemento estructural -B-CO-, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención pueden comprender el elemento estructural -A-CO- y los residuos de aminoácidos pertenecientes a uno de los siguientes grupos:

Grupo C:	-NR ²⁰ CH(R ⁷²)CO-;	"hidrófobo: de tamaño pequeño a mediano"
Grupo D:	NR ²⁰ CH(R ⁷³)CO-;	"hidrófobo: grande aromático o heteroaromático"
Grupo E:	-NR ²⁰ CH(R ⁷⁴)CO-;	"catiónico polar" y "derivado de urea"
Grupo F:	-NR ²⁰ CH(R ⁸⁴)CO-;	"polar no cargado o aniónico"
Grupo I:	-NR ⁸⁸ CH ₂ CO-;	"residuo de glicina sustituido en N"
Grupo M:	-NR ²⁰ CH(R ⁷³)(CH ₂) ₂ CO-; - NR ²⁰ CH(R ⁷⁴)(CH ₂) ₂ CO-; o -NR ²⁰ CH(R ⁸⁴)(CH ₂) ₂ CO-;	" γ^4 -aminoácidos"
-Grupo N:	-NR ²⁰ CH(R ⁷²)(CH ₂)CO-; - NR ²⁰ CH(R ⁷³)(CH ₂)CO-; - NR ²⁰ CH(R ⁷⁴)(CH ₂)CO-; o - NR ²⁰ CH(R ⁸⁴)(CH ₂)CO-;	" β^3 -aminoácidos"
Grupo O:	-NR ²⁰ CH(R ⁸⁹)CO-;	"residuo de aminoácido dipeptídico basado en una cadena lateral catiónica polar del grupo E"
Grupo P:	-NR ²⁰ CH(R ⁹⁰)CO-;	"residuo de aminoácido dipeptídico basado en una cadena lateral aniónica del grupo F"
Grupo Q:	-NR ²⁰ CH(R ⁹¹)CO-	"residuo de aminoácido basado en una cadena lateral catiónica polar del grupo E prolongado por una cadena lateral adicional con longitud delimitada"
Grupo R:	-NR ²⁰ CH(R ⁹²)CO-;	"residuo de aminoácido basado en una cadena lateral aniónica del grupo F prolongado por una cadena lateral adicional con longitud delimitada"

El **grupo C** comprende residuos de aminoácidos con grupos de cadena lateral *hidrófobos alifáticos* de tamaño pequeño a mediano, según la definición general para el sustituyente R⁷². Un residuo hidrófobo se refiere a una

cadena lateral de aminoácido que no está cargada a pH fisiológico y que es repelida por la solución acuosa. Además, estas cadenas laterales, en general, generalmente no contienen grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (pero sin limitarse a los mismos) amidas primarias y secundarias, aminas primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas. Sin embargo, pueden contener grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, tales como éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo, o aminas terciarias. Entre los aminoácidos hidrófobos de tamaño pequeño a mediano codificados genéticamente se incluyen alanina, isoleucina, leucina, metionina y valina.

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

20 Un residuo de aminoácido heteroaromático se refiere a un aminoácido hidrófobo que tiene una cadena lateral que contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema π conjugado que incorpora, como mínimo, un heteroátomo, tal como (pero sin limitarse a los mismos) O, S y N, según la definición general para el sustituyente R⁷⁷. Además, dichos residuos pueden contener grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (pero sin limitarse a los mismos) amidas primarias y secundarias, aminas primarias y secundarias y las correspondientes sales protonadas de las mismas, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas, y grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, tales como (pero sin limitarse a los mismos) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo, o aminas terciarias. Entre los aminoácidos heteroaromáticos codificados genéticamente se incluyen triptófano e histidina.

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

35 El **grupo F** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales con residuos *polares no cargados o aniónicos*, según la definición general para el sustituyente R⁸⁴. Un residuo polar no cargado o aniónico se refiere a una cadena lateral hidrófila que no está cargada y, respectivamente, es aniónica a pH fisiológico (incluidos los ácidos carboxílicos), pero que no es repelida por soluciones acuosas. Dichas cadenas laterales contienen habitualmente grupos donadores de enlaces de hidrógeno, tales como (pero sin limitarse a los mismos) amidas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y ésteres, aminas primarias y secundarias, tioles, alcoholes, fosfonatos, fosfatos, ureas o tioureas. Estos grupos pueden formar redes de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua. Además, también pueden contener grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, tales como (pero sin limitarse a los mismos) éteres, tioéteres, ésteres, amidas terciarias, ácidos carboxílicos y carboxilatos, fosfonatos y fosfatos de alquilo o arilo, o aminas terciarias. Entre los aminoácidos polares no cargados codificados genéticamente se incluyen asparagina, cisteína, glutamina, serina y treonina, pero también ácido aspártico y ácido glutámico.

El **grupo I** comprende glicina que tiene el grupo amino sustituido por cadenas que contienen residuos *polares catiónicos, polares no cargados o aniónicos*, según la definición general para el sustituyente R⁸⁸. Polar catiónico se refiere a una cadena lateral básica que está protonada a pH fisiológico. Un residuo polar no cargado o aniónico se refiere a una cadena lateral hidrófila que no está cargada y, respectivamente, es aniónica a pH fisiológico (incluidos los ácidos carboxílicos), pero que no es repelida por soluciones acuosas.

El **grupo M** comprende residuos de γ^4 -aminoácidos que tienen tanto el grupo amino como la cadena lateral unidos al átomo de carbono γ ; residuos de γ^4 -aminoácidos con grupos de cadena lateral *aromáticos y heteroaromáticos*, según la definición general para el sustituyente R⁷³; residuos de γ^4 -aminoácidos con grupos de cadena lateral *polares catiónicos*, derivados de acilamino y urea, según la definición general para el sustituyente R⁷⁴; y residuos de γ^4 -aminoácidos con grupos *polares no cargados o aniónicos*, según la definición general para el sustituyente R⁸⁴. Un grupo de cadena lateral *aromático* es hidrófobo y contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugado (grupo aromático). Un grupo de cadena lateral *heteroaromático* es hidrófobo y contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema π conjugado que incorpora, como mínimo, un heteroátomo, tal como (pero sin limitarse a los mismos) O, S y N, según la definición general para el sustituyente R⁷⁷. Un grupo de cadena lateral *polar catiónico* se refiere a una cadena lateral básica que está protonada a pH fisiológico. Un grupo de cadena lateral *polar no cargado o aniónico* no está cargado y, respectivamente, es aniónico a pH fisiológico (incluidos los ácidos carboxílicos), pero no es repelido por soluciones acuosas.

El **grupo N** comprende residuos de β^3 -aminoácidos que tienen tanto el grupo amino como la cadena lateral unidos al átomo de carbono β con grupos de cadena lateral, según la definición general para el sustituyente R⁷¹; residuos de β^3 -aminoácidos con grupos de cadena lateral *hidrófobos* de tamaño pequeño a mediano, según la definición general para el sustituyente R⁷²; residuos de β^3 -aminoácidos con grupos de cadena lateral *aromáticos y heteroaromáticos*, según la definición general para el sustituyente R⁷³; residuos de β^3 -aminoácidos con grupos de cadena lateral *polares catiónicos*, derivados de acilamino y urea, según la definición general para el sustituyente R⁷⁴; y residuos de β^3 -aminoácidos con grupos *polares no cargados o aniónicos*, según la definición general para el sustituyente R⁸⁴. Los grupos de cadena lateral *hidrófobos* no están cargados a pH fisiológico y son repelidos por la solución acuosa. Un grupo de cadena lateral *aromático* es hidrófobo y contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema de electrones π conjugado (grupo aromático). Un grupo de cadena lateral *heteroaromático* es hidrófobo y contiene, como mínimo, un anillo que tiene un sistema π conjugado que incorpora, como mínimo, un heteroátomo, tal como (pero sin limitarse a los mismos) O, S y N, según la definición general para el sustituyente R⁷⁷. Un grupo de cadena lateral *polar catiónico* se refiere a una cadena lateral básica que está protonada a pH fisiológico. Un grupo de cadena lateral *polar no cargado o aniónico* no está cargado y, respectivamente, es aniónico a pH fisiológico (incluidos los ácidos carboxílicos), pero no es repelido por soluciones acuosas.

El **grupo O** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales, según la definición general de R⁸⁹. Estas cadenas laterales se basan en *residuos catiónicos polares que tienen grupos amino terminales* que se derivatizan mediante la formación de un enlace amida con el grupo α -carboxílico de otro aminoácido del grupo C, D, E o F para generar finalmente un residuo de aminoácido dipeptídico. La formación de dichas unidades estructurales de aminoácidos dipeptídicos, así como su protección adecuada para que sean adecuadas para SPPS ("Síntesis de péptidos en fase sólida") basada en Fmoc, es bien conocida en la técnica.

El **grupo P** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales, según la definición general de R⁹⁰. Estas cadenas laterales se basan en *residuos aniónicos que tienen grupos carboxílicos terminales* que se derivatizan mediante la formación de un enlace amida con el grupo α -amino de otro aminoácido del grupo C, D, E o F para generar finalmente un residuo de aminoácido dipeptídico. La formación de dichas unidades estructurales de aminoácidos dipeptídicos, así como su protección adecuada para que sean adecuadas para SPPS basada en Fmoc, es bien conocida en la técnica.

El **grupo Q** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales, según la definición general de R⁹¹. Estas cadenas laterales se basan en *residuos catiónicos polares que tienen grupos amino terminales* que se derivatizan mediante la formación de un enlace amida con el grupo carboxílico de un ácido carboxílico orgánico que tiene una longitud delimitada, según R⁷⁵. La formación de dichas unidades estructurales de aminoácidos, así como su protección adecuada para que sean adecuadas para SPPS basada en Fmoc, es bien conocida en la técnica.

El **grupo R** comprende aminoácidos que contienen cadenas laterales, según la definición general de R⁹². Estas cadenas laterales se basan en *residuos aniónicos que tienen grupos carboxílicos terminales* que se derivatizan mediante la formación de un enlace amida con el grupo amino de una amina orgánica que tiene una longitud delimitada, según R⁷⁵. La formación de dichas unidades estructurales de aminoácidos, así como su protección adecuada para que sean adecuadas para SPPS basada en Fmoc, es bien conocida en la técnica.

Los residuos de aminoácidos más preferentes en ciclo(VXaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³), son los derivados de α -aminoácidos, β -aminoácidos y γ -aminoácidos. A continuación, se encuentra una lista de aminoácidos que, o cuyos residuos, son adecuados para los fines de la presente invención, correspondiendo las abreviaturas con la práctica habitual generalmente adoptada:

código de tres letras		código de una letra
Ala	L-Alanina	A
^D Ala	D-Alanina	^D A
Arg	L-Arginina	R
^D Arg	D-Arginina	^D R
Asn	L-Asparagina	N
^D Asn	D-Asparagina	^D N
Asp	Ácido L-aspartico	D
^D Asp	Ácido D-aspartico	^D D
Glu	Ácido L-glutámico	E
^D Glu	Ácido D-glutámico	^D E
Gln	L-Glutamina	Q
^D Gln	D-Glutamina	^D Q
Gly	Glicina	G
His	L-Histidina	H
^D His	D-Histidina	^D H
Ile	L-Isoleucina	I

^D Ile	D-Isoleucina	^D I
Leu	L-Leucina	L
^D Leu	D-Leucina	^D L
Lys	L-Lisina	K
^D Lys	D-Lisina	^D K
Met	L-Metionina	M
^D Met	D-Metionina	^D M
Phe	L-Fenilalanina	F
^D Phe	D-Fenilalanina	^D F
Pro	L-Prolina	P
^D Pro	D-Prolina	^D P
Ser	L-Serina	S
^D Ser	D-Serina	^D S
Thr	L-Treonina	T
^D Thr	D-Treonina	^D T
Trp	L-Triptófano	W
^D Trp	D-Triptófano	^D W
Tyr	L-Tirosina	Y
^D Tyr	D-Tirosina	^D Y
Val	L-Valina	V
^D Val	D-Valina	^D V

	H- β^3 -HAla-OH	Ácido (3S)-3-amino-butírico
	H- β^3 -HVal-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metil-valérico
	H- β^3 -Hlle-OH	Ácido (3R, 4S)-3-amino-4-metil-hexanoico
5	H- β^3 -HLeu-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-metil-hexanoico
	H- β^3 -HMet-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-metiltio-pentanoico
	H- β^3 -HTyr-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-hidroxifenil)-butírico
	H- β^3 -HHis-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(imidazol-4'-il)-butírico
	H- β^3 -HPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-fenil-butírico
10	H- β^3 -HTrp-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(indol-3'-il)-butírico
	H- β^3 -HSer-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-hidroxi-butírico
	H- β^3 -HAsp-OH	Ácido 3-amino-pentanodioico
	H- β^3 -HGlut-OH	Ácido (3S)-3-amino-hexanodioico
	H- β^3 -HLys-OH	Ácido (3S)-3,7-diamino-heptanoico
15	H- β^3 -HArg-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-guanidino-hexanoico
	H- β^3 -HCys-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-mercapto-butírico
	H- β^3 -HAsn-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-carbamoil-butírico
	H- β^3 -HGIN-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-carbamoil-pentanoico
	H- β^3 -HThr-OH	Ácido (3R, 4R)-3-amino-4-hidroxi-pentanoico
20	H- γ^4 -DiHTyr-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-hidroxifenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHHis-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(imidazol-4'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-fenil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHTrp-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(indol-3'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHSer-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-hidroxi-pentanoico
25	H- γ^4 -DiHAsp-OH	Ácido (4R)-4-amino-hexanodioico
	H- γ^4 -DiHGlut-OH	Ácido 4-amino-heptanodioico
	H- γ^4 -DiHLys-OH	Ácido (4S)-4,8-diamino-octanoico
	H- γ^4 -DiHArg-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-guanidino-heptanoico
	H- γ^4 -DiHCys-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-mercapto-pentanoico
30	H- γ^4 -DiHAsn-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-carbamoil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHGIN-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-carbamoil-hexanoico
	H- γ^4 -DiHThr-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-hidroxi-hexanoico

35 Entre otros α -aminoácidos, β -aminoácidos y γ -aminoácidos, o residuos de los mismos, que son adecuados para los fines de la presente invención se incluyen:

	AlilGly	L-Alilglicina
	OctGly	L-Octilglicina
	Ala(CF ₃)	L-Trifluoroalanina
40	Cit	L-Citrulina
	^D Cit	D-Citrulina
	Orn	L-Ornitina
	^D Orn	D-Ornitina
	tBuA	L-t-Butilalanina

	^D tBuA	D-t-Butilalanina
	Sar	Sarcosina
	Pen	L-Penicilamina
	^D Pen	D-Penicilamina
5	tBuG	L-terc-Butilglicina
	^D tBuG	D-terc-Butilglicina
	4AmPhe	L-para-Aminofenilalanina
	^D 4AmPhe	D-para-Aminofenilalanina
	3AmPhe	L-meta-Aminofenilalanina
10	^D 3AmPhe	D-meta-Aminofenilalanina
	2AmPhe	L-orto-Aminofenilalanina
	^D 2AmPhe	D-orto-Aminofenilalanina
	Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
	^D Phe(mC(NH ₂)=NH)	D-meta-Amidinofenilalanina
15	Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
	^D Phe(pC(NH ₂)=NH)	D-para-Amidinofenilalanina
	Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	^D Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	D-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
20	^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	D-para-Guanidinofenilalanina
	2Pal	Ácido (2S)-2-amino-3-(piridin-2'-il)-propiónico
	^D 2Pal	Ácido (2R)-2-amino-3-(piridin-2'-il)-propiónico
	4Pal	Ácido (2S)-2-amino-3-(piridin-4'-il)-propiónico
	^D 4Pal	Ácido (2R)-2-amino-3-(piridin-4'-il)-propiónico
25	Phg	L-Fenilglicina
	^D Phg	D-Fenilglicina
	Cha	L-Ciclohexilalanina
	^D Cha	D-Ciclohexilalanina
	C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
30	^D C ₄ al	D-3-Ciclobutilalanina
	C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
	^D C ₅ al	D-3-Ciclopentilalanina
	Nle	L-Norleucina
	^D Nle	D-Norleucina
35	2-Nal	L-2-Naftilalanina
	^D 2Nal	D-2-Naftilalanina
	1-Nal	L-1-Naftilalanina
	^D 1Nal	D-1-Naftilalanina
	4ClPhe	L-4-Clorofenilalanina
40	^D 4ClPhe	D-4-Clorofenilalanina
	3ClPhe	L-3-Clorofenilalanina
	^D 3ClPhe	D-3-Clorofenilalanina
	2ClPhe	L-2-Clorofenilalanina
	^D 2ClPhe	D-2-Clorofenilalanina
45	3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
	^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-Diclorofenilalanina
	4FPhe	L-4-Fluorofenilalanina
	^D 4FPhe	D-4-Fluorofenilalanina
	3FPhe	L-3-Fluorofenilalanina
50	^D 3FPhe	D-3-Fluorofenilalanina
	2FPhe	L-2-Fluorofenilalanina
	^D 2FPhe	D-2-Fluorofenilalanina
	Thi	L-β-2-Tienilalanina
	^D Thi	D-β-2-Tienilalanina
55	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	^D Tza	D-2-Tiazolilalanina
	Mso	Sulfóxido de L-metionina
	^D Mso	Sulfóxido de D-metionina
	AcLys	N-Acetil lisina
60	^D AcLys	N-Acetil-D-lisina
	Dap	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
	^D Dap	Ácido D-2,3-diaminopropiónico
	Dpr	Ácido 2,3-diaminopropiónico
	^D Dpr	Ácido D-2,3-diaminopropiónico
65	Dab	Ácido L-2,4-diaminobutírico
	^D Dab	Ácido D-2,4-diaminobutírico

	Dbu	Ácido (2S)-2,3-diamino-butírico
	^D Dbu	Ácido (2R)-2,3-diamino-butírico
	Abu	Ácido L- α -aminobutírico
	Aha	Ácido ϵ -aminohexanoico
5	Aib	Ácido α -aminoisobutírico
	Cyp	Ácido 1-amino ciclopentano carboxílico
	Tyr(Bzl)	L-O-Benciltirosina
	^D Tyr(Bzl)	D-O-Benciltirosina
	His(Bzl)	Ácido (3S)-2-amino-3-(1'-bencilimidazol-4'-il)-propiónico
10	^D His(Bzl)	Ácido (3R)-2-amino-3-(1'-bencilimidazol-4'-il)-propiónico
	Bip	L-(4-fenil)fenilalanina
	^D Bip	D-(4-fenil)fenilalanina
	Ser(Bzl)	L-O-Bencilserina
	^D Ser(Bzl)	D-O-Bencilserina
15	Thr(Bzl)	L-O-Benciltreonina
	^D Thr(Bzl)	D-O-Benciltreonina
	alloThr	Ácido (2S, 3S)-2-amino-3-hidroxi-butírico
	^D alloThr	Ácido (2R, 3S)-2-amino-3-hidroxi-butírico
	Leu3OH	Ácido (2S, 3R)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico
20	^D Leu3OH	Ácido (2R, 3R)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico
	hAla	L-Homo-alanina
	^D hAla	D-Homo-alanina
	hArg	L-Homo-arginina
	^D hArg	D-Homo-arginina
25	hCys	L-Homo-cisteína
	^D hCys	D-Homo-cisteína
	hGlu	Ácido L-homo-glutámico
	^D hGlu	Ácido D-homo-glutámico
	hGln	L-Homo-glutamina
30	^D hGln	D-Homo-glutamina
	hHis	L-Homo-histidina
	^D hHis	D-Homo-histidina
	hIle	L-Homo-isoleucina
	^D hIle	D-Homo-isoleucina
35	hLeu	L-Homo-leucina
	^D hLeu	D-Homo-leucina
	hNle	L-Homo-norleucina
	^D hNle	D-Homo-norleucina
	hLys	L-Homo-lisina
40	^D hLys	D-Homo-lisina
	hMet	L-Homo-metionina
	^D hMet	D-Homo-metionina
	hPhe	L-Homo-fenilalanina
45	DiHPhe	L-Dihomo-fenilalanina, ácido (2S)-2-amino-5-fenilpentanoico
	^D hPhe	D-Homo-fenilalanina
	hSer	L-Homo-serina
	^D hSer	D-Homo-serina
	hSer(Me)	L-Homo-O-metilserina
	^D hSer(Me)	D-Homo-O-metilserina
50	hThr	L-Homo-treonina
	^D hThr	D-Homo-treonina
	hTrp	L-Homo-triptófano
	^D hTrp	D-Homo-triptófano
	hTyr	L-Homo-tirosina
55	^D hTyr	D-Homo-tirosina
	hVal	L-Homo-valina
	^D hVal	D-Homo-valina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
	^D hCha	D-Homo-ciclohexilalanina
60	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
	^D Bpa	D-4-Benzoilfenilalanina
	OctG	L-Octilglicina
	^D OctG	D-Octilglicina
	Tic	Ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico
65	^D Tic	Ácido (3R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico
	Tiq	Ácido (1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico

	^D Tiq	Ácido (1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico
	Oic	Ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-octahidro-1H-indol-2-carboxílico
	^D Oic	Ácido (2R, 3aS, 7aS)-1-octahidro-1H-indol-2-carboxílico
	2Ind	Ácido L-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico
5	^D 2Ind	Ácido D-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico
	4AmPyrr1	Ácido (2S, 4S)-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico
	^D 4AmPyrr1	Ácido (2R, 4S)-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico
	4AmPyrr2	Ácido (2S, 4R)-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico
	^D 4AmPyrr2	Ácido (2R, 4R)-4-amino-pirrolidin-2-carboxílico
10	4PhePyrr1	Ácido (2S, 4R)-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	^D 4PhePyrr1	Ácido (2R, 4R)-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	4PhePyrr2	Ácido (2S, 4S)-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	^D 4PhePyrr2	Ácido (2R, 4S)-4-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	5PhePyrr1	Ácido (2S, 5R)-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
15	^D 5PhePyrr1	Ácido (2R, 5R)-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	5PhePyrr2	Ácido (2S, 5S)-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	^D 5PhePyrr2	Ácido (2R, 5S)-5-fenil-pirrolidin-2-carboxílico
	4Hyp1	(4S)-L-Hidroxiprolina
	^D 4Hyp1	(4S)-D-Hidroxiprolina
20	4Hyp2	(4R)-L-Hidroxiprolina
	^D 4Hyp2	(4R)-D-Hidroxiprolina
	4Mp1	(4S)-L-Mercaptoprolina
	^D 4Mp1	(4S)-D-Mercaptoprolina
	4Mp2	(4R)-L-Mercaptoprolina
25	^D 4Mp2	(4R)-D-Mercaptoprolina
	Azt	Ácido L-azetidin-2-carboxílico
	^D Azt	Ácido D-azetidin-2-carboxílico
	Pip	Ácido L-pipecólico
	^D Pip	Ácido D-pipecólico
30	H-β ³ -HCit-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-carbamidil-hexanoico
	H-β ³ -HOrn-OH	Ácido (3S)-3,6-diamino-hexanoico
	H-β ³ -HtBuA-OH	Ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-hexanoico
	H-β ³ -HSar-OH	Ácido N-metil-3-amino-propiónico
	H-β ³ -HPen-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metil-4-mercapto-pentanoico
35	H-β ³ -HtBuG-OH	Ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico
	H-β ³ -H4AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-aminofenil)-butírico
	H-β ³ -H3AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-aminofenil)-butírico
	H-β ³ -H2AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-aminofenil)-butírico
	H-β ³ -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-amidinofenil)-butírico
40	H-β ³ -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-amidinofenil)-butírico
	H-β ³ -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-guanidinofenil)-butírico
	H-β ³ -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-guanidinofenil)-butírico
	H-β ³ -H2Pal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(piridin-2'-il)-butírico
	H-β ³ -H4Pal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(piridin-4'-il)-butírico
45	H-β ³ -HPhg-OH	Ácido (3R)-3-amino-3-fenil-propiónico
	H-β ³ -HCha-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclohexil-butírico
	H-β ³ -HC ₄ al-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclobutil-butírico
	H-β ³ -HC ₅ al-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclopentil-butírico
	H-β ³ -HNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanoico
50	H-β ³ -H2Nal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-naftil)-butírico
	H-β ³ -H1Nal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(1'-naftil)-butírico
	H-β ³ -H4ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-clorofenil)-butírico
	H-β ³ -H3ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-clorofenil)-butírico
	H-β ³ -H2ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-clorofenil)-butírico
55	H-β ³ -H3,4Cl ₂ Phe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3',4'-diclorofenil)-butírico
	H-β ³ -H4FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-fluorofenil)-butírico
	H-β ³ -H3FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-fluorofenil)-butírico
	H-β ³ -H2FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-fluorofenil)-butírico
	H-β ³ -HThi-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-(2'-tienil)-butírico
60	H-β ³ -HTza-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-(2'-tiazolil)-butírico
	H-β ³ -HMso-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metilsulfoxil-butírico
	H-β ³ -HAcLys-OH	Ácido (3S)-7-acetilamino-3-amino-heptanoico
	H-β ³ -HDpr-OH	Ácido (3R)-3,4-diamino-butírico
	H-β ³ -HA ₂ Bu-OH	Ácido (3S)-3,5-diamino-pentanoico
65	H-β ³ -HDbu-OH	Ácido (3R)-3,4-diamino-pentanoico
	H-β ³ -HAib-OH	Ácido amino-dimetil-acético

	H- β^3 -HCyp-OH	Ácido 1-amino-ciclopentano-1-il-acético
	H- β^3 -HY(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-benciloxifenil)-butírico
	H- β^3 -HH(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(1'-bencilimidazol-4'-il)-butírico
	H- β^3 -HBip-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-bifenilil-butírico
5	H- β^3 -HS(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(benciloxi)-butírico
	H- β^3 -HT(Bzl)-OH	Ácido (3R, 4R)-3-amino-4-benciloxi-pentanoico
	H- β^3 -HalloT-OH	Ácido (3R, 4S)-3-amino-4-hidroxi-pentanoico
	H- β^3 -HLeu3OH-OH	Ácido (3R 4R)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-hexanoico
	H- β^3 -HhAla-OH	Ácido (3S)-3-amino-pentanoico
10	H- β^3 -HhArg-OH	Ácido (3S)-3-amino-7-guanidino-heptanoico
	H- β^3 -HhCys-OH	Ácido (3R)-amino-5-mercapto-pentanoico
	H- β^3 -HhGlu-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanodioico
	H- β^3 -HhGln-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-carbamoil-hexanoico
	H- β^3 -HhHis-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(imidazol-4'-il)-pentanoico
15	H- β^3 -HhIle-OH	Ácido (3S, 5S)-3-amino-5-metil-heptanoico
	H- β^3 -HhLeu-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-metil-heptanoico
	H- β^3 -HhNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-octanoico
	H- β^3 -DiAoc-OH	Ácido (3S)-3,8-diamino-octanoico
	H- β^3 -HhMet-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-metiltio-hexanoico
20	H- β^3 -HhPe-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-fenil-pentanoico
	H- β^3 -HhSer-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-hidroxi-pentanoico
	H- β^3 -HhThr-OH	Ácido (3S, 5R)-3-amino-5-hidroxi-hexanoico
	H- β^3 -HhTrp-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(indol-3'-il)-pentanoico
	H- β^3 -HhThr-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(4'-hidroxifenil)-pentanoico
25	H- β^3 -HhCha-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-ciclohexil-pentanoico
	H- β^3 -HBpa-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-benzoilfenil)-butírico
	H- β^3 -HOctG-OH	Ácido (3S)-3-amino-undecanoico
	H- β^3 -HNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanoico
	H- β^3 -HTic-OH	Ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-il-acético
30	H- β^3 -HTiq-OH	Ácido (1S)-1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolina-1-acético
	H- β^3 -HOic-OH	Ácido (2S, 3aS, 7aS)-1-octahidro-1H-indol-2-il-acético
	H- β^3 -H4AmPyr1-OH	Ácido (2S, 4S)-4-amino-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H4AmPyr2-OH	Ácido (2S, 4R)-4-amino-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H4PhePyr1-OH	Ácido (2S, 4R)-4-fenil-pirrolidin-2-acético
35	H- β^3 -H4PhePyr2-OH	Ácido (2S, 4S)-4-fenil-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H5PhePyr1-OH	Ácido (2S, 5R)-5-fenil-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H5PhePyr2-OH	Ácido (2S, 5S)-5-fenil-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H4Hyp1-OH	Ácido (2S, 4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H4Hyp2-OH	Ácido (2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-acético
40	H- β^3 -H4Mp1-OH	Ácido (2R, 4S)-4-mercapto-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H4Mp2-OH	Ácido (2R, 4R)-4-mercapto-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -HPip-OH	Ácido (2S)-piperidin-2-acético
	H- β^3 -HPro-OH	Ácido (2S)-pirrolidin-2-acético
	H- β^3 -H ^D Pro-OH	Ácido (2R)-pirrolidin-2-acético
45	H- γ^4 -DiHCit-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-carbamidil-heptanoico
	H- γ^4 -DiHOrn-OH	Ácido (4S)-4,7-diamino-heptanoico
	H- γ^4 -DiH4AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-aminofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-aminofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-aminofenil)-pentanoico
50	H- γ^4 -DiHPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-amidinofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-amidinofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-guanidino-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-guanidino-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2Pal-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(piridin-4'-il)-pentanoico
55	H- γ^4 -DiH4Pal-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(piridin-4'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhg-OH	Ácido (4R)-4-amino-4-fenil-butírico
	H- γ^4 -DiH2Nal-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(2'-naftil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH1Nal-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(1'-naftil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-clorofenil)-pentanoico
60	H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-clorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-clorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3,4Cl ₂ Phe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3',4'-dicloro-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH4FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-fluorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-fluorofenil)-pentanoico

	H- γ^4 -DiH2FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-fluorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHThi-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-tienil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHTza-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-tiazolil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHMso-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-metilsulfoxil-pentanoico
5	H- γ^4 -DiHAcLys-OH	Ácido (4S)-8-acetilamino-4-amino-octanoico
	H- γ^4 -DiHDpr-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-pentanoico
	H- γ^4 -DiHA ₂ Bu-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-hexanoico
	H- γ^4 -DiHDbu-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-hexanoico
	H- γ^4 -DiHAib-OH	Ácido 3-amino-3,3-dimetil-propiónico
10	H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-benciloxifenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHH(Bzl)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(1'-bencilimidazol-4'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHBip-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-bifenilil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(benciloxi)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-benciloxi-hexanoico
15	H- γ^4 DiHalloT-OH	Ácido (4R, 5S)-4-amino-5-hidroxi-hexanoico
	H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-hidroxi-6-metil-heptanoico
	H- γ^4 -DiHhArg-OH	Ácido (4S)-4-amino-8-guanidino-octanoico
	H- γ^4 -DiHhGlu-OH	Ácido (4S)-4-amino-octanodioico
	H- γ^4 -DiHhGln-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-carbamoil-heptanoico
20	H- γ^4 -DiHhHis-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(imidazol-4'-il)-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhLys-OH	Ácido (4S)-4,9-diamino-nonanoico
	H- γ^4 -DiHhPhe-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-fenil-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhSer-OH	Ácido (4R)-4-amino-6-hidroxi-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhThr-OH	Ácido (4R, 6R)-4-amino-6-hidroxi-heptanoico
25	H- γ^4 -DiHhTrp-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(indol-3'-il)-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhTyr-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(4'-hidroxifenil)-hexanoico
	H- γ^4 -DihBpa-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-benzoilfenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHTic-OH	Ácido (3R)-1',2',3',4'-tetrahidroisoquinolina-3'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiHTiq-OH	Ácido (1'R)-1',2',3',4'-tetrahidroisoquinolina-1'-il-3-propiónico
30	H- γ^4 -DiHOic-OH	Ácido (2'S, 3'aS, 7'aS)-1'-octahidro-1H-indol-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4AmPyrr1-OH	Ácido (2'R, 4'S)-4'-amino-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4AmPyrr2-OH	Ácido (2'R, 4'R)-4'-amino-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4PhePyrr1-OH	Ácido (2'R, 4'R)-4'-fenil-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4PhePyrr2-OH	Ácido (2'R, 4'S)-4'-fenil-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
35	H- γ^4 -DiH5PhePyrr1-OH	Ácido (2'S, 5'R)-5'-fenil-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH5PhePyrr2-OH	Ácido (2'S, 5'S)-5'-fenil-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4Hyp1-OH	Ácido (2'R, 4'S)-4'-hidroxi-pirrolidin-2'-il-2-propiónico
	H- γ^4 -DiH4Hyp2-OH	Ácido (2'R, 4'R)-4'-hidroxi-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH4Mp1-OH	Ácido (2'R, 4'S)-4'-mercapto-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
40	H- γ^4 -DiH4Mp2-OH	Ácido (2'R, 4'R)-4'-mercapto-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiHPip-OH	Ácido (2'S)-piperidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiHPro-OH	Ácido (2'S)-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	H- γ^4 -DiH ^D Pro-OH	Ácido (2'R)-pirrolidin-2'-il-3-propiónico
	(AEt)G	N-(2-Aminoetil)glicina
45	(APr)G	N-(3-Amino-n-propil)glicina
	(ABu)G, Nglu	N-(4-Amino-n-butil)glicina
	(APe)G	N-(5-Amino-n-pentil)glicina
	(GuEt)G	N-(2-Guanidinoetil)glicina
	(GuPr)G	N-(3-Guanidino-n-propil)glicina
50	(GuBu)G	N-(4-Guanidino-n-butil)glicina
	(GuPe)G	N-(5-Guanidino-n-pentil)glicina
	(CboMe)G	N-(Carboximetil)glicina
	(CboEt)G, Nglu	N-(2-Carboxietil)glicina
	(CboPr)G	N-(3-Carboxipropil)glicina
55	(CbaMe)G	N-(Carbamoilmetil)glicina
	(CbaEt)G	N-(2-Carbamoiletil)glicina
	(CbaPr)G	N-(3-Carbamoilpropil)glicina
	(HyEt)G	N-(2-Hidroxietil)glicina
	(HyPr)G	(2R)-N-(2-Hidroxipropil)glicina
60	(Mcet)G	N-(2-Mercaptoetil)glicina
	NMeAla	L-N-Metilalanina
	NMe ^D Ala	D-N-Metilalanina
	NMeVal	L-N-Metilvalina

	NMe ^D Val	D-N-Metilvalina
	NMeIle	L-N-Metilisoleucina
	NMe ^D Ile	D-N-Metilisoleucina
	NMeLeu	L-N-Metil leucina
5	NMe ^D Leu	D-N-Metil leucina
	NMeNle	L-N-metilnorleucina
	NMe ^D Nle	D-N-Metilnorleucina
	NMeMet	L-N-Metilmetionina
	NMe ^D Met	D-N-Metilmetionina
10	NMeTyr	L-N-Metiltirosina
	NMe ^D Tyr	D-N-Metiltirosina
	NMeHis	L-N-Metilhistidina
	NMe ^D His	D-N-Metilhistidina
	NMePhe	L-N-Metilfenilalanina
15	NMe ^D Phe	D-N-Metilfenilalanina
	NMeTrp	L-N-Metilriptófano
	NMe ^D Trp	D-N-Metilriptófano
	NMeSer	L-N-Metilserina
	NMe ^D Ser	D-N-Metilserina
20	NMeAsp	Ácido L-N-metilaspártico
	NMe ^D Asp	Ácido D-N-metilaspártico
	NMeGlu	Ácido L-N-metilglutámico
	NMe ^D Glu	Ácido D-N-metilglutámico
	NMeLys	L-N-Metil lisina
25	NMe ^D Lys	D-N-Metil lisina
	NMeArg	L-N-Metilarginina
	NMe ^D Arg	D-N-Metilarginina
	NMeDab	Ácido L-N-metil-2,4-diamino butírico
	NMe ^D Dab	Ácido D-N-metil-2,4-diamino butírico
30	NMeCys	L-N-Metilcisteína
	NMe ^D Cys	D-N-Metilcisteína
	NMeAsn	L-N-Metilasparagina
	NMe ^D Asn	D-N-Metilasparagina
	NMeGln	L-N-Metilglutamina
35	NMe ^D Gln	D-N-Metilglutamina
	NMeThr	L-N-Metiltreonina
	NMe ^D Thr	D-N-Metiltreonina
	Dap(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-propanoico
40	Dap(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(4-hidroxifenil)-propanamido)-propanoico
	Dap(His)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(1H-imidazol-5-il)-propanamido)-propanoico
	Dap(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(1H-indol-3-il)-propanamido)-propanoico
45	Dab(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-butanoico
	Dab(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(4-hidroxifenil)-propanamido)-butanoico
	Dab(His)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(1H-imidazol-5-il)-propanamido)-butanoico
50	Dab(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(1H-indol-3-il)-propanamido)-butanoico
	Orn(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-5-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-pentanoico
	Lys(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-6-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-hexanoico
55	Asp(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-4-oxobutanoico
	Asp(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino)-4-oxobutanoico
	Asp(His)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-4-oxobutanoico
60	Asp(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutanoico
	Glu(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-5-oxopentanoico
	Glu(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino)-5-oxopentanoico
65	Glu(His)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-5-oxopentanoico

	Glu(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentanoico
	Dap(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-pentanamido-propanoico
	Dap(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-hexanamido-propanoico
5	Dap(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-heptanamido-propanoico
	Dap(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-octanamido-propanoico
	Dab(propanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-propanamido-butanoico
	Dab(butanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-butanamido-butanoico
	Dab(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-pentanamido-butanoico
10	Dab(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-hexanamido-butanoico
	Dab(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-heptanamido-butanoico
	Dab(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-octanamido-butanoico
	Orn(propanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-propanamido-pentanoico
	Orn(butanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-butanamido-pentanoico
15	Orn(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-pentanamido-pentanoico
	Orn(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-hexanamido-pentanoico
	Orn(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-heptanamido-pentanoico
	Orn(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-octanamido-pentanoico
	Glu(fenetilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-fenetilamino-5-oxopentanoico
20	Glu(fenpropilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilpropil)amino-5-oxopentanoico
	Glu(fenbutilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilbutil)amino-5-oxopentanoico
	Glu(fenpentilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilpentil)amino-5-oxopentanoico
	Asp(fenetilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-fenetilamino-4-oxobutanoico
	Asp(fenpropilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilpropil)amino-4-oxobutanoico
25	Asp(fenbutilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilbutil)amino-4-oxobutanoico
	Asp(fenpentilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilpentil)amino-4-oxobutanoico

Los residuos particularmente preferentes para el **grupo C** son:

30	AlilGly	L-Alilglicina
	Ala(CF ₃)	L-trifluoroalanina
	Abu	Ácido L- α -aminobutírico
	Ala	L-Alanina
	^D Ala	D-Alanina
35	Ile	L-Isoleucina
	^D Ile	D-Isoleucina
	Leu	L-Leucina
	^D Leu	D-Leucina
	Met	L-Metionina
40	^D Met	D-Metionina
	Val	L-Valina
	^D Val	D-Valina
	tBuA	L-t-Butilalanina
	^D tBuA	D-t-Butilalanina
45	tBuG	L-terc-Butilglicina
	^D tBuG	D-terc-Butilglicina
	Cha	L-Ciclohexilalanina
	^D Cha	D-Ciclohexilalanina
	C ₄ al	L-3-Ciclobutilalanina
50	^D C ₄ al	D-3-Ciclobutilalanina
	C ₅ al	L-3-Ciclopentilalanina
	^D C ₅ al	D-3-ciclopentilalanina
	Nle	L-Norleucina
	^D Nle	D-Norleucina
55	hAla	L-Homo-alanina
	^D hAla	D-Homo-alanina
	hIle	L-Homo-isoleucina
	^D hIle	D-Homo-isoleucina
	hLeu	L-Homo-leucina
60	^D hLeu	D-Homo-leucina
	hNle	L-Homo-norleucina
	^D hNle	D-Homo-norleucina
	hMet	L-Homo-metionina
	^D hMet	D-Homo-metionina
65	hSer(Me)	L-Homo-O-metilserina
	^D hSer(Me)	D-Homo-O-metilserina

	hVal	L-Homo-valina
	^D hVal	D-Homo-valina
	hCha	L-Homo-ciclohexilalanina
	^D hCha	D-Homo-ciclohexilalanina
5	OctGly	L-Octilglicina
	^D OctGly	D-Octilglicina
	NMeAla	L-N-Metilalanina
	NMe ^D Ala	D-N-Metilalanina
	NMeVal	L-N-Metilvalina
10	NMe ^D Val	D-N-Metilvalina
	NMeIle	L-N-Metilisoleucina
	NMe ^D Ile	D-N-Metilisoleucina
	NMeLeu	L-N-Metil leucina
	NMe ^D Leu	D-N-Metil leucina
15	NMeNle	L-N-Metilnorleucina
	NMe ^D Nle	D-N-Metilnorleucina
	NMeMet	L-N-Metilmetionina
	NMe ^D Met	D-N-Metilmetionina
20	Los residuos particularmente preferentes para el grupo D son:	
	His	L-Histidina
	^D His	D-Histidina
	Phe	L-Fenilalanina
25	^D Phe	D-Fenilalanina
	Trp	L-Triptófano
	^D Trp	D-Triptófano
	Tyr	L-Tirosina
	^D Tyr	D-Tirosina
30	2Pal	Ácido (2S)-2-amino-3-(piridin-2'-il)-propiónico
	^D 2Pal	Ácido (2R)-2-amino-3-(piridin-2'-il)-propiónico
	4Pal	Ácido (2S)-2-amino-3-(piridin-4'-il)-propiónico
	^D 4Pal	Ácido (2R)-2-amino-3-(piridin-4'-il)-propiónico
	Phg	L-Fenilglicina
35	^D Phg	D-Fenilglicina
	2Nal	L-2-Naftilalanina
	^D 2Nal	D-2-Naftilalanina
	1-Nal	L-1-Naftilalanina
	^D 1Nal	D-1-Naftilalanina
40	4ClPhe	L-4-Clorofenilalanina
	^D 4ClPhe	D-4-Clorofenilalanina
	3ClPhe	L-3-Clorofenilalanina
	^D 3ClPhe	D-3-Clorofenilalanina
	2ClPhe	L-2-Clorofenilalanina
45	^D 2ClPhe	D-2-Clorofenilalanina
	3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-Diclorofenilalanina
	^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-Diclorofenilalanina
	4FPhe	L-4-Fluorofenilalanina
	^D 4FPhe	D-4-Fluorofenilalanina
50	3FPhe	L-3-Fluorofenilalanina
	^D 3FPhe	D-3-Fluorofenilalanina
	2FPhe	L-2-Fluorofenilalanina
	^D 2FPhe	D-2-Fluorofenilalanina
	Thi	L-β-2-Tienilalanina
55	^D Thi	D-β-2-Tienilalanina
	Tza	L-2-Tiazolilalanina
	^D Tza	D-2-Tiazolilalanina
	Tyr(Bzl)	L-O-Benciltirosina
	^D Tyr(Bzl)	D-O-Benciltirosina
60	His(Bzl)	Ácido (3S)-2-amino-3-(1'-bencilimidazol-4'-il)-propiónico
	^D His(Bzl)	Ácido (3R)-2-amino-3-(1'-bencilimidazol-4'-il)-propiónico
	Bip	L-(4-fenil)fenilalanina
	^D Bip	D-(4-fenil)fenilalanina
	Ser(Bzl)	L-O-Bencilserina
65	^D Ser(Bzl)	D-O-Bencilserina
	Thr(Bzl)	L-O-Benciltreonina

	^D Thr(Bzl)	D-O-Benciltreonina
	hPhe	L-Homo-fenilalanina
	^D Phe	D-Homo-fenilalanina
	DiHPhe	L-Dihomo-fenilalanina, ácido (2S)-2-amino-5-fenilpentanoico
5	hTrp	L-Homo-triptófano
	^D hTrp	D-Homo-triptófano
	hTyr	L-Homo-tirosina
	^D hTyr	D-Homo-tirosina
	hHis	L-Homo-histidina
10	^D hHis	D-Homo-histidina
	Bpa	L-4-Benzoilfenilalanina
	^D Bpa	D-4-Benzoilfenilalanina
	NMePhe	L-N-Metilfenilalanina
	NMe ^D Phe	D-N-Metilfenilalanina
15	NMeTyr	L-N-Metiltirosina
	NMe ^D Tyr	D-N-Metiltirosina
	NMeHis	L-N-Metilhistidina
	NMe ^D His	D-N-Metilhistidina
	NMeTrp	L-N-Metilriptófano
20	NMe ^D Trp	D-N-Metilriptófano

Los residuos particularmente preferentes para el grupo E son

	Arg	L-Arginina
25	^D Arg	D-Arginina
	Lys	L-Lisina
	^D Lys	D-Lisina
	Orn	L-Ornitina
	^D Orn	D-Ornitina
30	Dap	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
	^D Dap	Ácido D-2,3-diaminopropiónico
	Dpr	Ácido L-2,3-diaminopropiónico
	^D Dpr	Ácido D-2,3-diaminopropiónico
	Dab	Ácido L-2,4-diaminobutírico
35	^D Dab	Ácido D-2,4-diaminobutírico
	Dbu	Ácido (2S, 3S)-2,3-diaminobutírico
	^D Dbu	Ácido (2R, 3S)-2,3-diaminobutírico
	Cit	L-Citrulina
	^D Cit	D-Citrulina
40	4AmPhe	L-para-Aminofenilalanina
	^D 4AmPhe	D-para-Aminofenilalanina
	3AmPhe	L-meta-Aminofenilalanina
	^D 3AmPhe	D-meta-Aminofenilalanina
	2AmPhe	L-orto-Aminofenilalanina
45	^D 2AmPhe	D-orto-Aminofenilalanina
	Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-meta-Amidinofenilalanina
	^D Phe(mC(NH ₂)=NH)	D-meta-Amidinofenilalanina
	Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-para-Amidinofenilalanina
	^D Phe(pC(NH ₂)=NH)	D-para-Amidinofenilalanina
50	Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-meta-Guanidinofenilalanina
	^D Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	D-meta-Guanidinofenilalanina
	Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-para-Guanidinofenilalanina
	^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	D-para-Guanidinofenilalanina
	hArg	L-Homo-arginina
55	^D hArg	D-Homo-arginina
	hLys	L-Homo-lisina
	^D hLys	D-Homo-lisina
	AcLys	L-N-Acetil lisina
	^D AcLys	D-N-Acetil lisina
60	NMeLys	L-N-Metil lisina
	NMe ^D Lys	D-N-Metil lisina
	NMeArg	L-N-Metilarginina
	NMe ^D Arg	D-N-Metilarginina
	NMeDab	Ácido L-N-metil-2,4-diamino butírico
65	NMe ^D Dab	Ácido D-N-metil-2,4-diamino butírico

Los residuos particularmente preferentes para el **grupo F** son

	Asn	L-Asparagina
	^D Asn	D-Asparagina
5	Asp	Ácido L-aspártico
	^D Asp	Ácido D-aspártico
	Cys	L-Cisteína
	^D Cys	D-Cisteína
	Gln	L-Glutamina
10	^D Gln	D-Glutamina
	Glu	Ácido L-glutámico
	^D Glu	Ácido D-glutámico
	Ser	L-Serina
	^D Ser	D-Serina
15	Thr	L-Treonina
	^D Thr	D-Treonina
	Pen	L-Penicilamina
	^D Pen	D-Penicilamina
	alloThr	Ácido (2S, 3S)-2-amino-3-hidroxi-butírico
20	^D alloThr	Ácido (2R, 3S)-2-amino-3-hidroxi-butírico
	Leu3OH	Ácido (2S, 3R)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico
	^D Leu3OH	Ácido (2R, 3R)-2-amino-3-hidroxi-4-metil-pentanoico
	hCys	L-Homo-cisteína
	^D hCys	D-Homo-cisteína
25	hSer	L-Homo-serina
	^D hSer	D-Homo-serina
	hGlu	Ácido L-homo-glutámico
	^D hGlu	Ácido D-homo-glutámico
	hGln	L-Homo-glutamina
30	^D hGln	D-Homo-glutamina
	hThr	L-Homo-treonina
	^D hThr	D-Homo-treonina
	NMeSer	L-N-Metilserina
	NMe ^D Ser	D-N-Metilserina
35	NMeAsp	Ácido L-N-metilaspártico
	NMe ^D Asp	Ácido D-N-metilaspártico
	NMeGlu	Ácido L-N-metilglutámico
	NMe ^D Glu	Ácido D-N-metilglutámico
	NMeCys	L-N-Metilcisteína
40	NMe ^D Cys	D-N-Metilcisteína
	NMeAsn	L-N-Metilasparagina
	NMe ^D Asn	D-N-Metilasparagina
	NMeGln	L-N-Metilglutamina
	NMe ^D Gln	D-N-Metilglutamina
45	NMeThr	L-N-Metiltreonina
	NMe ^D Thr	D-N-Metiltreonina

Los residuos particularmente preferentes para el **grupo I** son

50	(AEt)G	N-(2-Aminoetil)glicina
	(APr)G	N-(3-Amino-n-propil)glicina
	(ABu)G, Nlys	N-(4-Amino-n-butil)glicina
	(APe)G	N-(5-Amino-n-pentil)glicina
	(GuEt)G	N-(2-Guanidinoetil)glicina
55	(GuPr)G	N-(3-Guanidino-n-propil)glicina
	(GuBu)G	N-(4-Guanidino-n-butil)glicina
	(GuPe)G	N-(5-Guanidino-n-pentil)glicina
	(CboMe)G	N-(Carboximetil)glicina
	(CboEt)G, Nglu	N-(2-Carboxietil)glicina
60	(CboPr)G	N-(3-Carboxipropil)glicina
	(CbaMe)G	N-(Carbamoilmetil)glicina
	(CbaEt)G	N-(2-Carbamoiletil)glicina
	(CbaPr)G	N-(3-Carbamoilpropil)glicina
	(HyEt)G	N-(2-Hidroxietil)glicina
65	(HyPr)G	(2R)-N-(2-Hidroxipropil)glicina

Los residuos particularmente preferentes para el **grupo M** son

	H- γ^4 -DihTyr-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-hidroxifenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DihHis-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(imidazol-4'-il)-pentanoico
5	H- γ^4 -DihPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-fenil-pentanoico
	H- γ^4 -DiTrp-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(indol-3'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DihSer-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-hidroxi-pentanoico
	H- γ^4 -DihAsp-OH	Ácido (4R)-4-amino-hexanodioico
	H- γ^4 -DihGlu-OH	Ácido 4-amino-heptanodioico
10	H- γ^4 -DihLys-OH	Ácido (4S)-4,8-diamino-octanoico
	H- γ^4 -DiHArg-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-guanidino-heptanoico
	H- γ^4 -DiHAsn-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-carbamoil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHGln-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-carbamoil-hexanoico
	H- γ^4 -DiHThr-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-hidroxi-hexanoico
15	H- γ^4 -DiHCit-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-carbamidil-heptanoico
	H- γ^4 -DiHOrn-OH	Ácido (4S)-4,7-diamino-heptanoico
	H- γ^4 -DiH4AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-aminofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-aminofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2AmPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-aminofenil)-pentanoico
20	H- γ^4 -DiHPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-amidinofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-amidinofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-guanidino-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-guanidino-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2Pal-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(piridin-2'-il)-pentanoico
25	H- γ^4 -DiH4Pal-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(piridin-4'-il)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHPhg-OH	Ácido (4R)-4-amino-4-fenil-butírico
	H- γ^4 -DiH2Nal-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(2'-naftil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH1Nal-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(1'-naftil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-clorofenil)-pentanoico
30	H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-clorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-clorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3,4Cl ₂ Phe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3',4'-dicloro-fenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH4FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-fluorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiH3FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(3'-fluorofenil)-pentanoico
35	H- γ^4 -DiH2FPhe-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-fluorofenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHThi-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-tienil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHTza-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(2'-tiazolil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHMso-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-metilsulfoxil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHAcLys-OH	Ácido (4S)-8-acetilamino-4-amino-octanoico
40	H- γ^4 -DiHDpr-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-pentanoico
	H- γ^4 -DiHA ₂ Bu-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-hexanoico
	H- γ^4 -DiHDbu-OH	Ácido (4R)-4,5-diamino-hexanoico
	H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-benciloxifenil)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHH(Bzl)-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(1'-bencilimidazol-4'-il)-pentanoico
45	H- γ^4 -DiHBip-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-bifenilil-pentanoico
	H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH	Ácido (4S)-4-amino-5-(benciloxi)-pentanoico
	H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-benciloxi-hexanoico
	H- γ^4 -DiHalloT-OH	Ácido (4R, 5S)-4-amino-5-hidroxi-hexanoico
	H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH	Ácido (4R, 5R)-4-amino-5-hidroxi-6-metil-heptanoico
50	H- γ^4 -DiHhArg-OH	Ácido (4S)-4-amino-8-guanidino-octanoico
	H- γ^4 -DiHhGlu-OH	Ácido (4S)-4-amino-octanodioico
	H- γ^4 -DiHhGln-OH	Ácido (4S)-4-amino-7-carbamoil-heptanoico
	H- γ^4 -DiHhHis-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(imidazol-4'-il)-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhLys-OH	Ácido (4S)-4,9-diamino-nonanoico
55	H- γ^4 -DiHhPhe-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-fenil-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhSer-OH	Ácido (4R)-4-amino-6-hidroxi-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhThr-OH	Ácido (4R, 6R)-4-amino-6-hidroxi-heptanoico
	H- γ^4 -DiHhTrp-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(indol-3'-il)-hexanoico
	H- γ^4 -DiHhTyr-OH	Ácido (4S)-4-amino-6-(4'-hidroxifenil)-hexanoico
60	H- γ^4 -DiHbpa-OH	Ácido (4R)-4-amino-5-(4'-benzoilfenil)-pentanoico

Los residuos particularmente preferentes para el **grupo N** son:

	H- β^3 -HAla-OH	Ácido (3S)-3-amino-butírico
	H- β^3 -HVal-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metil-valérico
	H- β^3 -Hlle-OH	Ácido (3R, 4S)-3-amino-4-metil-hexanoico
5	H- β^3 -HLeu-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-metil-hexanoico
	H- β^3 -HMet-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-metiltio-pentanoico
	H- β^3 -HTyr-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-hidroxifenil)-butírico
	H- β^3 -HHis-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(imidazol-4'-il)-butírico
	H- β^3 -HPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-fenil-butírico
10	H- β^3 -HTrp-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(indol-3'-il)-butírico
	H- β^3 -HSer-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-hidroxi-butírico
	H- β^3 -HAsp-OH	Ácido 3-amino-pentanodioico
	H- β^3 -HGlu-OH	Ácido (3S)-3-amino-hexanodioico
	H- β^3 -HLys-OH	Ácido (3S)-3,7-diamino-heptanoico
15	H- β^3 -HArg-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-guanidino-hexanoico
	H- β^3 -HAsn-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-carbamoil-butírico
	H- β^3 -HGln-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-carbamoil-pentanoico
	H- β^3 -HThr-OH	Ácido (3R, 4R)-3-amino-4-hidroxi-pentanoico
	H- β^3 -HCit-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-carbamidil-hexanoico
20	H- β^3 -HOrn-OH	Ácido (3S)-3,6-diamino-hexanoico
	H- β^3 -HtBuA-OH	Ácido (3S)-3-amino-5,5-dimetil-hexanoico
	H- β^3 -HSar-OH	Ácido N-metil-3-amino-propiónico
	H- β^3 -HPen-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metil-4-mercapto-pentanoico
	H- β^3 -HtBuG-OH	Ácido (3R)-3-amino-4,4-dimetil-pentanoico
25	H- β^3 -H4AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-aminofenil)-butírico
	H- β^3 -H3AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-aminofenil)-butírico
	H- β^3 -H2AmPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-aminofenil)-butírico
	H- β^3 -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-amidinofenil)-butírico
	H- β^3 -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-amidinofenil)-butírico
30	H- β^3 -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-guanidinofenil)-butírico
	H- β^3 -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-guanidino-fenil)-butírico
	H- β^3 -H2Pal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(piridin-2'-il)-butírico
	H- β^3 -H4Pal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(piridin-4'-il)-butírico
	H- β^3 -HPhg-OH	Ácido (3R)-3-amino-3-fenil-propiónico
35	H- β^3 -HCha-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclohexil-butírico
	H- β^3 -HCaal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclobutil-butírico
	H- β^3 -HCsal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-ciclopentil-butírico
	H- β^3 -HNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanoico
	H- β^3 -H2Nal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-naftil)-butírico
40	H- β^3 -H1Nal-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(1'-naftil)-butírico
	H- β^3 -H4ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-clorofenil)-butírico
	H- β^3 -H3ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-clorofenil)-butírico
	H- β^3 -H2ClPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-clorofenil)-butírico
	H- β^3 -H3,4Cl ₂ Phe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3',4'-diclorofenil)-butírico
45	H- β^3 -H4FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-fluorofenil)-butírico
	H- β^3 -H3FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(3'-fluorofenil)-butírico
	H- β^3 -H2FPhe-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(2'-fluorofenil)-butírico
	H- β^3 -HThi-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-(2'-tienil)-butírico
	H- β^3 -HTza-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-(2'-tiazolil)-butírico
50	H- β^3 -HMso-OH	Ácido (3R)-3-amino-4-metilsulfoxil-butírico
	H- β^3 -HAcLys-OH	Ácido (3S)-7-acetilamino-3-amino-heptanoico
	H- β^3 -HDpr-OH	Ácido (3R)-3,4-diamino-butírico
	H- β^3 -HA ₂ Bu-OH	Ácido (3S)-3,5-diamino-pentanoico
	H- β^3 -HDbu-OH	Ácido (3R)-3,4-diamino-pentanoico
55	H- β^3 -HY(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-benciloxifenil)-butírico
	H- β^3 -HH(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(1'-bencilimidazol-4'-il)-butírico
	H- β^3 -HBip-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-bifenilil-butírico
	H- β^3 -HS(Bzl)-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(benciloxi)-butírico
	H- β^3 -HT(Bzl)-OH	Ácido (3R, 4R)-3-amino-4-benciloxi-pentanoico
60	H- β^3 -HalloT-OH	Ácido (3R, 4S)-3-amino-4-hidroxi-pentanoico
	H- β^3 -HLeu3OH-OH	Ácido (3R, 4R)-3-amino-4-hidroxi-5-metil-hexanoico
	H- β^3 -HhAla-OH	Ácido (3S)-3-amino-pentanoico
	H- β^3 -HhArg-OH	Ácido (3S)-3-amino-7-guanidino-heptanoico
	H- β^3 -HhGlu-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanodioico
65	H- β^3 -HhGln-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-carbamoil-hexanoico
	H- β^3 -HhHis-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(imidazol-4'-il)-pentanoico

	H-β ³ -HhIle-OH	Ácido (3S, 5S)-3-amino-5-metil-heptanoico
	H-β ³ -HhLeu-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-metil-heptanoico
	H-β ³ -HhNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-octanoico
	H-β ³ -DiAoc-OH	Ácido (3S)-3,8-diamino-octanoico
5	H-β ³ -HhMet-OH	Ácido (3S)-3-amino-6-metiltio-hexanoico
	H-β ³ -HhPe-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-fenil-pentanoico
	H-β ³ -HhSer-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-hidroxi-pentanoico
	H-β ³ -HhThr-OH	Ácido (3S, 5R)-3-amino-5-hidroxi-hexanoico
	H-β ³ -HhTrp-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(indol-3'-il)-pentanoico
10	H-β ³ -HhThr-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-(4'-hidroxifenil)-pentanoico
	H-β ³ -HhCha-OH	Ácido (3S)-3-amino-5-ciclohexil-pentanoico
	H-β ³ -HBpa-OH	Ácido (3S)-3-amino-4-(4'-benzoilfenil)-butírico
	H-β ³ -HOctG-OH	Ácido (3S)-3-amino-undecanoico
	H-β ³ -HNle-OH	Ácido (3S)-3-amino-heptanoico

15 Los residuos particularmente preferentes para el grupo O son:

	Dap(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-propanoico
	Dap(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(4-hidroxifenil)-propanamido)-propanoico
20	Dap(His)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(1H-imidazol-5-il)-propanamido)-propanoico
	Dap(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-3-((2S)-2-amino-(1H-indol-3-il)-propanamido)-propanoico
	Dab(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-butanoico
	Dab(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(4-hidroxifenil)-propanamido)-butanoico
	Dab(His)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(1H-imidazol-5-il)-propanamido)-butanoico
25	Dab(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-4-((2S)-2-amino-(1H-indol-3-il)-propanamido)-butanoico
	Orn(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-5-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-pentanoico
	Lys(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-6-((2S)-2-amino-3-fenil)-propanamido)-hexanoico

30 Los residuos particularmente preferentes para el **grupo P** son:

	Asp(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-4-oxobutanoico
	Asp(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino)-4-oxobutanoico
	Asp(His)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-4-oxobutanoico
	Asp(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-4-((1S)-1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutanoico
35	Glu(Phe)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-feniletilamino)-5-oxopentanoico
	Glu(Tyr)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(4-hidroxifenil)etilamino)-5-oxopentanoico
	Glu(His)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(1H-imidazol-5-il)etilamino)-5-oxopentanoico
	Glu(Trp)	Ácido (2S)-2-amino-5-((1S)-1-carboxi-2-(1H-indol-3-il)etilamino)-5-oxopentanoico

40 Los residuos particularmente preferentes para el grupo Q son:

	Dap(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-pentanamido-propanoico
	Dap(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-hexanamido-propanoico
	Dap(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-heptanamido-propanoico
45	Dap(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-3-octanamido-propanoico
	Dab(propanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-propanamido-butanoico
	Dab(butanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-butanamido-butanoico
	Dab(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-pentanamido-butanoico
	Dab(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-hexanamido-butanoico
50	Dab(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-heptanamido-butanoico
	Dab(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-4-octanamido-butanoico
	Orn(propanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-propanamido-pentanoico
	Orn(butanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-butanamido-pentanoico
	Orn(pentanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-pentanamido-pentanoico
55	Orn(hexanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-hexanamido-pentanoico
	Orn(heptanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-heptanamido-pentanoico
	Orn(octanoílo)	Ácido (2S)-2-amino-5-octanamido-pentanoico

60 Los residuos particularmente preferentes para el **grupo R** son:

	Glu(fenetilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-feniletilamino-5-oxopentanoico
	Glu(fenpropilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilpropil)amino-5-oxopentanoico
	Glu(fenbutilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilbutil)amino-5-oxopentanoico
	Glu(fenpentilo)	Ácido (2S)-2-amino-5-(fenilpentil)amino-5-oxopentanoico
65	Asp(fenetilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-feniletilamino-4-oxobutanoico
	Asp(fenpropilo)	Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilpropil)amino-4-oxobutanoico

Asp(fenbutilo) Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilbutil)amino-4-oxobutanoico
 Asp(fenpentilo) Ácido (2S)-2-amino-4-(fenilpentil)amino-4-oxobutanoico

En una realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I, y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
 Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);
 Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;
 Xaa⁶ es Ile; u OctGly;
 Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;
 Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;
 Xaa⁹ es Gln; H- β^3 -HGIIn-OH; o Tyr;
 Xaa¹⁰ es Lys; H- β^3 -HLys-OH; H- γ^4 -DiHLys-OH; Asn; o Gly;
 Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H- γ^4 -DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H- γ^4 -DiHTyr-OH; o His;
 Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y
 Xaa¹³ es Pro; H- β^3 -HPro-OH; H- γ^4 -DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; Nglu; o ^DGlu;

con la condición de que

- Xaa¹ sea Dab(octanoílo); Glu(Phe); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o
 - Xaa² sea Dap(Phe); o Asp(Phe); y/o
 - Xaa⁷ sea Nglu; o Nlys; y/o
 - Xaa⁸ sea Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt; y/o
 - Xaa⁹ sea H- β^3 -HGIIn-OH; y/o
 - Xaa¹⁰ sea H- β^3 -HLys-OH; o H- γ^4 -DiHLys-OH; y/o
 - Xaa¹¹ sea H- γ^4 -DiHThr-OH; o H- γ^4 -DiHTyr-OH; y/o
 - Xaa¹² sea ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; o Nlys; y/o
 - Xaa¹³ sea H- β^3 -HPro-OH; H- γ^4 -DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Glu; Asp; Thr; o ^DGlu;

y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr; o His, entonces

Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
 y/o
 Xaa² es Dap(Phe); o Asp(Phe).

En otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I, y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

Xaa¹ es OctGly; Dab(Phe); Arg; Dab(octanoílo); o Glu(Phe);
 Xaa² es Glu; Phe; Dap(Phe); Val; o hTyr;
 Xaa⁴ es Ala; o AlilGly;
 Xaa⁶ es Ile;
 Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;
 Xaa⁸ es Pro; Nglu; Nlys; Pip; Azt; u Oic;
 Xaa⁹ es Gln; o H- β^3 -HGIIn-OH;
 Xaa¹⁰ es Lys; H- β^3 -HLys-OH; o H- γ^4 -DiHLys-OH;
 Xaa¹¹ es hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; o H- γ^4 -DiHTyr-OH; H- γ^4 -DiHThr-OH; Ser; o Asn;
 Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; o ^DSer; y
 Xaa¹³ es Pro; ^DPro; Oic; Ala; Tyr; Val; Lys; H- β^3 -HPro-OH; ^DGlu; o Glu;

con la condición de que

- Xaa¹ sea Dab(Phe); Dab(octanoílo); o Glu(Phe); y/o
 - Xaa⁷ sea Nglu; o Nlys; y/o
 - Xaa⁸ sea Nglu; Nlys; Pip; Azt; u Oic; y/o
 - Xaa⁹ sea H- β^3 -HGIIn-OH; y/o
 - Xaa¹⁰ sea H- β^3 -HLys-OH; o H- γ^4 -DiHLys-OH; y/o
 - Xaa¹¹ sea H- γ^4 -DiHTyr-OH; o H- γ^4 -DiHThr-OH; y/o
 - Xaa¹² sea ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; o ^DSer; y/o
 - Xaa¹³ sea ^DPro; Oic; H- β^3 -HPro-OH; o ^DGlu;

y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces
- 5 Xaa¹ es Dab(Phe); Arg; o Glu(Phe);
y/o
- Xaa² es Dap(Phe).

10 En otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

- Xaa¹ es OctGly; o Dab(Phe);
- Xaa² es Glu;
- 15 Xaa⁴ es Ala;
- Xaa⁶ es Ile;
- Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;
- Xaa⁸ es Pro; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;
- Xaa⁹ es Gln; o H- β^3 -HGln-OH;
- 20 Xaa¹⁰ es Lys; H- β^3 -HLys-OH; o H- γ^4 -DiHLys-OH;
- Xaa¹¹ es hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; o H- γ^4 -DiHTyr-OH;
- Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; o ^DLys; y
- Xaa¹³ es Pro; Oic; Ala; Tyr; o Val;

25 con la condición de que

- Xaa¹ sea Dab(Phe); y/o
- Xaa⁷ sea Nglu; o Nlys; y/o
- Xaa⁸ sea Nglu; Nlys; Pip; o Azt; y/o
- 30 - Xaa⁹ sea H- β^3 -HGln-OH; y/o
- Xaa¹⁰ sea H- β^3 -HLys-OH; o H- γ^4 -DiHLys-OH; y/o
- Xaa¹¹ sea hSer; hSer(Me); alloThr; hGln; Dap o H- γ^4 -DiHTyr-OH; y/o
- Xaa¹² sea ^DAla; ^DVal; ^DTyr; o ^DLys; y/o
- Xaa¹³ sea Oic;

35 y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

40 Xaa¹ es Dab(Phe).

En otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

- 45 Xaa¹ es OctGly; Arg; Dab(octanoílo); o Glu(Phe);
- Xaa² es Glu; Phe; Dap(Phe); Val; o hTyr;
- Xaa⁴ es Ala; o AlilGly
- Xaa⁶ es Ile;
- 50 Xaa⁷ es Pro;
- Xaa⁸ es Pro; u Oic;
- Xaa⁹ es Gln;
- Xaa¹⁰ es Lys;
- Xaa¹¹ es Thr; H- γ^4 -DiHThr-OH; Tyr;
- 55 Xaa¹² es ^DPro; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; o ^DSer; y
- Xaa¹³ es Pro; ^DPro; Lys; Val; Tyr; H- β^3 -HPro-OH; ^DGlu; o Glu;

con la condición de que

- 60 - Xaa¹ sea Dab(octanoílo); o Glu(Phe); y/o
- Xaa² sea Dap(Phe); y/o
- Xaa⁸ sea Oic; y/o
- Xaa¹¹ sea H- γ^4 -DiHThr-OH; y/o
- Xaa¹² sea ^DVal; ^DTyr; ^DLys; o ^DSer; y/o
- 65 - Xaa¹³ sea ^DPro; H- β^3 -HPro-OH; o ^DGlu;

y con la condición adicional de que

- 5 - si Xaa¹¹ es Tyr, entonces
Xaa¹ es Arg; o Glu(Phe); y/o
Xaa² es Dap(Phe).

En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I, y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

- 10 Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);
Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;
Xaa⁶ es Ile; u OctGly;
15 Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;
Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;
Xaa⁹ es Gln; H- β^3 -HGln-OH; o Tyr;
Xaa¹⁰ es Lys; H- β^3 -HLys-OH; H- γ^4 -DiHLys-OH; Asn; o Gly;
Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H- γ^4 -DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H- γ^4 -DiHTyr-OH; o His;
20 Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y
Xaa¹³ es Pro; H- β^3 -HPro-OH; H- γ^4 -DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; o Nglu; o ^DGlu;

con la condición de que

- 25 - Xaa¹ sea Glu(Phe); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o
- Xaa² sea Dap(Phe); o Asp(Phe).

En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,
30 y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

- Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);
Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;
35 Xaa⁶ es Ile; u OctGly;
Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;
Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;
Xaa⁹ es Gln; H- β^3 -HGln-OH; o Tyr;
Xaa¹⁰ es Lys; H- β^3 -HLys-OH; H- γ^4 -DiHLys-OH; Asn; o Gly;
40 Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H- γ^4 -DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H- γ^4 -DiHTyr-OH; o His;
Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y
Xaa¹³ es Pro; H- β^3 -HPro-OH; H- γ^4 -DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; o Nglu; o ^DGlu;

con la condición de que

- 45 - Xaa⁷ sea Nglu; o Nlys; y/o
- Xaa⁸ sea Nglu; o Nlys; y/o
- Xaa¹² sea Nlys; y/o
- Xaa¹³ sea Nglu;

- 50 y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

- 55 Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o
Lys(Phe); y/o
Xaa² es Dap(Phe); o Asp(Phe).

En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I, y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

- 60 Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);
Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;
65 Xaa⁶ es Ile; u OctGly;

Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;

Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;

Xaa⁹ es Gln; H-β³-HGIIn-OH; o Tyr;

Xaa¹⁰ es Lys; H-β³-HLys-OH; H-γ⁴-DiHLys-OH; Asn; o Gly;

5 Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H-γ⁴-DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H-γ⁴-DiHTyr-OH; o His;

Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y

Xaa¹³ es Pro; H-β³-HPro-OH; H-γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; o Nglu; o ^DGlu;

con la condición de que

10

- Xaa⁹ sea H-β³-HGIIn-OH; y/o

- Xaa¹⁰ sea H-β³-HLys-OH; y/o

- Xaa¹³ sea H-β³-HPro-OH;

15 y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o

20 Xaa² es Dap(Phe); o Asp(Phe).

En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

25

Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);

Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);

Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;

Xaa⁶ es Ile; u OctGly;

30 Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;

Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;

Xaa⁹ es Gln; H-β³-HGIIn-OH; o Tyr;

Xaa¹⁰ es Lys; H-β³-HLys-OH; H-γ⁴-DiHLys-OH; Asn; o Gly;

Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H-γ⁴-DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H-γ⁴-DiHTyr-OH; o His;

35 Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y

Xaa¹³ es Pro; H-β³-HPro-OH; H-γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr o Nglu; o ^DGlu;

con la condición de que

40 - Xaa¹⁰ sea H-γ⁴-DiHLys-OH; y/o

- Xaa¹¹ sea H-γ⁴-DiHThr-OH; o H-γ⁴-DiHTyr-OH; y/o

- Xaa¹³ sea H-γ⁴-DiHPro-OH;

y con la condición adicional de que

45

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o

Xaa² es Dap(Phe); o Asp(Phe).

50

En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

55 Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);

Xaa² es Glu; Val; leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);

Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;

Xaa⁶ es Ile; u OctGly;

Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;

60 Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;

Xaa⁹ es Gln; H-β³-HGIIn-OH; o Tyr;

Xaa¹⁰ es Lys; H-β³-HLys-OH; H-γ⁴-DiHLys-OH; Asn; o Gly;

Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr¹⁷; alloThr; H-γ⁴-DiHThr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H-γ⁴-DiHTyr-OH; o His;

65 Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y

Xaa¹³ es Pro; H-β³-HPro-OH; H-γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; o Nglu; o ^DGlu;
con la condición de que

5 - Xaa⁸ y/o Xaa sean Oic

y con la condición adicional de que

- si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

10 Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o
Xaa² es Dap(Phe); o Asp(Phe).

15 En aún otra realización particular de la presente divulgación, los peptidomiméticos de horquilla β son compuestos de fórmula general I,
y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, en los que

Xaa¹ es OctGly; Arg; hArg; Cha; Dab(octanoílo); Dab(butanoílo); Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe);
Xaa² es Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; Dap(Phe); o Asp(Phe);

20 Xaa⁴ es Ala; AlilGly; Abu; o Val;

Xaa⁶ es Ile; u OctGly;

Xaa⁷ es Pro; Nglu; o Nlys;

Xaa⁸ es Pro; Oic; Nglu; Nlys; Pip; o Azt;

Xaa⁹ es Gln; H-β³-HGln-OH; o Tyr;

25 Xaa¹⁰ es Lys; H-β³-HLys-OH; H-γ⁴-DiHLys-OH; Asn; o Gly;

Xaa¹¹ es hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; H-γ⁴-DiHTyr-OH; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; H-γ⁴-DiHTyr-OH; o His;

Xaa¹² es ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; ^DArg; Gly; o Nlys; y

Xaa¹³ es Pro; H-β³-HPro-OH; H-γ⁴-DiHPro-OH; ^DPro; Oic; Tic; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; o Nglu; o ^DGlu;

30 con la condición de que

- Xaa¹² sea ^DAla; ^DVal; ^DSer; ^DGlu; ^DTyr; ^DLys; o ^DArg;

y con la condición adicional de que

35 si Xaa¹¹ es Tyr, entonces

Xaa¹ es Arg; hArg; Glu(Phe); Glu(fenetilo); Dab(Phe); o Lys(Phe); y/o

Xaa² es Dap(Phe); o Asp (Phe).

40 En la presente invención, el peptidomimético de horquilla β es un compuesto de fórmula general I,
y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, seleccionado entre

45 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-);

50 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-);

Ciclo(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-);

55 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

60 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H-β³-HGln-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-β³-HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-γ⁴-DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-).

65

En una realización particular de la presente invención, el peptidomimético de horquilla β es un compuesto de fórmula general I, y sales aceptables farmacéuticamente del mismo, seleccionado entre

- 5 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHThr-OH]-^DPro-Pro-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
Ciclo(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
10 Ciclo(-Dab(octanoílo)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AlilGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AlilGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
15 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-);
20 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-);
Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-[H- β^3 -HPro-OH]-);
25 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-);
Ciclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
Ciclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
Ciclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);
Ciclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-).

- 30 En aún otra realización particular de la divulgación, Xaa¹² es ^DPro; Gly; ^DAla; ^DVal; ^DLys; ^DArg; ^DTyr; ^DSer; ^DGlu; o Nlys; y Xaa¹³ es Pro; ^DPro; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; Oic; Tic; H- β^3 -HPro-OH; H- γ^4 -DiHPro-OH; Nglu; o ^DGlu.

- 35 Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden fabricar, por ejemplo, siguiendo un procedimiento que comprende la síntesis del péptido lineal sobre una resina. El residuo o residuos de aminoácidos dipeptídicos y/o el residuo o residuos de aminoácidos prolongados por una cadena lateral adicional con longitud delimitada se incorporarán como una unidad o unidades estructurales de aminoácidos que están disponibles en el mercado o se sintetizarán de antemano, tal como se conoce en la técnica; o siguiendo un procedimiento que comprende la síntesis del péptido lineal sobre una resina mediante la aplicación de una estrategia con grupo protector ortogonal. Por ejemplo, la cadena lateral que contiene el grupo amino de un residuo de aminoácido se protege con Alloc o similar y, por tanto, es propensa a una desprotección individual y una posterior derivatización para generar finalmente un residuo de aminoácido dipeptídico o un residuo de aminoácido prolongado por una cadena lateral adicional de longitud delimitada sobre la resina. De manera similar, si, por ejemplo, la cadena lateral que contiene un grupo carboxílico de un residuo de aminoácido se protege con alilo o similar, también se puede realizar sobre la resina una desprotección individual y posterior derivatización para generar finalmente un residuo de aminoácido dipeptídico o un residuo de aminoácido prolongado por una cadena lateral adicional con longitud delimitada.

- 50 El proceso de la presente invención se puede llevar a cabo de manera ventajosa como síntesis paralela en grupos para producir bibliotecas de peptidomiméticos de horquilla β de la fórmula general I anterior. Dicha síntesis paralela permite obtener grupos de numerosos (normalmente de 24 a 192, habitualmente 96) compuestos de fórmula general I con altos rendimientos y purzas definidas, minimizando la formación de subproductos diméricos y poliméricos. La elección adecuada del soporte sólido funcionalizado (es decir, el soporte sólido más la molécula enlazadora), las plantillas y el sitio de ciclación desempeñan, por tanto, funciones clave.

- 55 El soporte sólido funcionalizado se deriva de manera conveniente de poliestireno reticulado, de manera preferente, con un 1-5 % de divinilbenceno; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel®); y resinas de poliácridamida (D. Obrecht, J.-M. Villalgordo, "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries", Tetrahedron Organic Chemistry Series, volumen 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

- 60 El soporte sólido se funcionaliza mediante un enlazador, es decir, una molécula espaciadora bifuncional que contiene en un extremo un grupo de anclaje para unirse al soporte sólido y en el otro extremo un grupo funcional escindible de manera selectiva utilizado para las transformaciones químicas posteriores y los procedimientos de escisión. Para los fines de la presente invención se utilizan dos tipos de enlazadores: enlazadores de tipo 1 diseñados para liberar el grupo amida en condiciones ácidas (H. Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3783-3790). Los

enlazadores de este tipo forman amidas del grupo carboxilo de los aminoácidos; entre los ejemplos de resinas funcionalizadas por dichas estructuras enlazadoras se incluyen resina 4-[[[(2,4-dimetoxi-fenil)Fmoc-aminometil]fenoxiacetamido]aminometil] PS, resina 4-[[[(2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil]fenoxi-acetamido]aminometil]-4-metil-benzhidrilamina PS (resina Rink amide MBHA PS) y resina 4-[[[(2,4-dimetoxi-fenil)Fmoc-aminometil]fenoxiacetamido]aminometil]benzhidrilamina PS (resina Rink amide BHA PS). De manera preferente, el soporte deriva de poliestireno reticulado, de la manera más preferente, con un 1-5 % de divinilbenceno y se funcionaliza mediante el enlazador 4-[[[(2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil]fenoxiacetamido)].

- 10 Los enlazadores de tipo 2 están diseñados para liberar eventualmente el grupo carboxilo en condiciones ácidas. Los enlazadores de este tipo forman ésteres lábiles a ácidos con el grupo carboxilo de los aminoácidos, normalmente ésteres de bencilo, benzhidrido y tritilo lábiles a ácidos; entre los ejemplos de dichas estructuras enlazadoras se incluyen 2-metoxi-4-hidroximetilfenoxi (enlazador Sasrin®), 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi (enlazador Rink), ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB), tritilo y 2-clorotritilo. De manera preferente, el soporte deriva de poliestireno reticulado, de la manera preferente, con un 1-5 % de divinilbenceno y se funcionaliza mediante el enlazador 2-clorotritilo.

20 Cuando se llevan a cabo como síntesis paralelas en grupos, los procesos de la presente invención se pueden llevar a cabo de manera ventajosa, tal como se describe a continuación, pero será inmediatamente evidente para los expertos en la materia cómo se tendrán que modificar estos procedimientos en caso de que se desee sintetizar un solo compuesto de la presente invención.

25 Un número de recipientes de reacción igual al número total de compuestos a sintetizar mediante el procedimiento paralelo se cargan con 25 a 1.000 mg, de manera preferente, 60 mg, del soporte sólido funcionalizado apropiado, de manera preferente, del 1 al 5 % de poliestireno reticulado o resina Tentagel.

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

35 Con el desarrollo de diversos enlazadores que liberan el grupo ácido carboxílico C-terminal en condiciones ácidas suaves, sin afectar a los grupos lábiles a los ácidos que protegen los grupos funcionales en la cadena o cadenas laterales, se han hecho progresos considerables en la síntesis de fragmentos peptídicos protegidos. El enlazador derivado de alcohol 2-metoxi-4-hidroxibencílico (enlazador Sasrin®, Mergler et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29 4005-4008) se puede escindir con ácido trifluoroacético diluido (TFA al 0,5-1 % en DCM) y es estable en condiciones de desprotección con Fmoc durante la síntesis del péptido, siendo compatibles con este esquema de protección los grupos protectores adicionales basados en Boc/tBu. Entre otros enlazadores que son adecuados para el proceso de la presente invención se incluyen el enlazador 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi lábil a superácidos (enlazador Rink, H. Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787-3790), donde la extracción del péptido requiere ácido acético al 10 % en DCM o ácido trifluoroacético al 0,2 % en DCM; el enlazador derivado del ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB, Florsheimer & Riniker, Peptides 1991, 1990 131) que también se escinde con TFA al 1 %/DCM a efectos de producir un fragmento peptídico que contiene todos los grupos protectores de cadena lateral lábiles a ácidos; y, además, el enlazador cloruro de 2-clorotritilo (Barlos et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), que permite el desprendimiento del péptido utilizando una mezcla de ácido acético glacial/trifluoroetanol/DCM (1:2:7) durante 30 minutos.

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

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

- para el grupo carboxilo (como está presente, por ejemplo, también en la cadena lateral de ácido aspártico y glutámico) por conversión en ésteres con los componentes alcohólicos

65 tBu terc-butilo

Bn bencilo
 Me metilo
 Ph fenilo
 Pac fenacil alilo
 Tse trimetilsililetilo
 Tce tricloroetilo;

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

Pmc 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo
 Ts tosilo (es decir, p-toluenosulfonilo)
 Cbz benciloxicarbonilo
 Pbf pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo;

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

tBu terc-butilo
 Bn bencilo
 Trt tritilo.

Los derivados de aminoácidos protegidos con 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) se utilizan, de manera preferente, como unidades estructurales para la construcción de los miméticos de bucle de horquilla β de la presente invención. Para la desprotección, es decir, la escisión del grupo Fmoc, se puede utilizar piperidina al 20 % en DMF o DBU al 2 %/piperidina al 2 % en DMF, así como hexafluoroisopropanol al 25 % en CH_2Cl_2 .

La cantidad del reactivo, es decir del derivado de aminoácido, es habitualmente de 1 a 20 equivalentes basado en los miliequivalentes por gramo (meq/g) de carga del soporte sólido funcionalizado (habitualmente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesada originalmente en el tubo de reacción. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de reactivos, si se requiere, para llevar la reacción a su finalización en un tiempo razonable. Las estaciones de trabajo preferentes (pero sin limitarse a las mismas) son la estación Combi-chem de Labsource, Symphony de Protein Technologies y el sintetizador Syro de MultiSyn Tech, este último equipado adicionalmente con una unidad de transferencia y una caja de depósito durante el proceso de desprendimiento del péptido lineal totalmente protegido del soporte sólido. Todos los sintetizadores pueden proporcionar un entorno controlado, por ejemplo, las reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas diferentes de la temperatura ambiente, así como bajo una atmósfera de gas inerte, si se desea.

La formación de enlaces amida requiere la activación del grupo α -carboxilo para la etapa de acilación. Cuando esta activación se lleva a cabo mediante las carbodiimidas utilizadas habitualmente, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC, Sheehan y Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) o diisopropilcarbodiimida (DIC, Sarantakis et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), la diciclohexilurea y la diisopropilurea resultantes son insoluble y, respectivamente, soluble en los disolventes utilizados en general. En una variación del procedimiento de la carbodiimida, el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König y Geiger, Chem. Ber 1970, 103, 788-798) se incluye como aditivo a la mezcla de acoplamiento. HOBt evita la deshidratación, suprime la racemización de los aminoácidos activados y actúa como catalizador para mejorar las reacciones de acoplamiento muy lentas. Se han utilizado determinados reactivos de fosfonio como reactivos de acoplamiento directo, tales como el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP, Castro et al., Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis, 1976, 751-752) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste et al., Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208) o terafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), o hexafluorofosfato (HBTU, Knorr et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio también son adecuados para la formación *in situ* de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácidos protegidos. Más recientemente, también se han utilizado azida de difenoxifosforilo (DPPA) o tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)/7-aza-1-hidroxi benzotriazol (HOAt, Carpino et al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281) o tetrafluoroborato de (6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), o hexafluorofosfato (HCTU, Marder, Shivo y Albericio: HCTU and TCTU: New Coupling Reagents: Development and Industrial Applications, Presentación del póster, Conferencia Gordon de febrero de 2002) como reactivos de acoplamiento, así como hexafluorofosfato de 1,1,3,3-bis(tetrametilen)clorouronio (PyCIU, especialmente para acoplar aminoácidos N-metilados, J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967) o difenilfosfinato de pentafluorofenilo (S. Chen, J. Xu, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6711).

Debido al hecho de que las reacciones de acoplamiento casi cuantitativas son esenciales, es deseable tener pruebas experimentales de la finalización de las reacciones. La prueba de la ninhidrina (Kaiser et al., Anal. Biochemistry 1970, 34, 595), donde una respuesta colorimétrica positiva a una alícuota de péptido unido a resina indica de manera cualitativa la presencia de la amina primaria, puede realizarse fácil y rápidamente después de cada etapa de acoplamiento. La química Fmoc permite la detección espectrofotométrica del cromóforo Fmoc cuando se

libera con la base (Meienhofer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1979, 13, 35-42).

El intermedio unido a la resina dentro de cada tubo de reacción se lava para eliminar el exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante la exposición repetitiva a un disolvente o disolventes puros mediante uno de los dos procedimientos siguientes:

1) Los recipientes de reacción se llenan con disolvente (de manera preferente, 5 ml), se agitan durante de 5 a 300 minutos, de manera preferente, 15 minutos y se drenan para expulsar el disolvente;

2) Los recipientes de reacción se llenan con disolvente (de manera preferente, 5 ml) y se drenan en un recipiente receptor, tal como un tubo de ensayo o un vial.

Ambos procedimientos de lavado anteriores se repiten hasta aproximadamente 50 veces (de manera preferente, aproximadamente 10 veces), monitorizando la eficacia de la eliminación de reactivos, disolventes y subproductos mediante procedimientos, tales como TLC, GC o inspección de los lavados.

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

Antes de que este péptido lineal totalmente protegido se desprenda del soporte sólido, es posible, si se desea, desproteger de manera selectiva uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir de manera adecuada el grupo o grupos reactivos así liberados. A tal efecto, el grupo o grupos funcionales en cuestión deben estar inicialmente protegidos por un grupo protector que pueda ser eliminado de manera selectiva sin afectar a los restantes grupos protectores presentes. Alloc (aliloxycarbonilo) es un ejemplo de un grupo protector de amino, mientras que Alilo es un ejemplo de un grupo protector carboxílico. Ambos grupos protectores se pueden eliminar de manera selectiva mediante Pd^0 y fenilsilano en CH_2Cl_2 , sin afectar a los restantes grupos protectores, tales como Fmoc, presentes en la molécula. El grupo reactivo así liberado puede tratarse, a continuación, con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, un grupo amino se puede acilar mediante un agente acilante correspondiente al sustituyente acilo que se va a introducir, mientras que un grupo carboxílico se puede derivatizar mediante la introducción de un sustituyente amino. De manera preferente, Alloc o Alilo se eliminarán aplicando 0,2 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mM) en CH_2Cl_2 anhidro y 10 equivalentes de fenilsilano durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la filtración y el lavado de la resina, la desprotección se completa repitiendo el procedimiento con una solución nueva de reactivos. En el caso de un grupo amino liberado, el acoplamiento posterior de un aminoácido protegido de manera adecuada o de un ácido carboxílico se puede realizar, por ejemplo, aplicando los reactivos/condiciones de reacción para la formación de enlaces amida, tal como se ha descrito anteriormente. De manera similar, por ejemplo, se pueden aplicar los mismos reactivos/condiciones de reacción para el acoplamiento de un aminoácido protegido de manera adecuada o una amina después de la liberación de un grupo carboxílico.

El desprendimiento del péptido lineal totalmente protegido del soporte sólido se consigue exponiendo la resina cargada con una solución del reactivo utilizado para la escisión (de manera preferente, de 3 a 5 ml). El control de la temperatura, la agitación y la monitorización de la reacción se implementan, tal como se ha descrito anteriormente. A través de una unidad de transferencia, los recipientes de reacción están conectados con una caja de depósito que contiene tubos de depósito para recolectar de manera eficaz las soluciones de productos escindidos. A continuación, las resinas que quedan en los recipientes de reacción se lavan de 2 a 5 veces como antes con de 3 a 5 ml de un disolvente apropiado para extraer (lavar) la mayor cantidad posible de productos desprendidos. Las soluciones de producto así obtenidas se combinan, teniendo cuidado de evitar mezclas cruzadas. A continuación, las soluciones/extractos individuales se manipulan, según sea necesario, para aislar los compuestos finales. Entre las manipulaciones habituales se incluyen, pero sin limitarse las mismas, evaporación, concentración, extracción líquido/líquido, acidificación, basificación, neutralización o reacciones adicionales en solución.

Se evaporan las soluciones que contienen los derivados peptídicos lineales totalmente protegidos que se han escindido del soporte sólido y neutralizado con una base. A continuación, se efectúa la ciclación en solución utilizando disolventes, tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Se pueden utilizar diversos reactivos de acoplamiento que se mencionaron anteriormente para la ciclación. La duración de la ciclación es de aproximadamente 6-48 horas, de manera preferente, de aproximadamente 16 horas. El progreso de la reacción se sigue, por ejemplo, mediante RP-HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución en Fase Inversa). A continuación, el disolvente se elimina mediante evaporación, el derivado del péptido cíclico totalmente protegido se disuelve en un disolvente que no es miscible con agua, tal como DCM, y la solución se extrae con agua o una mezcla de disolventes miscibles con agua, a efectos de eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

Finalmente, el derivado peptídico totalmente protegido se trata con 95 % de TFA, 2,5 % de H_2O y 2,5 % de TIS u otra combinación de secuestrantes para efectuar la escisión de los grupos protectores. El tiempo de reacción de escisión es habitualmente de 30 minutos a 12 horas, de manera preferente, de aproximadamente 2,5 horas.

De manera alternativa, el desprendimiento y la desprotección completa del péptido totalmente protegido del soporte

sólido se pueden conseguir de manera manual en recipientes de vidrio.

Después de la desprotección completa, por ejemplo, se pueden utilizar los siguientes procedimientos para un tratamiento posterior:

- 5 1) Los compuestos volátiles se evaporan a sequedad y el péptido en bruto se disuelve en AcOH al 20 % en agua y se extrae con éter isopropílico u otros disolventes adecuados para ello. La capa acuosa se recoge y evapora a sequedad, y se obtiene el péptido totalmente desprotegido, ciclo(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), como producto final;
- 10 2) La mezcla de desprotección se concentra al vacío. Después de la precipitación del péptido totalmente desprotegido en éter dietílico, de manera preferente, a 0 °C, el sólido se lava hasta aproximadamente 10 veces, de manera preferente, 3 veces, se seca y se obtiene el péptido totalmente desprotegido, ciclo(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), como producto final.

- 15 Dependiendo de su pureza, el producto final obtenido anteriormente se puede utilizar directamente para ensayos biológicos, o debe purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante HPLC preparativa.

Tal como se mencionó anteriormente, es posible después, si se desea, convertir el producto cíclico totalmente desprotegido así obtenido en una sal aceptable farmacéuticamente o convertir una sal aceptable, o inaceptable, farmacéuticamente así obtenida en el compuesto libre correspondiente o en una sal aceptable farmacéuticamente diferente. Cualquiera de estas operaciones puede llevarse a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones en las que las enfermedades inflamatorias, las enfermedades pulmonares, las infecciones, las enfermedades inmunológicas, las enfermedades cardiovasculares o las enfermedades neurodegenerativas están mediadas por o resultan de la actividad de las serina proteasas, o en las que el cáncer está mediado por o resulta de la actividad de las serina proteasas. Para el control o la prevención de una enfermedad o afección determinada susceptible de tratamiento con inhibidores de proteasa, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención pueden administrarse per se o pueden aplicarse como una formulación apropiada junto con portadores, diluyentes o excipientes bien conocidos en la técnica.

Cuando se utilizan para tratar, prevenir, modular o remodelar enfermedades, tales como la deficiencia de alfa 1 antitripsina (AATD, *alpha 1 antitrypsin deficiency*), enfisema pulmonar, artritis reumatoide, artrosis, aterosclerosis, psoriasis, fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), bronquiectasia, broncodilatación, bronquitis crónica, esclerosis múltiple, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda (LPA), hipertensión pulmonar (HP), hipertensión pulmonar arterial (HPA), pancreatitis, asma, rinitis alérgica, dermatosis inflamatoria, reestenosis postangioplastia, síndrome respiratorio inflamatorio sistémico (SIRS, *systemic inflammatory respiratory syndrome*), lesión por isquemia-reperfusión, hipertrofia cardíaca, miocarditis, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis, enfermedad de Crohn, colitis adaptativa o cáncer, tal como, pero sin limitarse a los mismos, cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer relacionado con angiogénesis o metástasis, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden administrar de manera individual, como mezclas de varios peptidomiméticos de horquilla β , en combinación con otros agentes antiinflamatorios, o agentes antimicrobianos o agentes anticancerígenos y/o en combinación con otros agentes activos farmacéuticamente. Los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden administrar per se o como composiciones farmacéuticas.

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

Para la administración tópica, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como se conoce bien en la técnica.

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

Para inyecciones, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden formular en soluciones adecuadas, de manera preferente, en tampones compatibles fisiológicamente, tales como solución de Hink, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Las soluciones pueden contener agentes de formulación, tales como agentes

de suspensión, estabilización y/o dispersión. De manera alternativa, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención pueden estar en forma de polvo para combinarlos con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su utilización.

- 5 Para la administración transmucosal, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera que se va a atravesar, tal como se conoce en la técnica.

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

20 Para preparados líquidos orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, entre los portadores, excipientes o diluyentes adecuados se incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, etc. Además, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, colorantes y similares. Para la administración bucal, la composición puede adoptar la forma de comprimidos, pastillas, etc., formuladas, tal como se conoce en la técnica.

25 Para la administración por inhalación, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se administran de manera conveniente en forma de aerosol pulverizado desde envases presurizados o un nebulizador, con la utilización de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar disponiendo una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para su utilización en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvo de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

30 Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales, tales como supositorios, junto con bases apropiadas para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

35 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención también se pueden formular como preparados de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Para la fabricación de dichos preparados de depósito, los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como sales poco solubles.

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

45 Como los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención contienen residuos cargados, pueden incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente como tales o como sales aceptables farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que las formas libres correspondientes.

50 Entre las sales aceptables farmacéuticamente particularmente adecuadas se incluyen sales con ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos y sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metanosulfónico o etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido

2-metil-bencenosulfónico, ácido 3-metil-bencenosulfónico o ácido 4-metil-bencenosulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclohexilsulfámico, ácido N-metil-sulfámico, ácido N-etil-sulfámico o ácido N-propil-sulfámico y otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Entre los ácidos inorgánicos adecuados se encuentran, por ejemplo, ácidos halogenhídricos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

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

Para la administración tópica para tratar o prevenir enfermedades susceptibles de tratamiento con miméticos de horquilla beta, se puede determinar una dosis eficaz terapéuticamente utilizando, por ejemplo, los ensayos in vitro dados a conocer en los ejemplos. El tratamiento se puede aplicar mientras la enfermedad es visible, o incluso cuando no es visible. Un experto en la materia será capaz de determinar cantidades eficaces terapéuticamente para tratar enfermedades tópicas sin gran experimentación.

Para la administración sistémica, se puede estimar inicialmente una dosis eficaz terapéuticamente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentraciones de peptidomimético de horquilla β circulante que incluya la CI_{50} determinada en el cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos.

Las dosis iniciales también se pueden determinar a partir de datos in vivo, por ejemplo, modelos animales, utilizando técnicas que son bien conocidas en el sector. Un experto en la materia podría optimizar fácilmente la administración a seres humanos basándose en datos en animales.

Las cantidades de dosificación para aplicaciones como agentes inhibidores de serina proteasa pueden ajustarse de forma individual para proporcionar niveles plasmáticos de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Se pueden conseguir niveles séricos eficaces terapéuticamente mediante la administración de múltiples dosis cada día.

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

La cantidad de peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención administrada dependerá, por supuesto, del paciente que se esté tratando, del peso del paciente, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del criterio del médico tratante.

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

La toxicidad de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal hasta el 50 % de la población) o la DL_{100} (la dosis letal hasta el 100 % de la población). La proporción de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. Son preferentes los compuestos que muestran índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificaciones que no sean tóxicas para su utilización en seres humanos. La dosificación de los peptidomiméticos de horquilla β de la presente invención se encuentra, de manera preferente, dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro del intervalo dependiendo de la forma de dosificación utilizada y la vía de administración utilizada. El médico individual puede elegir la formulación exacta, la vía de administración y la dosis en función del estado del paciente (véase, por ejemplo, Fingl et al. 1975, en: The Pharmacological Basis of Therapeutics, capítulo 1, pág. 1).

La presente divulgación también puede incluir compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula general ciclo(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), excepto que uno o más átomos sean reemplazados por un átomo que tenga un número de masa atómica o masa diferente del número de masa atómica o masa que se encuentra normalmente en la naturaleza, por ejemplo, compuestos enriquecidos en ²H (D), ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹²⁹I, etc. Estos análogos isotópicos y sus sales y formulaciones farmacéuticas se consideran agentes útiles en la terapia y/o el diagnóstico, por ejemplo, pero sin limitarse a los mismos, cuando la adaptación del tiempo de semivida *in vivo* podría conducir a una pauta de dosificación optimizada.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero no deben interpretarse, de ninguna manera, como limitantes de su alcance.

Ejemplos

1. Síntesis de péptidos

5 Acoplamiento del primer residuo de aminoácido protegido a la resina

Se introdujo 1 g (1,4 mmol) de resina de cloruro de 2-clorotritilo (1,4 mmol/g; matriz polimérica de copolímero(estireno-1 % de DVB) de malla 100 - 200; Barlos et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) en un matraz seco. La resina se suspendió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se dejó hinchar a temperatura ambiente con agitación constante durante 30 minutos. Se añadió una solución de 0,98 mmol (0,7 equivalentes) del primer residuo de aminoácido protegido de manera adecuada (véase a continuación) en CH₂Cl₂ (5 ml) mezclado con 960 µl (4 equivalentes) de diisopropiletilamina (DIEA). Después de agitar la mezcla de reacción durante 4 horas a 25 °C, la resina se separó por filtración y se lavó sucesivamente con CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x) y CH₂Cl₂ (1x). A la resina se le añadió una solución de CH₂Cl₂/MeOH/DIEA (17/2/1, 10 ml) y la suspensión se agitó durante 30 minutos. Después de la filtración, la resina se lavó en el siguiente orden con CH₂Cl₂ (1x), DMF (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (1x), MeOH (1x), CH₂Cl₂ (2x), Et₂O (2x) y se secó al vacío durante 6 horas.

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

20 Se prepararon las siguientes resinas precargadas:

Resina de Fmoc-Ser(tBu)-O-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Ala-O-2-clorotritilo, resina de Fmoc-Pro-O-2-clorotritilo y resina de Fmoc-Oic-O-2-clorotritilo.

25 La síntesis se llevó a cabo utilizando un sintetizador Syro-peptide (MultiSynTech) utilizando 24-96 recipientes de reacción. En cada recipiente se colocaron 0,04 mmol de la resina anterior y la resina se hinchó en CH₂Cl₂ y DMF durante 15 minutos, respectivamente. Se programaron y llevaron a cabo los siguientes ciclos de reacción:

Etapa	Reactivo	Tiempo
1	DMF, lavado	5 x 1 min
2	piperidina al 20 %/DMF	1 x 5 min, 1 x 15 min
3	DMF, lavado	5 x 1 min
4	3,6 equivalentes de Fmoc aminoácido, 3,6 equivalentes de HOAt/DMF + 3,6 equivalentes de DIC/DMF	1 x 40 min
5	DMF, lavado	1 x 1 min
6	3,6 equivalentes de Fmoc aminoácido, 3,6 equivalentes de HOAt/DMF + 3,6 equivalentes de HATU + 7,2 equivalentes de DIPEA	1 x 40 min

30 A menos que se indique lo contrario, al acoplamiento final de un aminoácido le siguió la desprotección de Fmoc mediante la aplicación de las etapas 1-3 del ciclo de reacción descrito anteriormente.

Las unidades estructurales de aminoácidos protegidos de manera adecuada están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar, tal como se conoce en la técnica.

35 Unión de ácidos carboxílicos o aminoácidos a cadenas laterales que contienen grupos amino o grupos carboxílicos

Procedimiento A

40 Unión de ácidos carboxílicos o aminoácidos a péptidos lineales desprotegidos de manera selectiva sobre resina:

Para eliminar los grupos protectores alloc de las funciones amino o los grupos protectores alilo de las funciones carboxilo presentes en el péptido unido a la resina, esta última (0,04 mmol) se hinchó en CH₂Cl₂ recién destilado, como mínimo, durante 15 minutos, seguido de la adición de 0,2 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (10 mM) en CH₂Cl₂ anhidro y 10 equivalentes de fenilsilano. Después de agitar la mezcla de reacción durante 15 minutos a temperatura ambiente, la resina se separó por filtración y se añadió una solución nueva de reactivos para repetir el procedimiento. Después del lavado posterior de la resina con CH₂Cl₂, DMF y Et₂O, la resina se hinchó de nuevo en CH₂Cl₂ y se realizó la unión de un ácido carboxílico o un aminoácido protegido de manera adecuada añadiendo posteriormente una mezcla de 3,6 equivalentes del ácido deseado y 3,6 equivalentes de HOAt disuelto en DMF y 3,6 equivalentes de DIC disuelta en DMF, permitiendo que la mezcla de reacción repose durante 1 hora interrumpida solamente por agitación ocasional. Después de filtrar y lavar la resina tres veces con DMF, se completó el acoplamiento repitiendo el procedimiento con una solución nueva de una mezcla de 3,6 equivalentes del mismo ácido deseado y 3,6 equivalentes de HOAt disuelto en DMF y una mezcla de 3,6 equivalentes de HATU y 7,2

equivalentes de DIPEA en DMF.

En el caso de cadenas laterales que contienen grupos amino, los ácidos utilizados para acoplarse mediante el protocolo descrito anteriormente fueron ácido octanoico o fenilalanina protegida con N-Boc, en el caso de cadenas laterales que contienen grupos carboxilo, el ácido acoplado mediante el protocolo descrito anteriormente fue fenilalanina, siendo el grupo carboxilo protegido por tBu.

Ciclación y tratamiento de péptidos ciclados en el esqueleto

Escisión del fragmento de péptido totalmente protegido

Después de completar la síntesis, la resina (0,04 mmol) se suspendió en 1 ml (0,13 mmol, 3,4 equivalentes) de TFA al 1 % en CH₂Cl₂ (v/v) durante 3 minutos, se filtró y el filtrado se neutralizó con 1 ml (0,58 mmol, 14,6 equivalentes) de DIEA al 10 % en CH₂Cl₂ (v/v). Este procedimiento se repitió tres veces para asegurar la finalización de la escisión. El filtrado se evaporó a sequedad y una muestra del producto se desprotegió completamente utilizando una mezcla de escisión que contenía un 95 % de ácido trifluoroacético (TFA), un 2,5 % de agua y un 2,5 % de triisopropilsilano (TIS) para analizar mediante HPLC de fase inversa (columna C₁₈) y ESI-MS para monitorizar la eficiencia de la síntesis de péptidos lineales.

Ciclación del péptido lineal

El péptido lineal totalmente protegido (0,04 mmol) se disolvió en DMF (4 µmol/ml). A continuación, se añadieron 30,4 mg (0,08 mmol, 2 equivalentes) de HATU, 10,9 mg (0,08 mmol, 2 equivalentes) de HOAT y 28 µl (0,16 mmol, 4 equivalentes) de DIEA, y la mezcla se agitó con vórtice a 25 °C durante 16 horas y, posteriormente, se concentró a alto vacío. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O/CH₃CN (90/10: v/v). La fase de CH₂Cl₂ se evaporó para producir el péptido cíclico totalmente protegido.

Desprotección completa del péptido cíclico

El péptido cíclico obtenido se disolvió en 3 ml de la mezcla de escisión que contenía un 82,5 % de ácido trifluoroacético (TFA), un 5 % de agua, un 5 % de tioanisol, un 5 % de fenol y un 2,5 % de etanoditiol (EDT). La mezcla se dejó reposar a 25 °C durante 2,5 horas y, a continuación, se concentró al vacío. Después de la precipitación del péptido cíclico totalmente desprotegido en éter dietílico (Et₂O) a 0 °C, el sólido se lavó dos veces con Et₂O y se secó.

Después de la purificación de los productos en bruto mediante HPLC preparativa, los péptidos se liofilizaron (polvos blancos) y se analizaron mediante los siguientes procedimientos analíticos:

Procedimiento analítico A para los ejemplos 1-17, 19, 39-49:

Los tiempos de retención de la HPLC analítica (t_R, en minutos) se determinaron utilizando una columna C₁₈ Ascentis Express, 50 x 3,0 mm, (cod. 53811-U- Supelco) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1 % de TFA) y B (CH₃CN + 0,01 % de TFA) y el gradiente: 0-0,05 min: 97 % de A, 3 % de B; 4,95 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 5,35 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 5,40 min: 97 % de A, 3 % de B. Caudal = 1,3 ml/min; UV-Vis = 220 nm.

Procedimiento analítico B para el ejemplo 18:

Los tiempos de retención de la HPLC analítica (t_R, en minutos) se determinaron utilizando una columna C₁₈ Ascentis Express, 50 x 3,0 mm, (cod. 53811-U- Supelco) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1 % de TFA) y B (CH₃CN + 0,01 % de TFA) y el gradiente: 0-0,05 min: 97 % de A, 3 % de B; 3,40 minutos: 33 % de A, 67 % de B; 3,45 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 3,65 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 3,70 min: 97 % de A, 3 % de B. Caudal = 1,3 ml/min; UV-Vis = 220 nm.

Procedimiento analítico C para los ejemplos 20-38:

Los tiempos de retención de la HPLC analítica (t_R, en minutos) se determinaron utilizando una columna C₁₈ XP Xselect CSH, 100 x 3,0 mm, (cod. 186006107, Waters) con los siguientes disolventes A (H₂O + 0,1 % de TFA) y B (CH₃CN + 0,01 % de TFA) y el gradiente: 0-0,05 min: 95 % de A, 5 % de B; 10,05 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 12,05 minutos: 3 % de A, 97 % de B; 12,10 minutos: 95 % de A, 5 % de B. Caudal = 0,6 ml/min; UV-Vis = 220 nm.

Los ejemplos 1-13, 16, 20, 22, 25-33, 35-37, 43, 47, 48 se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Ser(tBu)-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁴ finalmente en la posición 4. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y

se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

5

El **ejemplo 14** se muestra en la *tabla 1*. El péptido se sintetizó de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Ser(tBu)-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁴ finalmente en la posición 4. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Dap²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶. Antes de la última desprotección de Fmoc, se aplicó el *procedimiento A* para unir fenilalanina a la cadena lateral de Dap². Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

10

15

Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

El **ejemplo 15** se muestra en la *tabla 1*. El péptido se sintetizó de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Ser(tBu)-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁴ finalmente en la posición 4. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Dab¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶. Antes de la última desprotección de Fmoc, se aplicó el *procedimiento A* para unir ácido octanoico a la cadena lateral de Dab¹. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

20

25

Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 17-19** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Ser(tBu)-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁴ finalmente en la posición 4. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Glu¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶. Antes de la última desprotección de Fmoc, se aplicó el *procedimiento A* para unir fenilalanina a la cadena lateral de Glu¹. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

30

35

Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

40

Los **ejemplos 21, 23, 24** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Ala-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Thr³ finalmente en la posición 3. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Ala⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente. Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

45

50

Los **ejemplos 34, 38, 45, 46** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Pro-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa¹² finalmente en la posición 12. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Pro¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

55

Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

60

Los **ejemplos 39, 40, 49** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Pro-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁷ finalmente en la posición 7. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Pro⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹. Después de una desprotección

65

final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

5 Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

10 Los **ejemplos 41, 42, 44** se muestran en la *tabla 1*. Los péptidos se sintetizaron de la siguiente manera: la resina de partida fue la resina Fmoc-Oic-O-2-clorotritilo, que se preparó, tal como se ha descrito anteriormente. A esta resina se le injertó Xaa⁷ finalmente en la posición 7. El péptido lineal se sintetizó sobre un soporte sólido, según el procedimiento descrito anteriormente, en la siguiente secuencia: Resina-Oic⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹. Después de una desprotección final de Fmoc, tal como se ha descrito anteriormente, el péptido se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y se purificó, tal como se ha indicado anteriormente.

15 Los tiempos de retención de HPLC y las purezas según UV, determinados utilizando los procedimientos analíticos descritos anteriormente, se muestran en la *tabla 1*.

Tabla 1: Ejemplos

Ej.	Xaa ^{1 a)}	Xaa ^{2 a)}	Xaa ^{3 a)}	Xaa ^{4 a)}	Xaa ^{5 a)}	Xaa ^{6 a)}	Xaa ^{7 a)}	Xaa ^{8 a)}	Xaa ^{9 a)}	Xaa ^{10 a)}	Xaa ^{11 a)}	Xaa ^{12 a)}	Xaa ^{13 a)}	Pureza [%]	ES b)	tR [min]
1	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hSer(Me)	DPro	Pro	85	1.430,8	2,53
2	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Dap	DPro	Pro	72	701,5	2,14
3	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	alloThr	DPro	Pro	80	1.416,8	2,35
4	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hSer	DPro	Pro	71	1.416,8	2,37
5	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hGln	DPro	Pro	71	1.457,8	2,29
6	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Oic	77	1.470,8	2,73
7	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	71	1.448,8	2,41
8	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	γ -Tyr ^{c)}	DPro	Pro	85	1.506,8	2,57
9	Dab (Phe)	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	DPro	Pro	74	779,0	1,72
10	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	77	1.470,8	2,56
11	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	γ -Thr ^{c)}	DPro	Pro	70	1.444,8	2,41
12	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	DPro	88	1.416,8	2,30
13	OctGly	Phe	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	88	718,0	2,64
14	OctGly	Dap (Phe)	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	DPro	Pro	75	1.584,0	2,52
15	Dab (Oct) ^{c)}	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	71	1.473,8	2,25

Tabla 1, continuación: Ejemplos																
Ej.	Xaa ^{1 a)}	Xaa ^{2 a)}	Xaa ^{3 a)}	Xaa ^{4 a)}	Xaa ^{5 a)}	Xaa ^{6 a)}	Xaa ^{7 a)}	Xaa ^{8 a)}	Xaa ^{9 a)}	Xaa ^{10 a)}	Xaa ^{11 a)}	Xaa ^{12 a)}	Xaa ^{13 a)}	Pureza [%]	ES b)	tR [min]
16	Arg	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	83	1.457,8	1,78
17	Glu (Phe)	Glu	Thr	AllyGly	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	DPro	Pro	72	1.612,8	2,21
18	Glu (Phe)	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	DPro	Pro	85	1.587,2	2,07 ^{d)}

(continuación)

Tabla 1, continuación: Ejemplos																
Ej.	Xaa ^{1 a)}	Xaa ^{2 a)}	Xaa ^{3 a)}	Xaa ^{4 a)}	Xaa ^{5 a)}	Xaa ^{6 a)}	Xaa ^{7 a)}	Xaa ^{8 a)}	Xaa ^{9 a)}	Xaa ^{10 a)}	Xaa ^{11 a)}	Xaa ^{12 a)}	Xaa ^{13 a)}	Pureza [%]	ES ^{b)}	tR [min]
19	Glu (Phe)	Glu	Thr	AllyGly	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	77	1.550,8	2,12
20	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DAla	Ala	95	1.364,8	4,69 e)
21	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DVal	Tyr	95	1.484,7	5,17 e)
22	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DVal	Lys	95	1.450,0	4,26 e)
23	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Tyr	Val	95	1.484,6	5,17 e)
24	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Tyr	Tyr	95	1.548,8	4,96 e)
25	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Tyr	Lys	84	1.513,8	4,20 e)
26	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D _{Lys}	Val	94	1.450,0	4,33 e)
27	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D _{Lys}	Tyr	95	1.514,0	4,36 e)
28	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D _{Lys}	Lys	95	1.479,0	3,74 e)
29	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D _{Lys}	Glu	83	1.480,0	4,08 e)
30	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Ser	Val	95	1.408,7	4,83 e)
31	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Ser	Tyr	91	1.472,8	4,72 e)
32	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	D ^D Ser	Lys	95	1.437,8	4,02 e)
33	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Nlys	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	67	724,4	4,79 e)
34	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Nglu	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	81	724,9	5,07 e)
35	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Nlys	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	88	724,4	4,69 e)
36	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	β ³ -Gln ^{c)}	Lys	Thr	DPro	Pro	95	1.430,7	5,19 e)
37	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	(β ³ -Lys ^{c)})	Thr	DPro	Pro	55	1.430,7	5,03 e)
38	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	γ ⁴ -Lys ^{c)}	Thr	DPro	Pro	85	1.444,7	5,13 e)
39	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	β ³ -Pro ^{c)}	74	1.432	2,22
40	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	D ^D Glu	95	1.449,1	2,31

(continuación)

Tabla 1, continuación: Ejemplos																
Ej.	Xaa ^{1 a)}	Xaa ^{2 a)}	Xaa ^{3 a)}	Xaa ^{4 a)}	Xaa ^{5 a)}	Xaa ^{6 a)}	Xaa ^{7 a)}	Xaa ^{8 a)}	Xaa ^{9 a)}	Xaa ^{10 a)}	Xaa ^{11 a)}	Xaa ^{12 a)}	Xaa ^{13 a)}	Pureza [%]	ES ^{b)}	tR [min]
41	Arg	Val	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	87	1.427,8	2,09
42	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	92	1.506,1	2,02
43	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Glu	70	1.539,1	1,95
44	Arg	Val	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	DPro	Glu	70	1.460,1	1,97
45	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pip	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	74	1.431,1	2,28
46	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Azt	Gln	Lys	Thr	DPro	Pro	80	702,2	2,49
47	OctGly	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Ser	DPro	Pro	85	1.451,0	2,55
48	OctGly	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Asn	DPro	Pro	86	1.479,0	2,46
49	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	DPro	Glu	70	1.484,0	1,76

a) Para las abreviaturas de los aminoácidos, véase el listado anterior.

b) ES: [M+1H]¹⁺ o [M+2H]²⁺.

c) γ^4 -Tyr = H- γ^4 -DiHTyr-OH; γ^4 -Thr = H- γ^4 -DiHThr-OH; Dab(Oct) = Dab(octanolilo); β^3 -Gln = H- β^3 -HGln-OH; β^3 -Lys = H- β^3 -HLys-OH; γ^4 -Lys = H- γ^4 -DiHLys-OH; β^3 -Pro = H- β^3 -HPro-OH;

d) Procedimiento analítico B

e) Procedimiento analítico C

2. Procedimientos biológicos

2.1 Preparación de las muestras de péptidos

- 5 Los péptidos liofilizados se pesaron en una microbalanza (Mettler MT5) y se disolvieron en DMSO hasta una concentración final de 10 mM. Las soluciones madre se mantuvieron a +4 °C, protegidas de la luz. Los ensayos biológicos se llevaron a cabo en condiciones de ensayo que tenían menos del 1 % de DMSO, a menos que se indique de otro modo.

10 2.2 Inhibición de la elastasa de neutrófilos humana

La capacidad de los péptidos de la presente invención para inhibir la actividad de hidrólisis de la elastasa de neutrófilos humana (Serva Electrophoresis, Alemania) utilizando el sustrato tetrapeptídico sintético MeOSuc-AAPV-pNA (Bachem, Suiza) se determinó de la siguiente manera:

- 15 El sustrato anterior (0,3 mM) y la elastasa de neutrófilos humana (10 mM) se incubaron a 37 °C con diluciones en serie de los péptidos (DMSO al 1% final) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 8, NaCl 300 mM, Tween20 al 0,01 %). La liberación de pNA se siguió monitorizando el cambio de absorbancia a 405 nm durante 30 minutos. Los ensayos de control con la misma configuración de ensayo que la anterior, pero sin péptido, se desarrollaron linealmente. Los datos de dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación de Hill de 4 parámetros proporcionando el valor CI_{50} utilizando Graphpad (Prism 5).

20 2.3 Inhibición de la elastasa pancreática porcina

La capacidad de los péptidos de la presente invención para inhibir la actividad de hidrólisis de la elastasa pancreática porcina (Sigma, Estados Unidos) utilizando el sustrato tripeptídico sintético MeOSuc-AAA-pNA (Bachem, Suiza) se determinó de la siguiente manera:

- 25 El sustrato anterior (1 mM) y la elastasa pancreática porcina humana (15 nM) se incubaron a 37 °C con diluciones en serie de los péptidos (DMSO al 0,5 % final) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 8, NaCl 100 mM, Tween20 al 0,01 %). La liberación de pNA se siguió monitorizando el cambio de absorbancia a 405 nm durante 30 minutos. Los ensayos de control con la misma configuración de ensayo que la anterior, pero sin péptido, se desarrollaron linealmente. Los datos de dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación de Hill de 4 parámetros proporcionando el valor CI_{50} utilizando Graphpad (Prism 5).

35 2.4 Inhibición de la proteinasa 3 humana

La inactivación de la proteinasa 3 humana (Elastin Products Company, Estados Unidos) por los péptidos de la presente invención utilizando el sustrato tripeptídico sintético Boc-Ala-Ala-Nva-SBzl (Elastin Products Company, Estados Unidos) se determinó de la siguiente manera:

- 40 El sustrato anterior (1 mM), 4,4'-ditiodipiridina (250 μ M) y proteinasa 3 humana (10 nM) se incubaron a 37 °C con diluciones en serie de los péptidos (DMSO al 0,5 % final) en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, Tween20 al 0,01 %). El proceso de reacción se siguió monitorizando el cambio de absorbancia a 340 nm durante 30 minutos. Los ensayos de control con la misma configuración de ensayo que la anterior, pero sin péptido, se desarrollaron linealmente. Los datos de dosis-respuesta se ajustaron a la ecuación de Hill de 4 parámetros proporcionando el valor CI_{50} utilizando Graphpad (Prism 5).

45 3. Resultados

Los resultados de los experimentos descritos en 2.2 - 2.4, anteriormente, se indican en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2:

Ejemplo	Cl ₅₀ [nM] de elastasa de neutrófilos humana (hNE)	DE de Cl ₅₀ de hNE [nM]	Cl ₅₀ [μM] de elastasa pancreática porcina (PPE)	DE de Cl ₅₀ de PPE [μM]	Cl ₅₀ [μM] de proteinasa 3 humana (hPr3)	DE de Cl ₅₀ de hPr3 [μM]	Selectividad hNE/PPE	Selectividad hNE/hPr3
1	4,8	1,2	0,62	0,10	0,72	0,44	129	150
2	5,5	0,7	1,20	0,44	3,54	1,07	218	644
3	6,8	1,1	1,42	0,03	1,01	0,41	209	149
4	8,6	2,8	1,35	0,01	1,02	0,13	157	119
5	9,9	2,1	1,59	0,33	2,35	0,80	161	237
6	12	4,9	3,85	0,63	4,46	3,07	321	372
7	13,3	3,7	3,92	0,88	4,06	1,27	295	305
8	19,8	9,6	1,81	0,08	3,33	0,47	91	168
9	17,3	1,0	3,72	0,34	12,3	3,5	215	711
10	7,3	0,4	36,2	1,8	>100	n.d.	4.959	>13.699
11	11,5	2,9	48,5	6,3	21,1	12,5	4.217	1.835
12	15,2	5,7	>100	n.d.	>100	n.d.	>6.579	>6.579
13	10,1	1,0	21,4	0,6	>100	n.d.	2.119	>9.901
14	15	9,5	5,5	1,1	26	0,7	367	1.733
15	19,1	3,2	92,8	n.d.	45,2	19,9	4.859	2.366
16	15	8,1	>100	n.d.	>100	n.d.	>6.667	>6.667
17	15	1,3	31,2	0,1	60,2	13,3	2.080	4.013
18	15,9	5,4	74,1	12	46,2	23,2	4.660	2.906
19	33	5,7	>100	n.d.	>100	n.d.	>3.030	>3.030
20	13,3	9,3	28,3	0,1	8,9	5,4	2.128	669
21	12,9	7,9	10,6	0,2	13,0	1,9	822	1.008
22	12,4	11,6	60,1	4,5	70,4	23,5	4.847	5.677
23	6,0	3,7	10,3	2,1	10,3	3,3	1.717	1.717
24	11,6	3,9	12,9	0,3	7,7	4,7	1.112	664
25	6,4	1,9	45,0	0,7	41,8	21,9	7.031	6.531
26	10,6	8,3	46,8	8,1	5,0	0,2	4.415	472
27	10,1	n.d.	44,1	4,0	39,6	n.d.	4.366	3.921
28	12,0	4,6	>100	n.d.	>100	n.d.	>8.333	>8.333
29	11,8	7,9	12,8	1,6	62,6	3,7	1.085	5.305
30	12,0	10,1	51,2	11,2	14,3	10,1	4.267	1.192
31	22,9	1,0	52,1	7,1	32,8	19,4	2.275	1.432
32	22,3	8,5	90,0	4,1	>100	n.d.	4.036	>4.484
33	7,0	4,0	8,3	1,1	6,1	1,8	1.186	871
34	30,3	15,1	15,5	0,3	5,2	1,7	512	172
35	7,7	7,3	1,6	0,8	1,5	0,4	208	195
36	16,2	6,4	11,1	0,9	5,9	0,9	685	364
37	41,5	32,5	8,8	0,5	15,4	2,1	212	371
38	17,2	10,1	9,2	0,6	9,2	3,1	535	535
39	2,9	0,1	87,9	13,6	71,5	26,0	30.310	24.655
40	1,3	0,2	>100	n.d.	>100	n.d.	>76.923	>76.923
41	7,9	2,8	>100	n.d.	>100	n.d.	>12.658	>12.658
42	4,8	3,1	>100	n.d.	>100	n.d.	>20.833	>20.833
43	2,7	1,9	>100	n.d.	>100	n.d.	>237.037	>237.037
44	9,6	4,9	>100	n.d.	>100	n.d.	>10.417	>10.417
45	7,1	1,9	2,3	0,5	0,9	0,4	324	127
46	7,1	5,5	1,9	0,1	2,2	0,1	268	310
47	1,4	0,2	0,5	0,3	1,0	0,2	357	714
48	2,7	1,0	0,4	0,3	1,1	0,7	148	407
49	15,3	6,4	38,1	1,6	9,6	7,1	2.490	627

n.d. = no determinado

REIVINDICACIONES

1. Compuesto peptídico ciclado en su esqueleto, construido a partir de 13 residuos de aminoácidos, de fórmula general

5 ciclo(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) (I),

y sales aceptables farmacéuticamente de los mismos,
que se selecciona entre

- 10 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-);
 15 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 20 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHThr-OH]-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
 Ciclo(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Dab(octanoílo)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 25 Ciclo(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AlilGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Glu(Phe)-Glu-Thr-AlilGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-).
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-);
 30 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-);
 35 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-);
 40 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 45 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H-β³-HGLn-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-β³-HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H-γ⁴-DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-[H-β³-HPro-OH]-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-);
 50 Ciclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
 Ciclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
 Ciclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);
 Ciclo(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);
 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 55 Ciclo(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Ser-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Asn-^DPro-Pro-);
 Ciclo(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-).
- 60 2. Compuesto, según la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, para su utilización como medicamento.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, que tiene actividad inhibidora contra la elastasa para su utilización en el tratamiento o la prevención del cáncer de pulmón; cáncer de mama; psoriasis; deficiencia de alfa 1 antitripsina; enfisema pulmonar; fibrosis quística; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; fibrosis pulmonar idiopática; bronquiectasia; hipertensión pulmonar;

hipertensión pulmonar arterial; hipertrofia cardíaca; miocarditis; infarto agudo de miocardio; artritis reumatoide; artrosis; aterosclerosis; esclerosis múltiple; pancreatitis; rinitis alérgica; síndrome respiratorio inflamatorio sistémico; dermatosis inflamatoria; enfermedad inflamatoria intestinal; o enfermedad de Crohn.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o una mezcla de compuestos, según la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, y un portador inerte farmacéuticamente, en particular, en una forma adecuada para inhalación, para administración oral, tópica, transdérmica, por inyección, bucal, transmucosal, rectal, pulmonar o por inhalación, en especial, en forma de comprimido, gragea, cápsula, solución, líquido, gel, emplasto, crema, pomada, jarabe, pasta espesa, suspensión, polvo o supositorio.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, para su utilización como sustancia activa farmacéuticamente que tiene actividad inhibidora de proteasa selectiva, en particular contra elastasa de neutrófilos humana, y/o actividad anticancerígena y/o actividad antiinflamatoria y/o actividad antiinfecciosa y/o actividad anticardiovascular y/o actividad antiinmunológica y/o actividad antineurodegenerativa.

6. Compuesto, según la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal aceptable farmacéuticamente, o una composición, según la reivindicación 4, para su utilización como un medicamento que tiene actividad inhibidora contra la elastasa para el tratamiento o la prevención de infecciones o enfermedades relacionadas con dichas infecciones; o cáncer, tal como cáncer de pulmón o cáncer de mama, mediado por o resultante de la actividad de elastasa; o enfermedades inmunológicas, tales como psoriasis, mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades pulmonares, tales como deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfisema pulmonar, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, bronquiectasia, hipertensión pulmonar o hipertensión pulmonar arterial, mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades cardiovasculares, tales como hipertrofia cardíaca, miocarditis o infarto agudo de miocardio, mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades neurodegenerativas mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o inflamación o enfermedades relacionadas con la inflamación, tales como artritis reumatoide, artrosis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, pancreatitis, rinitis alérgica, síndrome respiratorio inflamatorio sistémico, dermatosis inflamatoria, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn, mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o cuando la reacción inmunológica está mediada por o resulta de la actividad de elastasa.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, para su utilización en el tratamiento de una infección o una enfermedad o trastorno asociado con dicha infección resultante de la actividad de elastasa; o cáncer mediado por o resultante de la actividad de elastasa; o enfermedades inmunológicas mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades pulmonares mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades cardiovasculares mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o enfermedades neurodegenerativas mediadas por o resultantes de la actividad de elastasa; o inflamación mediada por o resultante de la actividad de elastasa; o cuando la reacción inmunológica está mediada por o resulta de la actividad de elastasa, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad aceptable farmacéuticamente de un compuesto o composición farmacéutica, según la reivindicación 1 o 4.

8. Procedimiento para la fabricación de un compuesto, según la reivindicación 1, que comprende las etapas de

(a) acoplar un soporte sólido funcionalizado de manera apropiada con un derivado de ese aminoácido protegido en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado corresponde a Xaa^n , en el que n es 13, 8, 7, 6, 5 o 4, estando cualquier grupo funcional, que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, también protegido de manera apropiada;

(b) eliminar el grupo N-protector del producto así obtenido;

(c) acoplar el producto así obtenido con un derivado de ese aminoácido protegido en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado corresponde a Xaa^{n-1} , estando cualquier grupo funcional, que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido protegido en el N, también protegido de manera apropiada;

(d) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (c);

(e) realizar las etapas sustancialmente correspondientes a las etapas (c) y (d) utilizando derivados de aminoácidos protegidos en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado están en las posiciones n-2 a 1, estando cualquier grupo o grupos funcionales, que puedan estar presentes en dichos derivados de aminoácidos protegidos en el N, también protegidos de manera apropiada;

(f) si n no es 13, realizar adicionalmente etapas sustancialmente correspondientes a las etapas (c) y (d) utilizando derivados de aminoácidos protegidos en el N de manera apropiada, que en el producto final deseado están en las posiciones 13 a n + 1, estando cualquier grupo o grupos funcionales, que puedan estar presentes en dichos derivados de aminoácidos protegidos en el N, también protegidos de manera apropiada;

(g) desprender el producto así obtenido del soporte sólido;

(h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;

(i) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquier elemento de la cadena de residuos de aminoácidos; y

(j) si se desea, convertir el producto así obtenido en una sal aceptable farmacéuticamente o convertir una sal aceptable, o inaceptable, farmacéuticamente, así obtenida en el compuesto libre correspondiente o en una sal diferente aceptable farmacéuticamente.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2003054000 A1
- WO 2006087001 A1
- WO 2010127704 A1

Literatura no patente citada en la descripción

- R. P. BECKETT; A. DAVIDSON; A. H. DRUMMOND; M. WHITTAKER. *Drug Disc. Today*, 1996, vol. 1, 16-26
- L. L. JOHNSON; R. DYER; D. J. HUPE. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1998, vol. 2, 466-71
- D. LEUNG; G. ABBENANTE; D. P. FAIRLIE. *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 305-341
- T. ROCKWAY. *Expert Opin. Ther. Patents*, 2003, vol. 13, 773-786
- M. M. BECKER; S. A. HARROP; J. P. DALTON; B. H. KALINNA; D. P. MCMANUS; D. P. BRINDLEY. *J. Biol. Chem.*, 1995, vol. 270, 24496-501
- C. ABAD-ZAPETERO; R. GOLDMAN; S. W. MUCHMORE; C. HUTCHINS; K. STEWART; J. NAVAZA; C. D. PAYNE; T. L. RAY. *Protein Sci.*, 1996, vol. 5, 640-52
- A. WLODAWER; J. W. ERICKSON. *Annu. Rev. Biochem.*, 1993, vol. 62, 543-85
- P. L. DARKE; J. R. HUFF. *Adv. Pharmacol.*, 1994, vol. 5, 399-454
- J. L. KIM; K. A. MORGENSTERN; C. LIN; T. FOX; M. D. DWYER; J. A. LANDRO; S. P. CHAMBERS; W. MARKLAND; C. A. LEPRE; E. T. O'MALLEY. *Cell*, 1996, vol. 87, 343-55
- R. A. LOVE; H. E. PARGE; J. A. WICKERSHAM; Z. HOSTOMSKY; N. HABUKA; E. W. MOOMAW; T. ADACHI; Z. HOSTOMSKA. *Cell*, 1996, vol. 87, 331-342
- W. GIBSON; M. R. HALL. *Drug. Des. Discov.*, 1997, vol. 15, 39-47
- P. R. BERNSTEIN; P. D. EDWARDS; J. C. WILLIAMS. *Prog. Med. Chem.*, 1994, vol. 31, 59-120
- T. E. HUGLI. *Trends Biotechnol.*, 1996, vol. 14, 409-12
- M. T. STUBBS; W. A. BODE. *Thromb. Res.*, 1993, vol. 69, 1-58
- H. FUKAMI et al. *Current Pharmaceutical Design*, 1998, vol. 4, 439-453
- R. VASSAR; B. D. BENNETT; S. BABU-KAHN; S. KAHN; E. A. MENDIAZ. *Science*, 1999, vol. 286, 735-41
- M. KAATINEN et al. *Atherosclerosis*, 1996, vol. 123 (1-2), 123-131
- M. Z. IBRAHIM et al. *J. Neuroimmunol*, 1996, vol. 70, 131-138
- J. L. METHA; L. Y. CHEN; W. W. NICHOLS; C. MATTSSON; D. GUSTAFFSON; T. G. P. SALDEEN. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, vol. 31, 345-51
- C. LILA; P. GLOANEC; L. CADET; Y. HERVE; J. FOURNIER; F. LEBORGNE; T. J. VERBEUREN; G. DENANTEUIL. *Synth. Comm.*, 1998, vol. 28, 4419-29
- J. P. VACCA. *Annu. Rep. Med. Chem.*, 1998, vol. 33, 81-90
- J. R. WILLIAMS; R. C. FALCONE; C. KNEE; R. L. STEIN; A. M. STRIMPLER; B. REAVES; R. E. GILES; R. D. KRELL. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1991, vol. 144, 875-83
- C. SEIFE. *Science*, 1997, vol. 277, 1602-3
- A. BANK; S. ANSORGE. *J. Leukoc. Biol.*, 2001, vol. 69, 177-90
- H. OHBAYASHI. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2002, vol. 11, 965-980
- B. KORKMAZ; T. MOREAU; F. GAUTHIER. *Biochimie*, 2008, vol. 90, 227
- S. LUCKETT; R. SANTIAGO GARCIA; J. J. BARKER; A. V. KONAREV; P. R. SHEWRY; A. R. CLARKE; R. L. BRADY. *J. Mol. Biol.*, 1999, vol. 290, 525-533
- Y.-Q. LONG; S.-L. LEE; C.-Y. LIN; I. J. ENYEDY; S. WANG; P. LI; R. B. DICKSON; P. P. ROLLER. *Biorg. & Med. Chem. Lett.*, 2001, vol. 11, 2515-2519
- M. -I. AGUILAR; A. W. PURCELL; R. DEVI; R. LEW; J. ROSSJOHN; A. I. SMITH; P. PERLMUTTER. *Org. Biomol. Chem.*, 2007, vol. 5, 2884
- D. F. HOOK; P. BINDSCHAEDLER; Y. R. MAHAYAN; R. SEBESTA; P. KAST; D. SEEBACH. *Chem. Biodivers.*, 2005, vol. 2, 591
- P. ZUBRZAK; H. WILLIAMS; G.M. COAST; R. E. ISAAC; G. REYES-RANGEL; E. JUARISTI; J. ZABROCKI; R. J. NACHMAN. *Biopolymers*, 2007, vol. 88, 76

- S. SAGAN; TH. MILCENT; R. PONSINET; O. CONVERT; O. TASSEAU; G. CHASSAING; S. LAVIELLE; O. LEQUIN. *Eur. J. Biochem.*, 2003, vol. 270, 939
- D. OBRECHT; M. ALTORFER; J. A. ROBINSON. *Adv. Med. Chem.*, 1999, vol. 4, 1-68
- J. A. ROBINSON. *Syn. Lett.*, 2000, vol. 4, 429-441
- A. DESCOURS; K. MOEHLE; A. RENARD; J. A. ROBINSON. *ChemBioChem*, 2002, vol. 3, 318-323
- L. JIANG; K. MOEHLE; B. DHANAPAL; D. OBRECHT; J. A. ROBINSON. *Helv. Chim. Acta.*, 2000, vol. 83, 3097-3112
- C.M. VENKATACHALAM. *Biopolymers*, 1968, vol. 6, 1425-1434
- W. KABSCH; C. SANDER. *Biopolymers*, 1983, vol. 22, 2577
- D. OBRECHT; M. ALTORFER; J.A. ROBINSON. Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding. *Adv. Med. Chem.*, 1999, vol. 4, 1-68
- P. BALARAM. Non-standard amino acids in peptide design and protein engineering. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1992, vol. 2, 845-851
- M. CRISMA; G. VALLE; C. TONIOLO; S. PRASAD; R.B. RAO; P. BALARAM. β -turn conformations in crystal structures of model peptides containing α,α -disubstituted amino acids. *Biopolymers*, 1995, vol. 35, 1-9
- V.J. HRUBY; F. AL-OBEIDI; W. KAZMIERSKI. *Biochem. J.*, 1990, vol. 268, 249-262
- D. OBRECHT; C. SPIEGLER; P. SCHÖNHOLZER; K. MULLER; H. HEIMGARTNER; F. STIERLI. *Helv. Chim. Acta*, 1992, vol. 75, 1666-1696
- D. OBRECHT; U. BOHDAL; J. DALY; C. LEHMANN; P. SCHÖNHOLZER; K. MULLER. *Tetrahedron*, 1995, vol. 51, 10883-10900
- D. OBRECHT; C. LEHMANN; C. RUFFIEUX; P. SCHÖNHOLZER; K. MULLER. *Helv. Chim. Acta*, 1995, vol. 78, 1567-1587
- D. OBRECHT; U. BOHDAL; C. BROGER; D. BUR; C. LEHMANN; R. RUFFIEUX; P. SCHÖNHOLZER; C. SPIEGLER. *Helv. Chim. Acta*, 1995, vol. 78, 563-580
- D. OBRECHT; H. KARAJIANNIS; C. LEHMANN; P. SCHÖNHOLZER; C. SPIEGLER. *Helv. Chim. Acta*, 1995, vol. 78, 703-714
- Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries. D. OBRECHT; J.-M. VILLALGORDO. *Tetrahedron Organic Chemistry Series*. Elsevier Science, 1998, vol. 17
- H. RINK. *Tetrahedron Lett.*, 1987, vol. 28, 3783-3790
- G.B. FIELDS; C.G. FIELDS. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, vol. 113, 4202-4207
- MERGLER et al. *Tetrahedron Lett.*, 1988, vol. 29, 4005-4008
- RINK LINKER; H. RINK. *Tetrahedron Lett.*, 1987, vol. 28, 3787-3790
- FLÖRSHEIMER; RINIKER. *Peptides*, 1991, vol. 1990, 131
- BARLOS et al. *Tetrahedron Lett.*, 1989, vol. 30, 3943-3946
- SHEEHAN; HESS. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, vol. 77, 1067-1068
- SARANTAKIS et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1976, vol. 73, 336-342
- KÖNIG; GEIGER. *Chem. Ber*, 1970, vol. 103, 788-798
- CASTRO et al. *Tetrahedron Lett.*, 1975, vol. 14, 1219-1222
- *Synthesis*, 1976, 751-752
- COSTE et al. *Tetrahedron Lett.*, 1990, vol. 31, 205-208
- KNORR et al. *Tetrahedron Lett.*, 1989, vol. 30, 1927-1930
- CARPINO et al. *Tetrahedron Lett.*, 1994, vol. 35, 2279-2281
- J. COSTE; E. FRÉROT; P. JOUIN; B. CASTRO. *Tetrahedron Lett.*, 1991, vol. 32, 1967
- S. CHEN; J. XU. *Tetrahedron Lett.*, 1991, vol. 32, 6711
- KAISER et al. *Anal. Biochemistry*, 1970, vol. 34, 595
- MEIENHOFER et al. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1979, vol. 13, 35-42
- FINGL et al. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1975, 1