

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 959**

15 Folleto corregido: T3

Texto afectado: Descripción y Reivindicaciones

48 Fecha de publicación de la corrección: 29.05.2017

51 Int. Cl.:

C07K 7/64 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA CORREGIDA

T9

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2012 PCT/EP2012/069412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO2013050346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2012 E 12768803 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2764010**

54 Título: **Peptidomiméticos fijados sobre plantilla como inhibidores del FPR1**

30 Prioridad:

07.10.2011 EP 11008121

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

12.07.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JUNG, FRANÇOISE;
OBRECHT, DANIEL;
LÖWE, RALF;
ZIMMERMANN, JOHANN;
LEMERCIER, GUILLAUME y
CHEVALIER, ERIC**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 576 959 T9

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

DESCRIPCIÓN

Peptidomiméticos fijados sobre plantilla como inhibidores del FPR1

5 La presente invención da a conocer peptidomiméticos que incorporan una cadena de 14 restos de α -aminoácidos, tal como se define más adelante, unidos a una plantilla que proporciona restricciones estructurales específicas para una conformación de tipo horquilla β . Estos miméticos en horquilla β fijados sobre plantilla pueden inhibir la función biológica del receptor 1 del formil-péptido, abreviado FPR1, y, por lo tanto, son útiles como sustancias farmacéuticas en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos. La presente invención también se refiere a composiciones y formas farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos y procesos eficientes para la preparación y producción de estos compuestos y sus productos intermedios.

15 Muchos procesos biológicos médicamente relevantes están mediados por la transducción de señales que implica receptores acoplados a proteína G (GPCR) y una plétora de sus ligandos endógenos o exógenos. Uno de los mejores grupos caracterizados de los GPCR ya fechados a principios de la década de 1970, son los receptores de péptidos de formilo (FPR) (N. Schiffmann y otros, Proc. Nat. Acad. Sci., 1975, 72, 1059–1062). Este grupo representa un tipo clásico de receptores de siete dominios transmembrana con reconocimiento de patrones para diferentes quimioatrayentes, especialmente para pequeños fragmentos de péptidos formilados, tales como, por ejemplo, *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLF). En seres humanos se han identificado tres miembros, FPR1, FPR2/ALX y FPR3 y están todos genéticamente agrupados en la misma región cromosómica (19q13.3), mientras que en los roedores se han descrito, como mínimo, ocho equivalentes.

25 Siendo ampliamente promiscuos para sus ligandos, estos receptores quimioatrayentes son una piedra angular importante en el sistema inmune innato del huésped para combatir las infecciones, otros xenobióticos y daños tisulares. De acuerdo con esta función principal, los niveles de expresión están regulados por aumento predominantemente en diferentes leucocitos fagocíticos, pero pueden también encontrarse en ciertos tejidos, tal como se indica a continuación para los diferentes receptores.

30 La activación de los miembros de la familia del FPR, por ejemplo en leucocitos por quimioatrayentes, induce acoplamiento de GPCR a G_{i2} o G_{i3} , que desencadena múltiples mensajeros secundarios a través de la activación de la fosfolipasa C, D y A_2 (H. Ali y otros, J. Biol. Chem., 1999, 274, 6027–6030). Posteriormente, en este estado de inflamación o, por ejemplo, después de un infarto se pueden observar cambios en la forma, quimiotaxis, adhesión, fagocitosis y/o la liberación de aniones superóxido y otros contenidos de gránulos, lo que conduce al daño celular (Y. Le y otros, Cytokine Growth Factor Rev., 2001, 12, 91–105; F. Gavins, Trends in Pharm. Sciences, 2010, 31, 266–276).

35 El FPR1 se identificó inicialmente en leucocitos fagocíticos como un receptor de alta afinidad para el péptido quimiotáctico bacteriano fMLF y otros péptidos de formilo y es un importante factor clave de la defensa innata del huésped contra las infecciones microbianas. Se ha informado que participan en las respuestas proinflamatorias y anti-bacterianas del huésped (P. Murphy y otros, Annu. Rev. Immunol., 1994, 12, 593–633; J.-F. Gauthier y otros, Infection and Immunity, 2007, 5361–5367; R. Ye, P. Murphy y otros, Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119–161 y la bibliografía citada en los mismos). Además, se ha encontrado FPR1 en una amplia variedad de diferentes tipos de células y tejidos no solo implicado en la inflamación, tales como células endoteliales, neutrófilos, monocitos, astrocitos o células dendríticas, sino también en, por ejemplo, células tumorales malignas de origen hematopoyético o células de glioblastoma (Y. Le y otros, J. Neuroimmunol., 2000, 111, 102–108; J. Huang y otros, Cancer Letters, 2008, 267, 254–261).

40 Debido al comportamiento promiscuo del receptor FPR1, se conoce toda una serie de diferentes ligandos naturales y sintéticos. Además de la pluralidad ya mencionada de ligandos de péptido de formilo específicos, otras clases de ligandos derivados de microbios contienen estructuras, tales como, por ejemplo, T20 (DP178) de la gp41 del VIH (S. Su y otros, Blood, 1999, 93, 11, 3885–3892). Además, los agonistas derivados del huésped incluyen muchos de, por ejemplo, la catepsina G peptidasa, la proteína de unión a fosfolípidos anexina 1 y fragmentos específicos de los mismos, así como péptidos de formilo de origen mitocondrial (R. Sun y otros, J. Immunol., 2005, 173, 428–436; M. J. Rabiet y otros, Eur. J. Immunol., 2005, 35, 2486–2495).

45 También se conocen diversos antagonistas, especialmente los formados mediante la sustitución del grupo *N*-formilo, por ejemplo en fMLP por un *t*-butoxicarbonilo (*t*-Boc) o un grupo ureaisopropilo. Algunos ligandos inhibidores más específicos de fuentes naturales son, por ejemplo péptidos Coronavirus, espinorfina, los ácidos biliares ácido desoxicólico (DCA) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA), y, los más importantes, ciclosporina H y A. Se ha demostrado que estos ligandos inhiben la migración inducida por fMLP de monocitos y, en parte, de neutrófilos, y la movilización del calcio, lo que sugiere un mecanismo para la inhibición de la inflamación y la supresión de la respuesta inmunitaria innata (por ejemplo, P. Yan y otros, J. of Immunol., 2006, 177, 7050–7085; F. Gavins, Trends in Pharm. Sciences, 2010, 31, 266–276 y la bibliografía citada en el mismo).

65 En una publicación más reciente se presenta que el FPR1 está asociado positivamente con la periodontitis y el cáncer de estómago, lo que sugiere un nuevo punto de interferencia en la progresión de estas enfermedades (T.

Otani y otros, Biochemical and Biophysical Research Communication, 2011, 405, 3, 356–361).

Por lo tanto, sería ventajoso desarrollar nuevas entidades químicas de complejidad limitada que aborden la necesidad de unión selectiva de alta afinidad al receptor FPR1 y de interferir con la correspondiente actividad de señalización aguas abajo para mejorar los estados de enfermedad asociados.

La presente invención da a conocer actualmente nuevas entidades químicas para una utilización potencial como moduladores selectivos, potentes y utilizables como fármacos para el receptor de GPC FPR1. En los compuestos descritos a continuación se utiliza una nueva estrategia para estabilizar las conformaciones en horquilla β en los peptidomiméticos de cadena principal cíclica que presentan actividad antagonista selectiva en el receptor FPR1. Esto implica el trasplante de una secuencia de bucle de un biopolímero natural o no natural sobre una plantilla, cuya función es la de contener la estructura principal del bucle peptídico en una geometría de horquilla β .

Los péptidos miméticos en horquilla unidos a una 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 actualmente se ha establecido la capacidad para generar peptidomiméticos en horquilla β utilizando métodos de síntesis combinatoria y paralela (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J. A. Robinson, Helv. Chim. Acta. 2000, 83, 3097–3112). Estos métodos permiten la síntesis y cribado de grandes bibliotecas de miméticos en horquilla β , lo que, a su vez, facilita considerablemente los estudios de estructura-actividad y, por lo tanto, el descubrimiento de nuevas moléculas con una actividad antagonista potente y, especialmente, selectiva.

Hay pocos estudios en el campo en los que se describan péptidos de 14 unidades unidos a una plantilla como compuestos farmacológicamente activos, por ejemplo, como antimicrobianos, en la solicitud de patente internacional WO02/070547 A1, en la que está presente específicamente un enlace disulfuro intercatenario desde la posición P⁵ a P¹⁰ o desde P³ a P¹². Algunas otras publicaciones relacionadas describen peptidomiméticos unidos a una plantilla como antagonistas contra el GPCR CXCR4. Los peptidomiméticos cíclicos de esta categoría, tales como los divulgados en las publicaciones WIPO WO2004/096840 A1 o WO2010/127704 A1, describen diferentes secuencias de aminoácidos en la parte de la cadena peptídica, estando, por ejemplo, desprovistos de restos aromáticos en la posición P⁵, están conjugados con colorantes (documento WO2006/117011 A1) o funcionalidades ampliadas que prolongan la semivida (documento WO2011/066869 A1), o que contienen una conexión con la estructura principal diferente, es decir como decapeptidos en el documento WO2010/060479 A1.

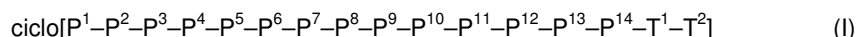
Los documentos D1 (WO2005/075505 A1) y D2 (WO2004/018503 A1), citados en el informe de búsqueda internacional, divulgan péptidos ricos en W que son útiles para inhibir la actividad del receptor de clase FPR o los peptidomiméticos en horquilla beta fijados sobre plantilla que tienen la propiedad de inhibir de forma selectiva el crecimiento de los microorganismos, o de destruirlos, tal como Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter, respectivamente.

La presente invención da a conocer actualmente nuevos compuestos que difieren significativamente en la estructura que conduce a una afinidad específica por el receptor FPR1.

Los peptidomiméticos en horquilla β obtenidos por el método descrito en el presente documento son útiles como inhibidores del FPR1, es decir, como antagonistas de los efectos biológicos aguas abajo de este receptor y, por lo tanto, como agentes útiles en la quimioterapia, especialmente, de las áreas de la enfermedad de enfermedades inflamatorias, afecciones alérgicas, trastornos inmunológicos, neuroinflamación, trastornos neurológicos, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades infecciosas, lesiones por reperusión isquémica y trastornos proliferativos, tales como, por ejemplo, cáncer.

Entre los estados patológicos específicos que entran dentro de las áreas descritas anteriormente se encuentran, por ejemplo, inflamación pulmonar aguda y crónica, EPOC, asma, enfisema, inflamación del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, inflamación aguda de la piel, dermatitis atópica, eccema, psoriasis, rosácea, acné, dermatosis neutrofílica, trastorno de neutrófilos, trastorno de eosinófilos, enfermedades asociadas con monocitos/macrófago, síndrome de Jobs, síndrome de Chediak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria, fibrosis quística, peritonitis, periodontitis, sepsis, neumonía, infección bacteriana y cáncer.

La presente invención se refiere a nuevos peptidomiméticos en horquilla β de fórmula (I),



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

T¹ es un D α -aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

T¹ es un L α -aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono

y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P¹, P³, P¹², P¹³ y P¹⁴ son independientemente Gly o un L α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P², P⁵ y P⁸ son independientemente un L α-aminoácido aromático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P⁴ y P¹¹ son L α-aminoácidos reticulantes de origen natural o no natural que contienen cada uno en total de 1 a 12 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla que, juntos, están uniendo P⁴ y P¹¹ mediante interacciones covalentes o electrostáticas;

P⁶ es Gly;

P⁷ es un D α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P⁹ es un L α-aminoácido alcohólico de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla; y

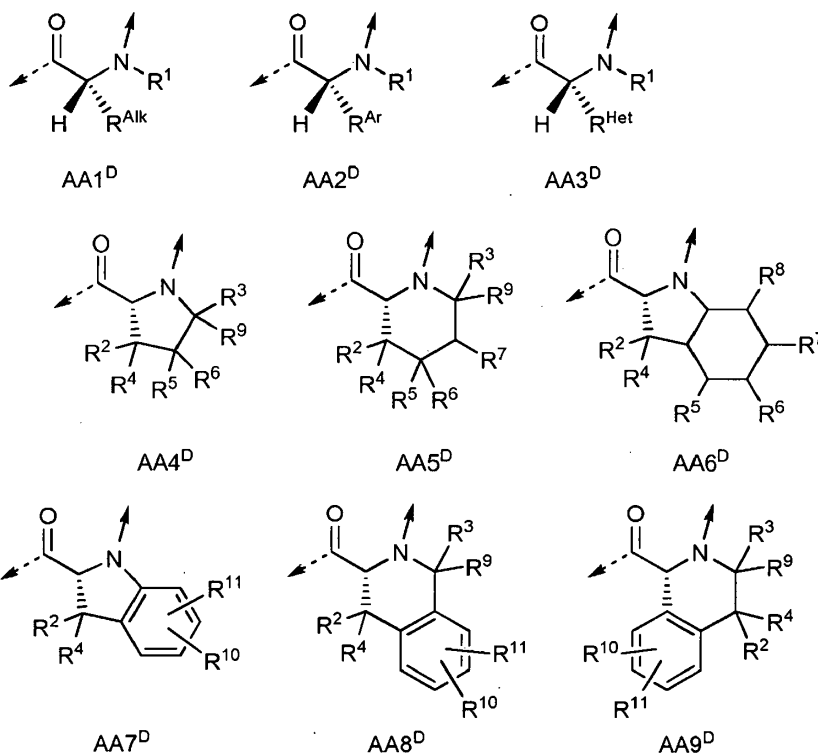
P¹⁰ es un L α-aminoácido alifático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

o un tautómero o rotámero de los mismos, o una sal, o un hidrato o solvato de los mismos.

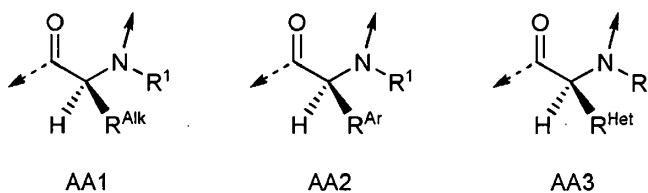
Una realización concreta de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en la que

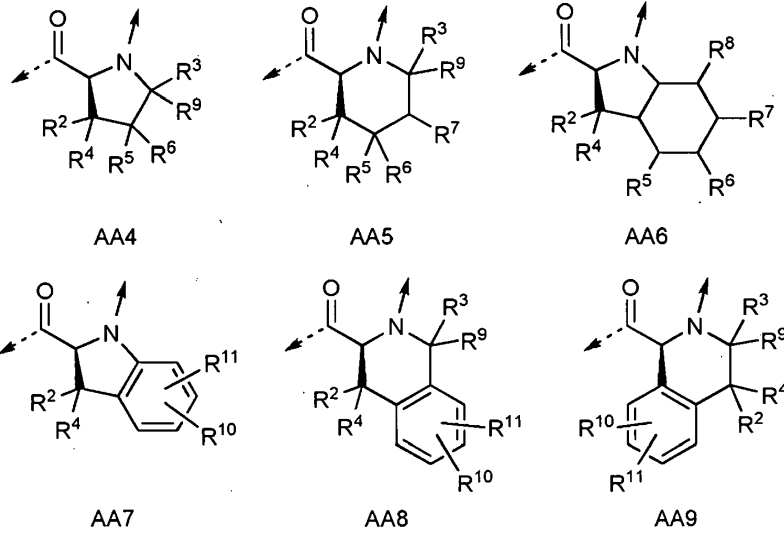
T¹ y P⁷ son independientemente

un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas

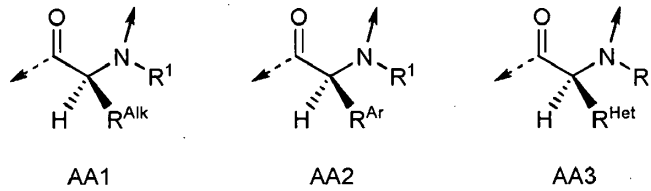


T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas

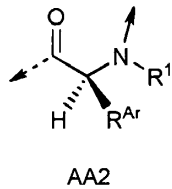




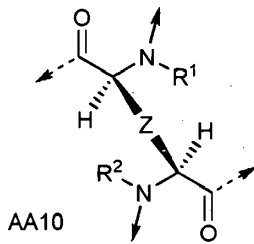
5 P^1 , P^3 , P^{12} , P^{13} y P^{14} son independientemente Gly; o un resto de L α -aminoácido de una de las fórmulas



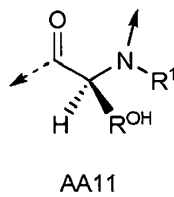
10 P^2 , P^5 y P^8 son independientemente un resto de L α -aminoácido de fórmula



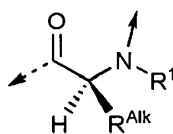
15 P^4 y P^{11} en conjunto forman una unión intercatenaria de bis(aminoácido)-estructura de fórmula



20 P^6 es Gly;
 P^9 es un resto de L α -aminoácido de fórmula

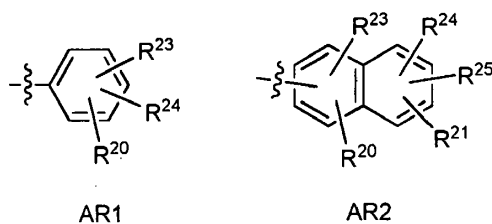


P^{10} es un resto de L α -aminoácido de fórmula

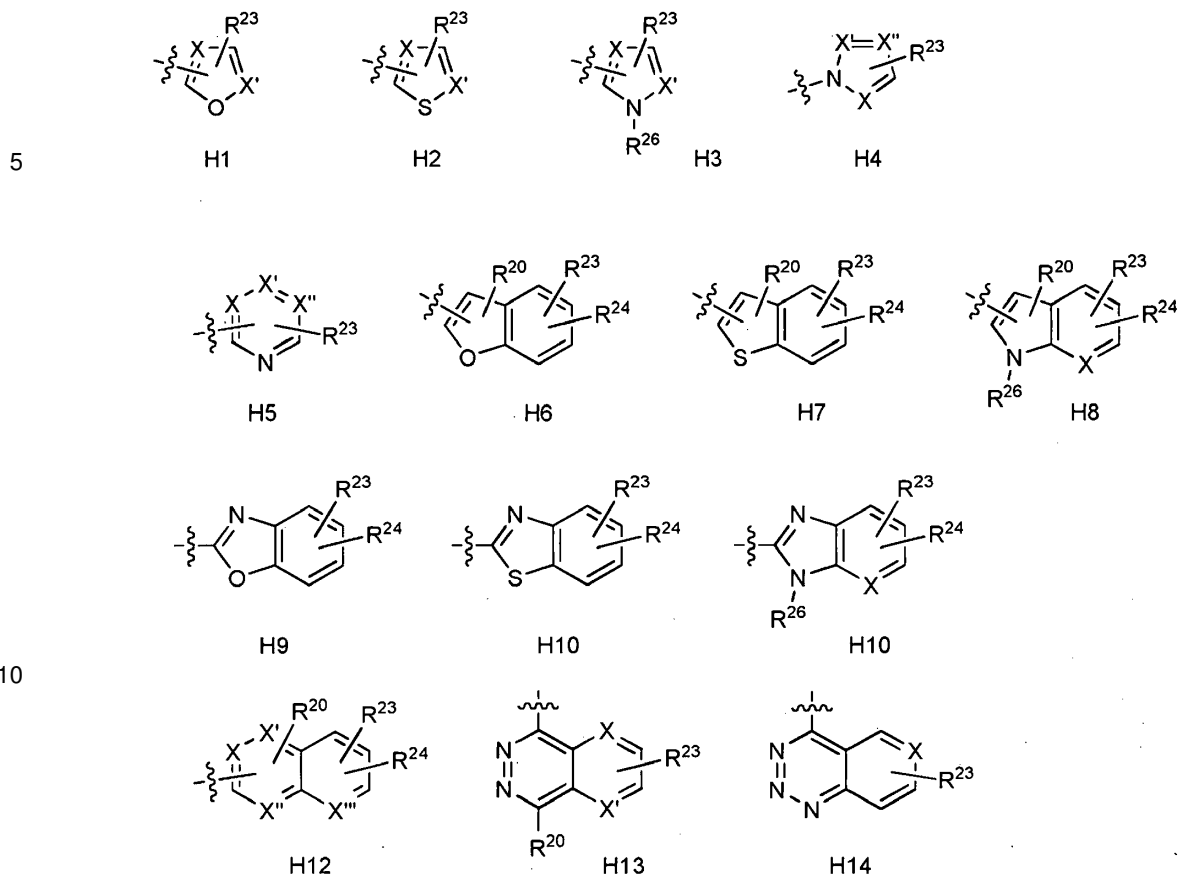


AA1

- R^{Alk} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, alquilo C_{1-12} ; alqueno C_{2-12} ; cicloalquilo; cicloalquil-alquilo C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;
- 5 R^{Ar} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, $-(CR^1R^4)_nR^{19}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$; o $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$;
- R^{Het} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, heterocicloalquilo; heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heteroarilo; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_qC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CR^1R^{13})_qOR^{14}$, $-(CR^1R^{13})_qSR^{15}$, $-(CR^1R^{13})_qSO_2R^{15}$, $-(CR^1R^{13})_qSO_2NR^{14}$, $-(CR^1R^{13})_qSO_2NR^{15}R^{16}$, $-(CR^1R^{13})_qNR^{14}SO_2R^{15}$, $-(CR^1R^{13})_qNR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$, $-(CR^1R^{13})_qPO(OR^1)_2$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$, $-(CH_2)_nS(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$, $-(CR^1R^{13})_qCOOR^{15}$; o $-(CR^1R^{13})_qCONR^{15}R^{16}$;
- 10 Z es, con la condición de que contenga menos de 25 átomos de carbono y/o heteroátomos, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_n$ -heteroaril- $(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_nCONR^1(CH_2)_m-$; o $-(CH_2)_nNR^1CONR^2(CH_2)_m-$;
- R^{OH} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, $-(CR^1R^{13})_qOH$;
- 20 $-(CR^1R^{13})_qSH$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mOH$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mOH$; $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_mOH$; hidroxil-alquilo C_{1-8} ; hidroxil-alqueno C_{2-8} ; hidroxil-cicloalquilo; o hidroxil-heterocicloalquilo;
- R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H; CF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} o aril-alquilo C_{1-6} ;
- R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H; F; CF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$;
- 25 $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$; o $-(CHR^1)_nO(CHR^2)_mR^{23}$, o
- R^4 and R^5 ; o R^5 y R^6 tomados juntos pueden formar: $=O$; $=NR^1$; $=NOR^1$; $=NOCF_3$; o $-(CHR^1)_p-$;
- R^4 y R^5 ; R^6 y R^7 ; R^7 y R^8 ; o R^6 y R^9 tomados juntos pueden formar: $-(CHR^1)_p-$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$; o
- 30 $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_m-$;
- R^9 es H; F; CF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$; $-(CHR^{10})_nNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; o $-(CHR^1)_nO(CHR^2)_mR^{23}$;
- 35 R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OCF_3 ; $OCHF_2$; CN; NO_2 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; o $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$.
- R^{13} es H; F; CF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heterocicloalquilo C_{1-6} ; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(CHR^1)_oOR^{15}$; $-OCOR^{15}$; $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$; $-COOR^{15}$; $-CONR^{15}R^{16}$; $-SO_2R^{15}$; o $-SO_2NR^{15}R^{16}$;
- 40 R^{14} es H; CF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; heteroaril-heterocicloalquilo; $-(CHR^1)_oOR^{15}$; $-(CHR^1)_oSR^{15}$; $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^1)_oCOOR^{15}$; $-(CHR^1)_oCONR^{15}R^{16}$; o $-(CHR^1)_oSO_2R^{15}$;
- 45 R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} son independientemente H; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C_{1-6} ; heterocicloalquil-alquilo C_{1-6} ; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; heteroaril-heterocicloalquilo; o los elementos estructurales $-NR^{15}R^{16}$ y $-NR^{17}R^{18}$ pueden formar independientemente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo;
- 50 R^{19} es un grupo arilo de una de las fórmulas



o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas

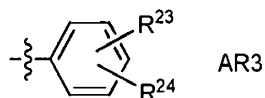


X, X', X'' y X''' son independientemente
 $-\text{CR}^{20}$; o N;

15 R^{20} y R^{21} son independientemente

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCHF_2 ; OCF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; $-(\text{CH}_2)_o\text{R}^{22}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$; $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{R}^{22}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{COR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$; $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{14}$; o $-(\text{CH}_2)_o\text{COR}^{15}$;

20 R^{22} es un grupo arilo de la fórmula



R^{23} , R^{24} y R^{25} son independientemente

25 H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; OCHF_2 ; OCF_3 ; alquilo C_{1-8} ; alqueno C_{2-8} ; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$; $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$; $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{26} es H; Ac; alquilo C_{1-8} ; o aril-alquilo C_{1-6} ;

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

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

30 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cada grupo " R^x " individual con el mismo número de índice x para $x = 1-26$ se selecciona independientemente cada

vez en una fórmula específica y, por lo tanto, pueden ser iguales o diferentes.

Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "alquilo", utilizado solo o en combinaciones (es decir, como parte de otro grupo, tal como "aril-alquilo C₁₋₆") designa radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada y puede estar opcionalmente sustituido. La expresión "alquilo C_{x-y}" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ contiene de uno a seis átomos de carbono. Entre los ejemplos representativos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo y similares.

El término "alqueno", tomado solo o en combinaciones, designa radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene, como mínimo, uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro dobles enlaces olefínicos. Tales restos alqueno están opcionalmente sustituidos y pueden existir independientemente en las configuraciones *E* o *Z* por doble enlace, que son todos parte de la invención. La expresión "alqueno C_{x-y}" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alqueno, tal como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", tomado solo o en combinaciones, se refiere a un resto alicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono y puede estar opcionalmente sustituido. Entre los ejemplos de este resto se incluyen, pero sin limitación a los mismos, ciclohexilo, norbornilo, decalinilo y similares.

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

El término "arilo", tomado solo o en combinaciones, designa radicales de hidrocarburos carbocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de seis miembros, tales como fenilo o naftilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes, tales como Br, Cl, F, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂, CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, fenilo o fenoxi.

El término "heteroarilo", tomado solo o en combinaciones, 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 en el que los radicales heteroarilo o las formas tautoméricas de los mismos pueden estar unidos a través de cualquier átomo adecuado. Dicho anillo o anillos de heteroarilo están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, como se ha indicado anteriormente para "arilo".

La expresión " aril-alquilo C_{x-y}", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{x-y} como se ha definido anteriormente, sustituido por un grupo arilo, como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos representativos de restos aril-alquilo C_{x-y} se incluyen, pero sin limitación a los mismos, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

La expresión "heteroaril-alquilo C_{x-y}", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{x-y} como se ha definido anteriormente, sustituido por un grupo arilo, como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de grupos heteroaril-alquilo C_{x-y} se incluyen piridin-3-ilmetilo, (1*H*-pirrol-2-il)etilo y similares.

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

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

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

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

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

Los términos "hidroxi", "alcoxi" y "ariloxi", tomados solos o en combinaciones, se refieren a los grupos de -OH, -O-alquilo y -O-arilo, respectivamente, en los que un grupo alquilo o un grupo arilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi C_{x-y}" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo -O-alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Entre los ejemplos representativos de grupos alcoxi se incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi y similares. Entre los ejemplos de ariloxi se incluyen, por ejemplo, fenoxi. Para evitar dudas, por ejemplo, la expresión "hidroxi-alquilo C₁₋₈" representa, entre otros, grupos tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxi-2,3-dimetilbutilo.

Con la expresión "opcionalmente sustituido", en general, se pretende indicar que un grupo, tal como, pero sin limitación al mismo, alquilo C_{x-y}, alqueno C_{x-y}, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_{x-y} y ariloxi puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de amino (-NH₂), dimetilamino, nitro (-NO₂), halógeno (F, Cl, Br, I), CF₃, ciano (-CN), hidroxi, metoxi, etoxi, feniloxi, benciloxi, acetoxi, oxo (=O), carboxi, carboxamida, metilo, etilo, fenilo, bencilo, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato.

En el contexto de la presente invención, la expresión "α-aminoácido de origen natural o no natural" comprende típicamente cualquier α-aminoácido natural, tal como los aminoácidos proteogénicos (más adelante se enumeran ejemplos), sus derivados naturales o semisintéticos y también α-aminoácidos de origen puramente sintético. Esta expresión incluye también α-aminoácidos que están opcionalmente sustituidos en el α-nitrógeno del aminoácido tal como, pero no limitado a, acetilación o alquilación, por ejemplo, metilación o bencilación.

La expresión "α-aminoácido alifático" se refiere a α-amino ácidos con una cadena lateral alifática, tales como, pero sin limitaciones, alanina, valina, leucina, isoleucina, *n*-octilglicina etc.

La expresión "α-aminoácido aromático" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende un grupo aromático o heteroaromático, tal como, pero no limitado a, fenilalanina, triptófano, histidina, *O*-metil-tirosina, 4-trifluorometil-fenilalanina, 3,4-dicloro-homofenilalanina etc.

La expresión "α-aminoácido de reticulación" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende una función capaz de reticularse a un segundo α-aminoácido mediante una interacción fuerte, tal como un enlace covalente o un contacto electrostático, tal como, pero no limitado a, cisteína, homocisteína, etc.

La expresión "α-aminoácido alcohólico" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende un grupo alcohólico o tialcohólico, es decir, una función hidroxi o sulfhidrilo, tal como, pero no limitado a, serina, treonina, etc.

Para evitar dudas, la expresión "cadena lateral sencilla" en el contexto de un α-aminoácido se refiere a una estructura en la que el α-carbono del aminoácido está covalentemente conectado a los grupos (en la cadena) del carbonilo (C=O) y nitrógeno (N), así como a un hidrógeno (H) y una cadena lateral variable, por ejemplo como se ha definido anteriormente. Una "cadena lateral sencilla" puede incluir también una estructura heterocíclica que comprende el átomo α-amino, tal como, pero sin limitaciones, prolina, ácido piperólico etc.

Para evitar dudas, el término "heteroátomo" se refiere a cualquier átomo que no es carbono o hidrógeno.

Los descriptores L y D, respectivamente, se refieren a la estereoquímica en la posición α de un α-aminoácido y se utilizan según la convención de Fischer-Rosanoff de la IUPAC.

Los peptidomiméticos de la presente invención también pueden ser diastereómeros (por ejemplo, epímeros) de los compuestos de fórmula (I) si en la descripción no se determina ninguna estereoquímica específica del centro quiral. Estos estereoisómeros se pueden preparar mediante una modificación del proceso descrito a continuación en el que se utilizan los isómeros apropiados (por ejemplo, epímeros/enantiómeros) de los materiales de partida quirales. En el caso de que en la descripción anterior la estereoquímica sea ambigua, cada epímero individual es parte de la presente invención, así como una mezcla de ambos.

Una realización adicional de la presente invención también puede incluir compuestos, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene un número de masa atómica o número másico diferente del número de masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza, por ejemplo, compuestos enriquecidos en ²H (D), ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹²⁷I etc. Estos análogos isotópicos y sus sales y formulaciones farmacéuticas se consideran agentes útiles en la terapia y/o diagnóstico, por ejemplo,

pero sin limitaciones, en las que un ajuste fino del tiempo de semivida *in vivo* podría conducir a un régimen de dosificación optimizado.

Una realización particular adicional de la presente invención se refiere a derivados de la fórmula general (I), en la que específicamente

T¹ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas AA1^D; AA3^D; AA4^D; AA5^D; o AA8^D.

T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas AA1; AA2; AA3; AA4; AA5; AA6; o AA8; y

P⁷ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas AA1^D; AA4^D; AA5^D; o AA8^D;

Una realización particular alternativa de la presente invención se refiere a derivados de la fórmula general (I), en la que específicamente

T¹ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas AA4^D; AA5^D; AA6^D; AA7^D; AA8^D; o AA9^D; y

T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas AA4; AA5; AA6; AA7; AA8; o AA9;

En otra realización particular de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen como sigue P¹, P³, P¹³ y P¹⁴ son independientemente Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; OctG; Met; Ala(Ppz); Dab; Dab(Ac); Dab(*c*Pr); Dab(*i*Pr); Dab(MeSO₂); Dap; Dap(Ac); Dap(*c*Pr); Dap(*i*Pr); Dap(MeSO₂); Lys; Lys(Bz); Lys(Me); Lys(Nic); Lys((5*R*)OH); Lys(4Oxa); hLys; Orn; Orn(Ac); Orn(*c*Pr); Orn(*i*Pr); Arg; hArg; Asn; Asp; Gln; Glu; Cit; Met(O₂); Ser; hSer; Ser(Bn); Ser(Me); Thr; *alo*Thr; Thr(Bn); Thr(Me); Bip; Bbta; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

P², P⁵ y P⁸ son independientemente

2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

P⁴ y P¹¹ son independientemente

Cys; o hCys;

P⁶ es Gly;

P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;

P⁹ es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr;

P¹⁰ es Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; u OctG; y

P¹² es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización particular adicional de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen como sigue

T¹ es ^DAla; ^DLys; ^DPro; ^DPro((4*S*)NH₂); ^DPro((4*S*)OH); ^DPip; ^DThr; o ^DTic;

T² es Ala; Dab; Lys; Glu; Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH); Pip; Tic; Oic; o Trp;

P¹, P³, P¹³ y P¹⁴ son independientemente

Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; OctG; Met; Ala(Ppz); Dab; Dab(Ac); Dab(*c*Pr); Dab(*i*Pr); Dab(MeSO₂); Dap; Dap(Ac); Dap(*c*Pr); Dap(*i*Pr); Dap(MeSO₂); Lys; Lys(Bz); Lys(Me); Lys(Nic); Lys((5*R*)OH); Lys(4Oxa); hLys; Orn; Orn(Ac); Orn(*c*Pr); Orn(*i*Pr); Arg; hArg; Asn; Asp; Gln; Glu; Cit; Met(O₂); Ser; hSer; Ser(Bn); Ser(Me); Thr; *alo*Thr; Thr(Bn); Thr(Me); Bip; Bbta; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃);

Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

P², P⁵ y P⁸ son independientemente

- 5 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn);
- 10 hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;
P⁴ y P¹¹ son independientemente

Cys; o hCys;

P⁶ es Gly;

P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;

- 15 P⁹ es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr;

P¹⁰ es Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; o OctG; y

P¹² es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 25 En incluso otra realización particular adicional de la presente invención, los elementos de la fórmula general (I) se definen tal como sigue

T¹ es ^DAla; ^DLys; ^DPro; ^DPro((4*S*)NH₂); ^DPro((4*S*)OH); ^DPip; ^DThr; o ^DTic;

T² es Ala; Dab; Lys; Glu; Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH); Pip; Tic; Oic; o Trp;

- 30 P¹ es Gly; Ala; Dab; Lys; Asp; Glu; Thr; His; o Tyr;

P² es His; o Tyr;

P³ es Ala; Ile; Dab; Dap; Lys; Orn; Glu; Thr; o Trp;

P⁴ es Cys;

P⁵ es Phe; Phe(4CF₃); Tyr; Trp; Trp(5OH); o His;

- 35 P⁶ es Gly;

P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;

P⁸ es Phe(4CF₃); Trp;

P⁹ es Thr;

P¹⁰ es Ile; Leu; o Val;

- 40 P¹¹ es Cys;

P¹² es Thr; o Tyr;

P¹³ es Ala; Dab; Asp; Glu; Gln; hSer; Thr; o Trp; y

P¹⁴ es Gly; Ala; Dab; Lys; Glu; Gln; hSer; Thr; His; o Trp;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 En lo sucesivo sigue una lista de abreviaturas, correspondiente a la práctica habitual adoptada generalmente, de aminoácidos que, o cuyos restos, son adecuados para los fines de la presente invención y a los que se hace referencia en el presente documento.

- 50 A pesar de esta determinación específica de aminoácidos, se observa que, para un experto en la técnica, es evidente que los derivados de estos aminoácidos, con propiedades estructurales y fisicoquímicas similares, conducen a análogos funcionales con actividad biológica similar y, por lo tanto, todavía forman parte de la esencia de la presente invención.

55	Ala	L-alanina
	Arg	L-arginina
	Asn	L-asparagina
	Asp	L-ácido aspártico
	Cit	L-citrulina
60	Cys	L-cisteína
	Gln	L-glutamina
	Glu	L-ácido glutámico
	Gly	Glicina
	His	L-histidina
65	Ile	L-isoleucina
	Leu	L-leucina

	Lys	L-lisina
	Met	L-metionina
	Orn	L-ornitina
	Phe	L-fenilalanina
5	Pro	L-prolina
	Ser	L-serina
	Thr	L-treonina
	Trp	L-triptófano
	Tyr	L-tirosina
10	Val	L-valina
	Ala(<i>t</i> Bu)	Ácido (S)-2-amino-4,4-dimetilpentanoico
	Ala(<i>c</i> Hex)	Ácido (S)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico
	Ala(<i>c</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico
	Ala(2Furilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(furan-2-il)propanoico
15	Ala(3Furilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(furan-3-il)propanoico
	Ala(1Im)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-1-il)propanoico
	Ala(2Im)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-2-il)propanoico
	Ala(Ppz)	Ácido (S)-2-amino-3-(piperazin-1-il)propanoico
	Ala(<i>c</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico
20	Ala(Pirazinilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirazin-2-il)propanoico
	Ala(1Pirazolilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-pirazol-1-il)propanoico
	Ala(3Pirazolilo)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-pirazol-3-il)propanoico
	Ala(2Pirimidina)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-2-il)propanoico
	Ala(4Pirimidina)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-4-il)propanoico
25	Ala(5Pirimidina)	Ácido (S)-2-amino-3-(pirimidin-5-il)propanoico
	Ala(2Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinolin-2-il)propanoico
	Ala(3Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinolin-3-il)propanoico
	Ala(4Quin)	Ácido (S)-2-amino-3-(quinolin-4-il)propanoico
	Bbta	Ácido (S)-2-amino-3-(1-benzotiofen-3-il)propanoico
30	Bip	Ácido (S)-2-amino-3-(4-bifenilil)propanoico
	Dab	Ácido (S)-2,4-diaminobutanoico
	Dab(Ac)	Ácido (S)-4-acetamido-2-aminobutanoico
	Dab(<i>c</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-4-(ciclopropilamino)butanoico
	Dab(<i>i</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-4-(isopropilamino)butanoico
35	Dab(MeSO ₂)	Ácido (S)-2-amino-4-(metilsulfonamido)butanoico
	Dap	Ácido (S)-2,3-diaminopropanoico
	Dap(Ac)	Ácido (S)-3-acetamido-2-aminopropanoico
	Dap(<i>c</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-3-(ciclopropilamino)propanoico
	Dap(<i>i</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-3-(isopropilamino)propanoico
40	Dap(MeSO ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(metilsulfonamido)propanoico
	Gly(<i>t</i> Bu)	Ácido (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico
	Gly(<i>c</i> Hex)	Ácido (S)-2-amino-2-ciclohexilacético
	Gly(<i>c</i> Pr)	Ácido (S)-2-amino-2-ciclopropilacético
	hAla(1Im)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-1-il)butanoico
45	hAla(2Im)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-2-il)butanoico
	hArg	Ácido (S)-2-amino-6-guanidinohexanoico
	hCha	Ácido (S)-2-amino-4-ciclohexilbutanoico
	hCys	Ácido (S)-2-amino-4-mercaptobutanoico
	hHis	Ácido (S)-2-amino-4-(1H-imidazol-5-il)butanoico
50	hLeu	Ácido (S)-2-amino-5-metilhexanoico
	hLys	Ácido (S)-2,7-diaminoheptanoico
	h2Pal	Ácido (S)-2-amino-4-(piridin-2-il)-butanoico
	h3Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-3-il)-butanoico
	h4Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)-butanoico
55	hPhe	Ácido (S)-2-amino-4-fenilbutanoico
	hSer	Ácido (S)-2-amino-4-hidroxibutanoico
	hTrp	Ácido (S)-2-amino-4-(1H-indol-3-il)butanoico
	hTyr	Ácido (S)-2-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoico
	His(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)propanoico
60	His(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(1-bencil-1H-imidazol-5-il)propanoico
	Lys(Bz)	Ácido (S)-2-amino-6-benzamidohexanoico
	Lys(Me)	Ácido (S)-2-amino-6-(metilamino)hexanoico
	Lys(Nic)	Ácido (S)-2-amino-6-(nicotinamido)hexanoico
	Met(O ₂)	Ácido (S)-2-amino-4-(metilsulfonil)butanoico
65	1Nal	Ácido (S)-2-amino-3-naftalen-1-ilpropanoico
	2Nal	Ácido (S)-2-amino-3-naftalen-2-ilpropanoico

	Nle	Ácido (S)-2-amino-2-hexanoico
	Nle(6OBn)	Ácido (S)-2-amino-6-(benciloxi)hexanoico
	Nva	Ácido (S)-2-aminopentanoico
	OctG	Ácido (S)-2-aminodecanoico
5	Oic	Ácido (2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carboxílico
	Orn(Ac)	Ácido (S)-5-acetamido-2-aminopentanoico
	Orn(cPr)	Ácido (S)-2-amino-5-(ciclopropilamino)pentanoico
	Orn(iPr)	Ácido (S)-2-amino-5-(isopropilamino)pentanoico
	2Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-2-il)propiónico
10	3Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-3-il)propiónico
	4Pal	Ácido (S)-2-amino-3-(piridin-4-il)propiónico
	Phe(2Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-clorofenil)propanoico
	Phe(3Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)propanoico
	Phe(4Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-clorofenil)propanoico
15	Phe(3,4Cl ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-diclorofenil)propanoico
	Phe(2F)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-fluorofenil)propanoico
	Phe(3F)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propanoico
	Phe(4F)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propanoico
	Phe(3,4F ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propanoico
20	Phe(3CN)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-cianofenil)propanoico
	Phe(4CN)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-cianofenil)propanoico
	Phe(2CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(2-(trifluorometil))propanoico
	Phe(3CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(3-(trifluorometil))propanoico
	Phe(4CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(trifluorometil))propanoico
25	Phe(3,4(CF ₃) ₂)	Ácido (S)-2-amino-3-(3,4-bis(trifluorometil))propanoico
	Phe(4COOMe)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)propanoico
	Phg	Ácido (S)-2-amino-2-fenilacético
	Pip	Ácido (S)-piperidin-2-carboxílico
	Pro((4R)NH ₂)	Ácido (2S,4R)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
30	Pro((4S)NH ₂)	Ácido (2S,4S)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4R)OH)	Ácido (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
	Pro((4S)OH)	Ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
	Ser(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(benciloxi)propanoico
	Ser(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-metoxi-propanoico
35	Thi	Ácido (S)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoico
	aloThr	Ácido (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-butanoico
	Thr(Bn)	Ácido (2S,3R)-2-amino-3-(benciloxi)butanoico
	Thr(Me)	Ácido (2S,3R)-2-amino-3-(metiloxi)butanoico
	Thz	Ácido (R)-tiazolidin-4-carboxílico
40	Thz(5,5Me ₂)	Ácido (R)-2,2-dimetiltiazolidin-4-carboxílico
	Tic	Ácido (S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
	Tic(7OH)	Ácido (S)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico
	Trp(7Aza)	Ácido (S)-2-amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)propanoico
	Trp(5Br)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-bromo-1H-indol-3-il)propanoico
45	Trp(6Br)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-bromo-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(6CF ₃)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(5Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(6Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(6-cloro-1H-indol-3-il)propanoico
	Trp(5,6Cl)	Ácido (S)-2-amino-3-(5,6-dicloro-1H-indol-3-il)propanoico
50	Trp(5OH)	Ácido (S)-2-amino-3-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)propanoico
	Tyr(Bn)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)propanoico
	Tyr(Me)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico
	Tyr(Ph)	Ácido (S)-2-amino-3-(4-fenoxifenil)propanoico
	Tyr(4OHPh)	Ácido (S)-2-amino-3-[4-(4-hidroxifenoxi)fenil]propanoico
55	Tza	Ácido (S)-2-amino-3-(tiazol-4-il)propanoico

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

60 En una realización preferente de la presente invención, los peptidomiméticos en horquilla β de la fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

65 ciclo(-Glu-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Dab-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DAla-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);

- ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DAla-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Dab-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Hse-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Leu-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 5 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Val-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Phe(4CF₃)-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Ile-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Dap-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Dab-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 10 ciclo(-Tyr-His-Dab-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4S)NH₂)-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4R)OH)-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4R)NH₂)-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro((4R)OH)-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 15 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp(5OH)-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);
 ciclo(-Tyr-His-Ala-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Lys-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Dab-);
 20 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pip-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Tic-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Oic-);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

En una realización particularmente preferente de la presente invención los peptidomiméticos en horquilla β de la fórmula **(I)** se seleccionan del grupo que consiste en:

- ciclo(-Tyr-His-Ile-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-);
 30 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro((4S)OH)-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro((4S)NH₂)-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPip-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Tyr-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 35 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Hse-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DTic-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Trp-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Asp-Lys-^DPro-Pro-);
 40 ciclo(-Tyr-His-Ile-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp(5OH)-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45

Una realización adicional de la presente invención se refiere a la preparación de los presentes peptidomiméticos en horquilla β mediante un proceso que comprende las etapas de

- 50 (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado de dicho aminoácido N-
 protegido adecuadamente que en el producto final deseado está en la posición T¹ o T² o P¹ a P¹⁴ como se ha
 definido anteriormente; estando cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de
 aminoácido N-prottegido de la misma forma adecuadamente protegido;
 (b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (a);
 (c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado de dicho aminoácido N-prottegido que en el
 55 producto final deseado está en la posición del elemento siguiente (T o P), siguiendo en sentido antihorario o
 en sentido horario la secuencia según la fórmula general **(I)** en orientación -COOH a -NH₂; estando cualquier
 grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-prottegido de la misma forma
 adecuadamente protegido;
 (d) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
 60 (e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los restos de aminoácidos;
 (f) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la
 molécula y transformar químicamente el grupo o los grupos reactivos liberados de este modo;
 (g) desprender el producto obtenido de este modo del soporte sólido;
 (h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
 65 (i) retirar todos los grupos protectores presentes en los grupos funcionales de cualquier miembro de la
 cadena de los restos de aminoácidos y, si se desea, cualquier grupo protector que puede estar presente

adicionalmente en la molécula;

(j) si se desea, formar un puente disulfuro entre los restos que contienen sulfhidrilo en P⁴ y P¹¹;

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

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

10 El proceso de la presente invención puede llevarse a cabo ventajosamente como síntesis de matriz paralela para dar bibliotecas de peptidomiméticos en horquilla β fijados sobre plantilla de la fórmula general anterior (I). Dicha síntesis paralela permite obtener matrices de numerosos (normalmente de 24 a 192, típicamente 96) compuestos de fórmula general (I) con altos rendimientos y purzas definidas, minimizando la formación de subproductos diméricos y poliméricos. Por consiguiente, la elección adecuada del soporte sólido funcionalizado (es decir, soporte sólido más molécula enlazadora), las plantillas y el sitio de ciclación desempeña un papel clave.

15 El soporte sólido funcionalizado deriva convenientemente de poliestireno ("PS") reticulado, preferentemente, con el 1-5%, divinilbenceno; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel[®]); and resinas de poliacrilamida (véase también Obrecht, D.; Villalgordo, J.-M, "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

20 El soporte sólido se funcionaliza mediante un enlazador, es decir, una molécula espaciadora bifuncional que contiene en un extremo un grupo de anclaje para la fijación al soporte sólido y en el otro extremo un grupo funcional selectivamente escindible utilizado para las transformaciones químicas posteriores y los procedimientos de escisión. Para los fines de la presente invención se utilizan dos tipos de enlazadores:

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

35 Los enlazadores de tipo 2 están diseñados para liberar, en última instancia, el grupo carboxilo en condiciones ácidas. Los enlazadores de esta forma de ésteres lábiles en medio ácido con el grupo carboxilo de los aminoácidos, por lo general ésteres de bencilo, de benzhidrilo y de tritilo lábiles en medio ácido; entre los ejemplos de dichas estructuras enlazadoras se incluyen 2-metoxi-4-hidroximetilfenoxi (enlazador Sasrin[®]), 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)fenoxi (enlazador de Rink), ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (enlazador HMPB), tritilo y 2-clorotritilo. Preferentemente, el soporte deriva de poliestireno reticulado, de la forma más preferente, con el 1-5%, divinilbenceno y funcionalizado mediante el enlazador 2-clorotritilo.

45 Cuando se lleva a cabo como síntesis en matriz paralela, el proceso de la presente invención puede llevarse a cabo ventajosamente tal como se describe más adelante en el presente documento, pero será inmediatamente evidente para los expertos en la técnica cómo estos procedimientos tendrán que modificarse en caso de que se desee sintetizar un único compuesto de la fórmula anterior (I).

50 Una serie de recipientes de reacción (normalmente de 24 a 192, típicamente 96) igual al número total de compuestos para sintetizar mediante el método paralelo, se cargan con de 25 a 1.000 mg, preferentemente 100 mg, del soporte sólido funcionalizado apropiado que se deriva preferentemente a partir de poliestireno reticulado con del 1 al 3% de divinilbenceno o de resina Tentagel.

55 El disolvente que se va a utilizar debe ser capaz de hinchar la resina e incluye, pero no está limitado a, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), alcohol isopropílico y similares. Las mezclas de disolvente que contienen, como mínimo, como un componente un disolvente polar (por ejemplo, TFE al 20%/DCM, THF al 35%/NMP) son beneficiosas para asegurar una reactividad y solvatación altas de las cadenas de péptido unido a resina (Fields, G. B., Fields, C. G., J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 4202-4207).

60 Con el desarrollo de varios enlazadores que liberan el grupo de ácido carboxílico C-terminal en condiciones ácidas suaves, sin afectar a los grupos lábiles en medio ácido que protegen los grupos funcionales en la cadena o cadenas laterales, se han realizado avances considerables en la síntesis de fragmentos de péptido protegidos. El enlazador derivado de alcohol 2-metoxi-4-hidroxibencilico (enlazador Sasrin[®], Mergler y otros, Tetrahedron Lett. 1988, 29 4005-4008) es escindible con ácido trifluoroacético diluido (TFA al 0,5-1% en DCM) y es estable en las condiciones de desprotección de Fmoc durante la síntesis de péptidos, siendo los grupos protectores adicionales basados en

Boc/t-Bu compatibles con este esquema de protección. Otros enlazadores que son adecuados para los procesos de la presente invención incluyen el enlazador 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi súper lábil en medio ácido (enlazador de Rink, Rink, H. Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787-3790), en los que la retirada del péptido requiere ácido acético al 10% en DCM o ácido tricloroacético al 0,2% en DCM; el enlazador derivado de ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxi-fenoxi)butírico (enlazador HMPB, Flörsheimer & Riniker, Peptides 1991.1990 131) que también se escinde con TFA al 1%/DCM con el fin de dar un fragmento peptídico que contiene todos los grupos protectores de cadena lateral lábiles en medios ácidos; y, además, el enlazador cloruro de 2-clorotritilo (Barlos y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), que permite el desprendimiento de péptido utilizando una mezcla de ácido acético glacial/trifluoroetano/DCM (1:2:7) durante aproximadamente 30 minutos.

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

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

Cbz	benciloxicarbonilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
Alloc	aliloxicarbonilo
Teoc	trimetilsililetoxicarbonilo
Tcc	tricloroetoxicarbonilo
Nps	<i>o</i> -nitrofenilsulfonilo
Trt	trifenilmetilo o tritilo

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

tBu	<i>tert</i> -butilo
Bn	bencilo
Me	metilo
Ph	fenilo
Pac	fenacilalilo
Tse	trimetilsililetilo
Tce	tricloroetilo

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

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

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

tBu	<i>tert</i> -butilo
Bn	bencilo
Trt	tritilo

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

Acm	acetamidometilo
tBu	<i>tert</i> -butilo
Bn	bencilo
Trt	tritilo
Mtr	4-metoxitritilo.

Los derivados de aminoácido protegido con 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) se utilizan preferentemente como bloques de construcción para la construcción de los miméticos de bucle en horquilla β fijados a la plantilla de fórmula (I). Para la desprotección, es decir, la escisión del grupo Fmoc, se puede utilizar piperidina al 20% en DMF al 2% o DBU/piperidina al 2% en DMF.

La cantidad del reactante, es decir del derivado de aminoácido, es por lo general, de 1 a 20 equivalentes basándose en los miliequivalentes por gramo (meq/g) de carga del soporte sólido funcionalizado (típicamente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesada inicialmente en el tubo de reacción. Si es necesario, se pueden utilizar equivalentes adicionales de reactantes, para dirigir la reacción a su finalización en un tiempo razonable. Los tubos de reacción, en combinación con el bloque de soporte y el colector, se reinsertan en el bloque de depósito y el aparato se fija. Se inicia el flujo de gas a través del colector para proporcionar un entorno controlado, por ejemplo,

5 nitrógeno, argón, aire y similares. El flujo de gas también se puede calentar o enfriar antes de fluir a través del colector. El calentamiento o enfriamiento de los pocillos de reacción se alcanza calentando el bloque de reacción y, respectivamente, enfriándolo externamente con isopropanol/hielo seco y similares, para llevar a cabo las reacciones de síntesis deseadas. La agitación se consigue mediante agitación o agitación magnética (dentro del tubo de reacción). Las estaciones de trabajo preferentes (aunque, sin embargo, sin limitarse a las mismas) son la estación Combi-chem de Labsource y el sintetizador MultiSyn Tech's-Syro.

10 La formación del enlace amida requiere la activación del grupo α -carboxilo para la etapa de acilación. Si esta activación se lleva a cabo por medio de las carbodiimidias de utilización común, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC, Sheehan & Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) o diisopropilcarbodiimida (DIC, Sarantakis y otros, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), la diciclohexilurea y diisopropilurea resultantes son, respectivamente, insoluble y soluble en los disolventes utilizados generalmente. En una variación del método de carbodiimida, se incluye 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König & Geiger, Chem. Ber 1970, 103, 788-798) como aditivo a la mezcla de acoplamiento. HOBt impide la deshidratación, suprime la racemización de los aminoácidos activados y actúa como catalizador para mejorar las reacciones de acoplamiento lentas. Se han utilizado determinados reactivos de fosfonio como reactivos de acoplamiento directo, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP, Castro y otros, Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis, 1976, 751-752), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste y otros, Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208), o tetrafluoroborato (TBTU) o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU, Knorr y otros, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio y uronio son también adecuados para la formación *in situ* de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácidos protegidos. Más recientemente también se han utilizado difenoxifosforil azida (DPPA) o tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)/7-aza-1-hidroxi benzotriazol (HOAt, Carpino y otros, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281) como reactivos de acoplamiento.

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

35 El intermedio unido a la resina dentro de cada tubo de reacción se lava el exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante exposición repetitiva a uno o más disolventes puros.

40 Los procedimientos de lavado se repiten hasta aproximadamente 30 veces (preferentemente aproximadamente 5 veces), controlando la eficacia de eliminación del reactivo, el disolvente y el subproducto mediante métodos tales como TLC, GC, CL-EM o inspección de los lavados.

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

50 Antes de desprender este péptido lineal completamente protegido del soporte sólido, es posible, si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y sustituir apropiadamente el grupo o los grupos reactivos liberados de este modo. Con este fin, el o los grupos funcionales en cuestión inicialmente deben estar protegidos por un grupo protector que se puede eliminar selectivamente sin afectar al resto de los grupos protectores presentes. Alloc (aliloxicarbonilo) es un ejemplo para un grupo protector de amino de este tipo que se puede retirar selectivamente, por ejemplo, por medio de Pd⁰ y fenilsilano en CH₂Cl₂, sin afectar a los grupos protectores restantes, tales como Fmoc, presentes en la molécula. El grupo reactivo liberado de este modo puede tratarse con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. Así, por ejemplo, un grupo amino se puede acilar mediante un agente acilante correspondiente al sustituyente acilo que se va a introducir.

55 Después de la separación del péptido lineal completamente protegido del soporte sólido, las soluciones/extractos individuales se manipulan después según sea necesario aislar los compuestos finales. Las manipulaciones típicas incluyen, pero no se limitan a, evaporación, concentración, extracción líquido/líquido, acidificación, basificación, neutralización o reacciones adicionales en solución.

60 Las soluciones que contienen derivados de péptidos lineales totalmente protegidos que se han escindido del soporte sólido y neutralizado con una base, se evaporan. A continuación, la ciclación se efectúa en solución utilizando disolventes tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Para la ciclación se pueden utilizar varios reactivos de acoplamiento que se han mencionado anteriormente como activadores de la formación de enlaces amida. La duración de la ciclación es de aproximadamente 6-48 horas, de forma preferente aproximadamente 16 horas. Se sigue el progreso de la reacción mediante, por ejemplo, RP-HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución de

fase inversa). A continuación, el disolvente se elimina mediante evaporación, el derivado de péptido cíclico completamente protegido se disuelve en un disolvente que no es miscible con agua, tal como DCM, y la solución se extrae con agua o una mezcla de disolventes miscibles con agua, a fin de eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

5 Finalmente, el derivado de péptido totalmente protegido se trata con TFA al 95%, H₂O al 2,5%, TIS al 2,5% o TFA al 87,5%, DODT al 2,5%, tioanisol al 5%, H₂O al 5% u otra combinación de secuestrantes para efectuar la escisión de los grupos protectores. El tiempo de la reacción de escisión normalmente es de 30 minutos a 12 horas, preferentemente de aproximadamente 2,5 horas. Los componentes volátiles se evaporaron hasta sequedad y el péptido bruto se disuelve en AcOH al 20% en agua y se extrae con éter isopropílico u otros disolventes que son, por lo tanto, adecuados. La capa acuosa se recoge y se evapora hasta sequedad y se obtiene el péptido cíclico totalmente desprotegido. Como alternativa, el péptido cíclico desprotegido se puede precipitar y lavar con Et₂O frío.

15 Para algunos compuestos de la presente invención según la fórmula general **(I)** se requieren etapas de síntesis adicionales. Estas transformaciones se pueden aplicar sobre un péptido cíclico o lineal parcialmente desprotegido, unido o ya liberado del soporte sólido o sobre la molécula desprotegida final.

20 Por ejemplo, la formación del puente disulfuro puede llevarse a cabo, como se describe más adelante en el presente documento, mediante agitación del péptido ciclado y totalmente desprotegido durante 24 horas en agua que contiene DMSO hasta el 15% en volumen, tamponada con NH₄HCO₃ hasta un pH 5–6, o tamponada con acetato de amonio hasta un pH 7–8 o ajustada con hidróxido de amonio a pH 8. Como alternativa, se aplica una solución de 10 equivalentes de solución de yodo en DMF o en una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH durante 1,5 horas, que se repite durante otras 3 horas con una solución de yodo recién preparada. Después de la evaporación hasta sequedad, el derivado de péptido cíclico con puentes disulfuro y completamente desprotegido de fórmula **(I)** se obtiene como producto final.

25 En función de su pureza, este derivado peptídico se puede utilizar directamente para ensayos biológicos o tiene que purificarse adicionalmente, por ejemplo, mediante HPLC preparativa.

30 Como se ha mencionado anteriormente, es, por lo tanto, posible, si se desea, convertir un producto completamente desprotegido de fórmula **(I)** obtenido de este modo en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, obtenida de este modo en el correspondiente compuesto libre de fórmula **(I)** o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente. Cualquiera de estas operaciones se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica.

35 En general, los bloques componentes para los peptidomiméticos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos de la bibliografía (más adelante se describe un ejemplo), que conoce un experto en la técnica o que están disponibles comercialmente. Para la presente invención se llevaron a cabo algunas síntesis nuevas adicionales y se describen en los ejemplos. Todos los otros aminoácidos correspondientes se han descrito ya sea como racematos sin protección o bien protegidos con Boc o con Fmoc, isómeros (D) o (L). Se apreciará que los bloques componentes de los aminoácidos no protegidos pueden transformarse fácilmente en los correspondientes bloques componentes de aminoácidos protegidos con Fmoc requeridos para la presente invención mediante manipulaciones estándar del grupo protector. Las revisiones que describen métodos generales para la síntesis de α-aminoácidos incluyen: R. Duthaler, Tetrahedron (Report) 1994, 349, 1540–1650; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α-amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989. Un método especialmente útil para la síntesis de α-aminoácidos ópticamente activos relevantes para la presente invención incluye resolución cinética utilizando enzimas hidrolíticas (M. A. Verhovskaya, I. A. Yamskov, Russian Chem. Rev. 1991, 60, 1163–1179; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α-amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol.7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989, Capítulo 7, págs. 257–279). La resolución cinética con enzimas hidrolíticas implica la hidrólisis de amidas y nitrilos mediante aminopeptidasas o nitrilasas, la escisión de los grupos N-acilo por acilasas, y la hidrólisis del éster por las lipasas o proteasas. Está bien documentado que determinadas enzimas conducirán específicamente a enantiómeros (L) puros, mientras que otros dan los correspondientes enantiómeros (D) (por ejemplo, R. Duthaler, Tetrahedron Report 1994, 349, 1540–1650; R. M. Williams, "Synthesis of optically active α-amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J. E. Baldwin, P. D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989).

60 Los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones con el fin de inhibir la actividad del receptor FPR1, lo que da lugar al efecto terapéutico deseado en el ser humano o, debido a su etiología similar, en otros mamíferos. Especialmente se pueden utilizar como agentes para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir enfermedades o afecciones en las áreas de enfermedad de enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas, trastornos inmunológicos, neuroinflamación, trastornos neurológicos, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades infecciosas, lesiones por reperforación de isquemia y cáncer. Estados patológicos específicos que entran dentro de las áreas descritas anteriormente son, por ejemplo, inflamación pulmonar aguda y crónica, EPOC, asma, enfisema, inflamación del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, inflamación aguda de la piel,

dermatitis atópica, eccema, psoriasis, rosácea, acné, dermatosis neutrofilica, trastorno de neutrófilos, trastorno de eosinófilos, enfermedades asociadas con monocitos/macrófago, síndrome de Jobs, síndrome de Chediak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria, fibrosis quística, peritonitis, periodontitis, sepsis, neumonía, infección bacteriana y trastornos de la proliferación, tal como, por ejemplo, cáncer.

5 Para su utilización como ingredientes activos de un medicamento, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden administrar individualmente, como mezclas de varios peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos. El o los ingredientes activos que consisten en, o que contienen, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden administrar
10 *per se* o aplicarse como una preparación farmacéutica, por ejemplo, una formulación apropiada junto con vehículos, diluyentes o excipientes bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden fabricar por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de comprimidos recubiertos, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de un modo convencional utilizando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los peptidomiméticos en horquilla β en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende del método de administración elegido.

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

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

30 Para inyecciones, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden formular en soluciones adecuadas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o solución salina fisiológica. La solución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, los peptidomiméticos en horquilla β pueden estar en forma de polvo para combinar con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de utilizar.

35 Para la administración transmucosal, en la formulación se utilizan penetrantes adecuados para atravesar la barrera conocidos en la técnica.

Para administración oral, los compuestos de la presente invención se pueden formular fácilmente combinando los peptidomiméticos en horquilla β activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención como comprimidos, 40 píldoras, pastillas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones etc., para ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Para las formulaciones orales, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, los excipientes adecuados incluyen cargas, tales como azúcares, tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; preparaciones de celulosa tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulación; y agentes aglutinantes. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidonas reticuladas, agar o ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato de sodio. Si se desea, las formas de dosificación sólidas pueden recubrirse con azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar.

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

55 Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos, pastillas etc., formulados de forma convencional.

Para la administración mediante inhalación, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se liberan de forma conveniente en forma de un pulverizador en aerosol a partir de envases o un nebulizador presurizado, con la utilización de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosis puede determinarse proporcionando una válvula la cual administra una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para utilizar en un inhalador o insuflador de modo que contengan una mezcla en polvo de los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

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

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención también se pueden formular como preparaciones depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular.

5 Para la fabricación de tales preparaciones depot de los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como sales poco solubles.

Además, se pueden utilizar otros sistemas de administración farmacéutica tales como liposomas y emulsiones bien conocidos en la técnica. También se pueden utilizar determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.

10 Adicionalmente, los peptidomiméticos en 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 técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los

15 compuestos durante unas semanas durante hasta más de 3 años. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del agente terapéutico, se pueden utilizar estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

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

20

Además, los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse *per se* o en cualquier formulación adecuada en diferentes formas morfológicas en estado sólido, que pueden o no contener diferentes cantidades de disolvente, por ejemplo el hidrato que queda del proceso de cristalización.

25

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

30

Para la utilización de tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos con una etiología que comprende una actividad incrementada de FPR1 y/o sus ligandos endógenos o exógenos (por ejemplo, *N*-formilmetionina etc.) o se asocia con la misma, los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención o composiciones de los mismos, se administran o se aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz entra bien en las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.

35

La dosis eficaz de los ingredientes activos utilizados puede variar dependiendo del compuesto o preparación farmacéutica en particular utilizado el modo de administración y la gravedad y el tipo de la afección tratada. Por lo tanto, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con factores, que incluyen la vía de administración y la ruta de aclaramiento, por ejemplo la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario experto en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, mejorar o detener el la progresión de la afección o enfermedad. La precisión óptima en el logro de la

40 concentración de los ingredientes activos sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos a los sitios diana. Esto implica considerar la distribución, el equilibrio y la eliminación de los ingredientes activos.

45

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

50

La presente invención se describirá adicionalmente a continuación en los siguientes ejemplos, que se pretende que sean ilustrativos únicamente y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente invención de ninguna manera.

55

Se utilizan las abreviaturas siguientes:

Ac	Acetilo;
60 BSA	Seroalbúmina bovina;
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
DCHA	Diciclohexilamina;
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo;
DIPEA	Diisopropiletilamina;
65 DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco;
DODT	3,6-dioxa-1,8-octanoditiol;

	FCS	Suero bovino fetal;
	Fmoc	Fluorenilmetilmetiloxycarbonilo;
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-Aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
	HBSS	Solución salina tamponada de Hank;
5	HBTU	Hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
	HCTU	Hexafluorofosfato de O-(6-clorobenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;
	Hepes	Ácido 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinaetanosulfónico;
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
	IMDM	Medio de Dulbecco modificado por Iscove;
10	PyBop [®]	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
	TIS	Triisopropilsilano;
	TPP	Trifenilfosfina;
	RPMI	Medio del Roswell Park Memorial Institute;
	T.A.	Temperatura ambiente.

15

Ejemplos

1. Síntesis peptídica

20 1.1 Procedimientos generales de síntesis

A continuación se ejemplifica un método general para la síntesis de los peptidomiméticos de la presente invención. Con el fin de demostrar el concepto principal y no limita ni restringe la presente invención de ninguna manera. Un experto en la técnica es fácilmente capaz de modificar estos procedimientos, especialmente, pero sin limitaciones, la elección de una posición de partida diferente dentro del sistema de anillo, para aun así lograr la preparación de los compuestos peptidomiméticos cíclicos reivindicados de la presente invención.

25

Acoplamiento del primer resto de aminoácido protegido a la resina

30 En un matraz seco, una resina de cloruro de 2-clorotritilo (poliestireno, 1% reticulado; carga: 1,4 mmol/g) se hinchó en CH₂Cl₂ seco durante 30 minutos (7 ml de CH₂Cl₂ por g de resina). Se añadió una solución de 0,8 eq. del aminoácido protegido con Fmoc y 6 eq. de DIPEA en CH₂Cl₂/DMF seca (4/1) (10 ml por g de resina). Después de agitar durante 2-4 horas a T.A., la resina se eliminó mediante filtración y se lavó sucesivamente con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂, DMF y CH₂Cl₂. A continuación, se añadió una solución de CH₂Cl₂/MeOH/DIPEA seco (17:2:1) (10 ml por g de resina). Después de agitar 3 veces de 30 minutos, la resina se eliminó mediante filtración en un embudo sinterizado previamente pesado y se lavó sucesivamente con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂ (2x) y Et₂O (2x). La resina se secó en alto vacío durante la noche. La masa final de la resina se calculó antes del control cualitativo.

35

40 Se prepararon las siguientes resinas precargadas: resina Fmoc-Ala-2-clorotritilo, resina Fmoc-Cys-2-clorotritilo, resina Fmoc-Dab-2-clorotritilo, resina Fmoc-Gly-2-clorotritilo, resina Fmoc-Lys-2-clorotritilo, resina Fmoc-Oic-2-clorotritilo, resina Fmoc-Pip-2-clorotritilo, resina Fmoc-Pro-2-clorotritilo, resina Fmoc-^DPro-2-clorotritilo, resina Fmoc-Tic-2-clorotritilo, resina Fmoc-Trp-2-clorotritilo.

45 *Síntesis del fragmento peptídico completamente protegido*

La síntesis se llevó a cabo en un sintetizador Syro-peptide (MultiSynTech GmbH) utilizando de 24 a 96 vasos de reacción. En cada vaso se introdujeron aproximadamente 80 mg de la resina anterior (peso de la resina antes de la carga). Se programaron los siguientes ciclos de reacción y se llevaron a cabo:

50

Etapa	Reactivo	Tiempo
1	CH ₂ Cl ₂ , lavado e hinchado (manual)	1 x 3 min
2	DMF, lavado e hinchado	2 x 30 min
3	Piperidina/DMF al 20%	1 x 5 min y 1 x 15 min
4	DMF, lavado	5 x 1 min
5	3,5 eq. de Fmoc-aminoácido/DMF + 3,5 eq. de PyBOP + 7 eq. de DIPEA	1 x 60 min
6	3,5 eq. de Fmoc-aminoácido/DMF + 3,5 eq. de HATU o PyBOP o HCTU + 7 eq. de DIPEA	1 x 60 min

Etapa	Reactivo	Tiempo
7	DMF, lavado	5 x 1 min
8	Piperidina/DMF al 20%	1 x 5 min y 1 x 15 min
9	DMF, lavado	5 x 1 min
10	CH ₂ Cl ₂ , lavado al final de la síntesis)	3 x 1 min

Las etapas **5 a 9** se repiten para añadir cada resto de aminoácido.

- 5 Después de finalizada la síntesis del fragmento peptídico totalmente protegido, se utilizaron los procedimientos de escisión, ciclación y procesamiento, como se describe en el presente documento más adelante, para la preparación de los compuestos finales.

Escisión, ciclación de la estructura principal, desprotección y formación de puentes disulfuro

10 Después de montar el péptido lineal, la resina se suspendió en 1 ml de TFA al 1% en CH₂Cl₂ (v/v; 0,14 mmol) durante 3 minutos y se filtró, y el filtrado se neutralizó con 1 ml de DIPEA al 20% en CH₂Cl₂ (v/v; 1,15 mmol). Este procedimiento se repitió cuatro veces para asegurar la finalización de la escisión. La resina se lavó tres veces con 1 ml de CH₂Cl₂. Las capas de CH₂Cl₂ que contenían el producto se evaporaron hasta sequedad.

15 El péptido lineal completamente protegido se solubilizó en 8 ml de DMF seca. A continuación, se añadieron al péptido 2 eq. de HATU y 2 eq. de HOAt en DMF seca (1–2 ml) y 4 eq. de DIPEA en DMF seca (1–2 ml), seguido de agitación durante aproximadamente 16 horas. Los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación. El péptido cíclico en bruto se disolvió en 7 ml de CH₂Cl₂ y se lavó tres veces con 4,5 ml de acetonitrilo al 10% en agua (v/v). A continuación, la capa de CH₂Cl₂ se evaporó hasta sequedad.

20 Para desproteger completamente el péptido, se añadieron 7 ml del cóctel de escisión TFA/DODT/tioanisol/H₂O (87,5:2,5:5:5) y la mezcla se mantuvo durante 2,5-4 horas a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se evaporó casi hasta sequedad y el péptido se precipitó con 7 ml de Et₂O frío. El precipitado se lavó 3 veces con 4 ml de Et₂O frío.

30 El péptido cíclico desprotegido se trata finalmente con 0,5 ml de DMSO en una solución de H₂O/AcOH (95:5; ajustado a un pH = 6 con NH₄HCO₃) durante 24 horas a T.A. para formar el puente disulfuro. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el resto se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa.

Procedimiento de purificación (CL-EM preparativa de fase inversa)

35 Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa utilizando una columna Phenomenex Gemini nX-C18, 30 x 100 mm, 5 µm (n.º de cat. 00D-4435-U0-AX) o una columna Waters XBridge C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm (n.º de cat. 186002982).

Las fases móviles utilizadas fueron:

40 A: TFA al 0,1% en agua/acetonitrilo 95/5 v/v
B: TFA al 0,1% en acetonitrilo

45 Las pendientes del gradiente en las carreras preparativas se adaptaron cada vez basándose en el análisis de CL-EM analítica del producto en bruto. Como ejemplo, se ejecutó una carrera típica (purificación del **ejemplo 11**) utilizando la columna Phenomenex con un caudal de 35 ml/min siendo la carrera a un gradiente de 0-1 min de 0% de B, a 1,1 min de 25% de B hasta un final de 8 min de 45% de B (tiempo de retención: 5,96 min en este caso).
Detección: EM y UV a 220 nm

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

50 Como alternativa, para cantidades más grandes se utilizó el siguiente sistema de purificación de LC:

55 Columna: Columna Waters XBridge C18 OBD, 50 x 250 mm, 10 µm (n.º de cat. 186003900)
Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua
Fase móvil B: Acetonitrilo
Caudal: 150 ml/min
Detección: UV a 220 nm

Después de la liofilización se obtuvieron los productos típicamente como polvos de color blanquecino o blanco y se analizaron mediante métodos de HPLC-ESI-EM tal como se describe a continuación. Los datos analíticos después de la purificación por HPLC preparativa se muestran en la *tabla 1*.

1.2 Métodos Analíticos

Método analítico A:

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

Método analítico B:

15 Los tiempos de retención de la HPLC analítica (TR, en minutos) se determinaron utilizando una columna Ascentis Express C18, 50 x 3,0 mm, (cod. 53811-U –Supelco) con los siguientes disolventes **A** (H₂O + TFA al 0,1%) y **B** (CH₃CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0-0,05 min: 97% de A, 3% de B; 2,95 min: 3% de A, 97% de B; 2,95-3,15 min: 3% de A, 97% de B; 3,17-3,2 min: 97% de A, 3% de B. Caudal = 1,3 ml/min a 45°C.

1.3 Síntesis de las secuencias peptídicas

20 Los **ejemplos 1–7** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-triptófano, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Trp-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina–Trp–P⁷–P⁶–P⁵–P⁴–P³–P²–P¹–T²–T¹–P¹⁴–P¹³–P¹²–P¹¹–P¹⁰–P⁹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron, se oxidaron para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificaron mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

30 Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanquecino o blanco y se caracterizaron mediante HPLC–EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 8** se muestra en la *tabla 1*.

35 El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-triptófano, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Trp-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina–Trp–^DPro–Lys–Gln–Tyr–Cys–Ile–Thr–Trp–^DPro–Gly–His–Cys–Ala–His–Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

40 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino y se caracterizó mediante HPLC–EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 8** en la *tabla 1*.

45 El **ejemplo 9** se muestra en la *tabla 1*.

50 El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-alanina, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Ala-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina–Ala–^DPro–Lys–Gln–Tyr–Cys–Ile–Thr–Trp–^DPro–Gly–Trp–Cys–Ala–His–Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

55 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino y se caracterizó mediante HPLC–EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 9** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 10 - 80** se muestran en la *tabla 1*.

60 Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-prolina, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Pro-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina–Pro–T¹–P¹⁴–P¹³–P¹²–P¹¹–P¹⁰–P⁹–P⁸–P⁷–P⁶–P⁵–P⁴–P³–P²–P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron, se oxidaron para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificaron mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

65

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanquecino o blanco y se caracterizaron mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente, excepto el **ejemplo 40**, para el que se usó el método analítico B. Para los datos analíticos, véanse los ejemplos **10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80** de la *tabla 1*.

Los **ejemplos 81 – 83** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el método general a partir del aminoácido D-prolina, que se injertó a la resina (resina Fmoc-^DPro-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr-T². Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron, se oxidaron para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificaron mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanquecino o blanco y se caracterizaron mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los ejemplos **81, 82, 83** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 84** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-glicina, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Gly-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr-Pro-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro((4*R*OH)). El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 84** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 85** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-cisteína, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Cys-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Cys-Lys-His-Tyr-Pro-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-Trp(5OH). El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino o blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 85** en la *tabla 1*.

Los **ejemplos 86 – 88** se muestran en la *tabla 1*.

Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el método general a partir del aminoácido L-lisina, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Lys-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Lys-^DPro-Lys-P¹³-P¹²-P¹¹-P¹⁰-P⁹-P⁸-P⁷-P⁶-P⁵-P⁴-P³-P²-P¹. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegeron, se oxidaron para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificaron mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron como polvos de color blanquecino o blanco y se caracterizaron mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véanse los **ejemplos 86, 87, 88** en la *tabla 1*.

El **ejemplo 89** se muestra en la *tabla 1*.

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido ácido (S)-2,4-diaminobutanoico que se injertó a la resina (resina Fmoc-Dab-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Dab-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se

oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

5 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino o blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 89** en la tabla 1.

El **ejemplo 90** se muestra en la *tabla 1*.

10 El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido ácido ((S)-piperidin-2-carboxílico que se injertó a la resina (resina Fmoc-Pip-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Pip-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

15 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino o blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 90** en la *tabla 1*.

20 El **ejemplo 91** se muestra en la *tabla 1*.

25 El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido ácido (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Tic-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Tic-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

30 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino o blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 91** en la *tabla 1*.

35 El **ejemplo 92** se muestra en la *tabla 1*.

40 El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general a partir del aminoácido ácido (2S,3aS,7aS)-octahidro-1H-indol-2-carboxílico, que se injertó a la resina (resina Fmoc-Oic-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó sobre el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Oic-^DPro-Lys-Glu-Tyr-Cys-Ile-Thr-Trp-^DPro-Gly-His-Cys-Lys-His-Tyr. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió, se oxidó para formar el puente disulfuro, y finalmente se purificó mediante CL-EM preparativa de fase inversa como se ha descrito anteriormente.

45 Después de la liofilización, el producto se obtuvo como un polvo de color blanquecino o blanco y se caracterizó mediante HPLC-EM, el método analítico A como se ha descrito anteriormente. Para los datos analíticos, véase el **ejemplo 92** en la *tabla 1*.

1.4 Datos de la secuencia

Tabla 1: Ejemplos

Ej.	P ¹ _{a)}	P ² _{a)}	P ³ _{a)}	P ⁴ _{a)b)}	P ⁵ _{a)}	P ⁶ _{a)}	P ⁷ _{a)}	P ⁸ _{a)}	P ⁹ _{a)}	P ¹⁰ _{a)}	P ¹¹ _{a)b)}	P ¹² _{a)}	P ¹³ _{a)}	P ¹⁴ _{a)}	T ¹ _{a)}	T ² _{a)}	EM _{c)}	T.R. [min]
1	Glu	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Pro	Pro	635,9	1,67
2	Dab	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Pro	Glu	636,9	1,59
3	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Pro	Glu	658,0	1,69
4	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Ala	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Pro	Glu	649,3	1,60
5	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Lys	Glu	668,4	1,59
6	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Ala	Glu	973,5	1,67
7	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Glu	982,3	2,01
8	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Trp	657,8	1,83
9	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Ala	953,3	2,01
10	Tyr	His	Trp	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	1023,8	2,19
11	Tyr	His	Trp	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	666,5	1,75
12	Tyr	His	Thr	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	638,1	1,68
13	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	663,5	1,88
14	Tyr	His	Ile	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	642,0	1,73
15	Tyr	His	Glu	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^D Pro	Pro	970,7	1,69
16	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Trp	Lys	^D Pro	Pro	647,5	1,89
17	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^D Pro	Pro	644,8	2,05
18	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^D Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Trp	Lys	^D Pro	Pro	995,2	2,15

Tabla 1: Ejemplos (continuación)

Ej.	P ¹ _{a)}	P ² _{a)}	P ³ _{a)}	P ⁴ _{a)b)}	P ⁵ _{a)}	P ⁶ _{a)}	P ⁷ _{a)}	P ⁸ _{a)}	P ⁹ _{a)}	P ¹⁰ _{a)}	P ¹¹ _{a)b)}	P ¹² _{a)}	P ¹³ _{a)}	P ¹⁴ _{a)}	T ¹ _{a)}	T ² _{a)}	EM _{c)}	T.R. [min]
19	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Glu	^o Pro	Pro	966,7	2,28
20	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Ala	^o Pro	Pro	937,7	2,45
21	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Glu	^o Pro	Pro	942,2	1,83
22	Tyr	His	Ala	Cys	Phe	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	946,7	2,04
23	Tyr	His	Ala	Cys	Tyr	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	954,7	1,89
24	Glu	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	949,2	2,01
25	Thr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	935,3	2,01
26	His	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	953,7	1,94
27	Ala	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	920,2	2,03
28	Lys	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	923,7	1,57
29	His	Tyr	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	966,3	1,98
30	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	628,5	1,69
31	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Thr	Lys	^o Pro	Pro	952,8	2,05
32	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Ala	Lys	^o Pro	Pro	937,8	2,07
33	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Thr	Lys	^o Pro	Pro	619,1	1,67
34	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Thr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	935,3	1,98
35	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Ala	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	953,3	2,01
36	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Ala	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Pro	Pro	928,7	1,61
37	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Lys	Pro	654,9	1,95
38	Tyr	His	Ala	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	^o Thr	Pro	629,6	1,58

Tabla 1: Ejemplos (continuación)

Ej.	P ¹ _{a)}	P ² _{a)}	P ³ _{a)}	P ⁴ _{a)b)}	P ⁵ _{a)}	P ⁶ _{a)}	P ⁷ _{a)}	P ⁸ _{a)}	P ⁹ _{a)}	P ¹⁰ _{a)}	P ¹¹ _{a)b)}	P ¹² _{a)}	P ¹³ _{a)}	P ¹⁴ _{a)}	T ¹ _{a)}	T ² _{a)}	EM _{c)}	T.R. [min]
39	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	⁰ Ala	Pro	953,2	2,04
40	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	⁰ Pro	Pro	966,0	1,48 ^{d)}
41	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Ala	Pro	638,5	1,67
42	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Ala	Pro	654,9	1,94
43	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Lys	Pro	674,0	1,86
44	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Lys	Pro	657,6	1,58
45	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Tic	Pro	668,0	1,86
46	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pro((4S)OH)	Pro	652,5	1,75
47	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pro((4S)NH ₂)	Pro	652,3	1,57
48	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pip	Pro	652,0	1,74
49	Tyr	His	Lys	Cys	Tyr	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pro	Pro	656,0	1,84
50	Tyr	His	Lys	Cys	Phe(4CF ₃)	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pro	Pro	673,3	2,07
51	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	⁰ Pro	Pro	663,6	1,94
52	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Dab	⁰ Pro	Pro	654,6	1,95
53	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Trp	⁰ Pro	Pro	999,5	1,99
54	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Glu	⁰ Pro	Pro	647,6	1,82
55	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	His	⁰ Pro	Pro	650,3	1,70
56	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Dab	⁰ Pro	Pro	638,0	1,69
57	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Thr	⁰ Pro	Pro	956,9	1,96
58	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	⁰ Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Gly	⁰ Pro	Pro	934,9	1,90

Tabla 1: Ejemplos (continuación)

Ej.	P ¹ _{a)}	P ² _{a)}	P ³ _{a)}	P ⁴ _{a)b)}	P ⁵ _{a)}	P ⁶ _{a)}	P ⁷ _{a)}	P ⁸ _{a)}	P ⁹ _{a)}	P ¹⁰ _{a)}	P ¹¹ _{a)b)}	P ¹² _{a)}	P ¹³ _{a)}	P ¹⁴ _{a)}	T ¹ _{a)}	T ² _{a)}	EM _{c)}	T.R. [min]
59	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Hse	^o Pro	Pro	956,9	1,80
60	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	647,3	1,69
61	Tyr	His	Orn	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	642,8	1,70
62	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Tic	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	667,9	1,89
63	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Trp	Lys	^o Pro	Pro	666,4	1,91
64	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Asp	Lys	^o Pro	Pro	642,5	1,68
65	Gly	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	917,4	1,68
66	Asp	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	631,3	1,67
67	Dab	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	626,1	1,63
68	His	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	638,8	1,63
69	Dab	His	Lys	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	642,5	1,87
70	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	^o Ala	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	655,0	1,91
71	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Ala	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	638,6	1,61
72	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Dab	Lys	^o Pro	Pro	653,9	1,86
73	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Hse	Lys	^o Pro	Pro	956,5	1,68
74	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Leu	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	647,3	1,72
75	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Val	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	642,6	1,62
76	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	^o Pro	Phe(4CF ₃)	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	657,0	1,94
77	Tyr	His	Ile	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	642,4	1,79
78	Tyr	His	Dap	Cys	His	Gly	^o Pro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	^o Pro	Pro	633,3	1,71

Tabla 1: Ejemplos (continuación)

Ej.	P ¹ a)	P ² a)	P ³ a)	P ⁴ a)b)	P ⁵ a)	P ⁶ a)	P ⁷ a)	P ⁸ a)	P ⁹ a)	P ¹⁰ a)	P ¹¹ a)b)	P ¹² a)	P ¹³ a)	P ¹⁴ a)	T ¹ a)	T ² a)	EM c)	T.R. [min]
79	Tyr	His	Dab	Cys	Trp	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro	654,4	1,96
80	Tyr	His	Dab	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro	956,4	1,71
81	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro((4S)NH ₂)	977,9	1,52
82	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro((4R)OH)	978,4	1,65
83	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro((4R)NH ₂)	652,4	1,59
84	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro((4R)OH)	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro	652,5	1,62
85	Tyr	His	Lys	Cys	Trp(5OH)	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pro	668,9	1,88
86	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Lys	657,5	1,73
87	Tyr	His	Lys	Cys	Trp	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Lys	674,3	1,87
88	Tyr	His	Ala	Cys	Trp	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Gln	Lys	DPro	Lys	654,9	1,93
89	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Dab	648,3	1,64
90	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Pip	652,0	1,75
91	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Tic	667,8	1,93
92	Tyr	His	Lys	Cys	His	Gly	DPro	Trp	Thr	Ile	Cys	Tyr	Glu	Lys	DPro	Oic	665,3	1,80

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

b) Forma oxidada para formar un puente disulfuro entre P⁴ y P¹¹.

c) EM: [M+2H]²⁺ o [M+3H]³⁺.

d) Método B.

2. Métodos biológicos

2.1 Preparación de las muestras de péptido.

- 5 Los péptidos liofilizados se pesaron en una microbalanza (Mettler MX5) y se disolvieron en DMSO acuoso al 90% a una concentración final de 10 mM a menos que se indique lo contrario. Las soluciones madre se mantuvieron a +4°C, protegida de la luz.

2.2 Ensayo de reclutamiento de FPR1 β -arrestina

- 10 El ensayo PathHunter CHO-FPR1 (DiscoverX) se realizó conforme al protocolo del fabricante. En pocas palabras, las células CHO FPR1 β -arrestina se sembraron a una densidad de 9.000 células por pocillo en 20 μ l de medio F12 de Ham (Invitrogen) en placas de cultivo negras de 384 pocillos y se incubaron durante la noche a 37°C en atmósfera humidificada con CO₂ al 5%. Al día siguiente, se prepararon diluciones en serie de los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención en DMSO y a continuación, se diluyeron en tampón HBSS suplementado con Hepes 20 mM y BSA al 0,1%.

- 15 Para el ensayo de antagonista, se añadieron a las células 5 μ l de la solución de compuesto o tampón con una concentración final de DMSO del 0,5% (v/v). La placa se incubó durante 60 minutos a 37°C con CO₂ al 5% antes de la adición de 10 μ l por pocillo del agonista de referencia péptido fMLF (Sigma-Aldrich) a su concentración CE80. Después de 90 minutos de incubación a 37°C con CO₂ al 5% se añadieron 15 μ l de reactivo de detección beta-Glo (Promega). La reacción se desarrolló durante 20 minutos a temperatura ambiente y se midió la quimioluminiscencia con un lector de luminiscencia Victor2V (Perkin Elmer).

- 25 Adicionalmente se puede evaluar la actividad antagonista de FPR1 de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, en un ensayo de flujo de calcio o un ensayo de migración celular utilizando células transfectadas de manera estable con FPR1 humano y el péptido fMLF como agonista. Los protocolos generales, que un experto en la técnica podría adaptar fácilmente a una configuración específica, se dan a conocer a continuación.

30 2.3 Ensayos de antagonismo de la liberación de calcio de FPR1

El flujo de calcio se puede evaluar utilizando células optimizadas con calcio que expresan FPR1. Estas células se introducen en una placa negra de 384 pocillos y se cargan con el reactivo Calcium4 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) en HBSS + tampón Hepes 20mM.

- 35 Tras 45 minutos a 37°C con CO₂ al 5%, toda la placa se introduce en un FLIPR (Molecular devices) a temperatura ambiente. Después de registrar 20 segundos basales, a las células se añade una solución concentrada de los peptidomiméticos en horquilla β de la presente invención diluida en HBSS + BSA al 0,1% + DMSO al 0,5% (concentración final). La fluorescencia se registra durante 5 minutos antes de dispensar el péptido fMLF agonista a su concentración CE₈₀. A la señal le siguen 120 segundos adicionales. La señal máxima se determina a partir de los pocillos controles sin inhibidor. A continuación, se calculan los porcentajes de inhibición a partir de un intervalo de concentraciones del compuesto, que después se utilizan para calcular los valores de CI₅₀ (Softmax Pro, Molecular Devices).

45 2.4 Ensayos de migración celular de FPR1

- La respuesta quimiotáctica de las células HL-60 diferenciadas con dibutiril-AMPc a un gradiente de fMLF se mide utilizando placas de ensayo de quimiotaxis de 96 pocillos desechables Transwell[®] de Corning (3 μ m de tamaño de poro) de acuerdo con el protocolo del fabricante. En pocas palabras, las células se cultivan en condiciones estériles a 37°C con CO₂ al 5% en matraces que contienen DMEM al 15%, medio F12 de Ham al 15% (Invitrogen), IMDM al 30%, medio RPMI al 30%, FCS al 10%, glutamina, penicilina/estreptomocina (todos los componentes de los medios proceden de Life Technologies) y suplementos de insulina-transferrina-selenio a 1X (de Invitrogen). 2 días antes de su utilización se añade dibutiril-AMPc a 500 μ M para inducir la diferenciación celular. Para el ensayo, las células se sedimentan mediante centrifugación, se lavan una vez en RPMI + seroalbúmina bovina al 0,5% (BSA), y se resuspenden para dar 4 x 10⁶ células/ml en RPMI + BSA al 0,5%. Se aplican 50 μ l de suspensión celular a la parte superior del filtro de ensayo. Los peptidomiméticos en horquilla β diluidos en el mismo medio de ensayo se añaden a las cámaras tanto superior como inferior. Se deja que las células migren durante 2 horas a 37°C en la cámara inferior de la placa de ensayo que contiene fMLF 10 nM. Las células que han migrado se transfieren a una placa de microtitulación nueva y se añade reactivo CellTiterGlo (Promega). Después de 10 minutos de incubación a temperatura ambiente, la señal de luminiscencia se mide utilizando un lector de multimodo Victor2V (Perkin Elmer). La normalización de los datos se realiza utilizando el número de cualquier célula que había migrado en ausencia del peptidomimético en horquilla β y el número de células que habían migrado al azar en ausencia de fMLF [estos valores se toman como el 100% (sin actividad inhibidora) y 0%, respectivamente]. A partir de un intervalo de concentraciones del compuesto, las CI₅₀ se determinan utilizando Prism5 (software GraphPad).

65

2.5 Resultados

Tabla 2: Resultados biológicos: Ensayo de reclutamiento de FPR1 β -arrestina

Ej.	CI ₅₀ de β -arrestina (nM)
1	165 \pm 76
2	144 \pm 101
3	169 \pm 70
4	77 \pm 22
5	124 \pm 67
6	124 \pm 10
7	60 \pm 3
8	147 \pm 88
9	188 \pm 6
10	89 \pm 5
11	177 \pm 121
12	178 \pm 17
13	71 \pm 33
14	35 \pm 17
15	321 \pm 77
16	36 \pm 7
17	68 \pm 13
18	62 \pm 10
19	63 \pm 15

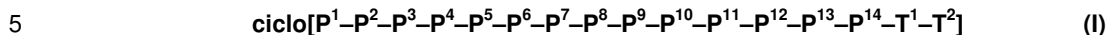
Ej.	CI ₅₀ de β -arrestina (nM)
20	76 \pm 16
21	132 \pm 14
22	166 \pm 1
23	184 \pm 43
24	131 \pm 37
25	294 \pm 44
26	342 \pm 115
27	404 \pm 141
28	590 \pm 69
29	735 \pm 38
30	189 \pm 79
31	202 \pm 58
32	278 \pm 21
33	598 \pm 169
34	685 \pm 68
35	213 \pm 96
36	458 \pm 156
37	195 \pm 11
38	641 \pm 129

Tabla 2: Resultados biológicos (continuación)

Ej.	CI ₅₀ de β-arrestina (nM)	Ej.	CI ₅₀ de β-arrestina (nM)
39	133 ± 18	67	194 ± 79
40	96 ± 30	68	239 ± 163
41	65 ± 36	69	248 ± 163
42	126 ± 78	70	69 ± 18
43	126 ± 53	71	77 ± 4
44	385 ± 79	72	633 ± 295
45	56 ± 36	73	138 ± 61
46	39 ± 14	74	153 ± 16
47	41 ± 8	75	232 ± 71
48	29 ± 13	76	114 ± 71
49	22 ± 1	77	50 ± 20
50	172 ± 121	78	271 ± 95
51	54 ± 21	79	93 ± 54
52	53 ± 29	80	290 ± 148
53	16 ± 4	81	530 ± 3
54	57 ± 33	82	376 ± 276
55	73 ± 2	83	82 ± 51
56	82 ± 29	84	485 ± 61
57	197 ± 0	85	13 ± 3
58	250 ± 129	86	109 ± 35
59	24 ± 9	87	54 ± 21
60	44 ± 10	88	325 ± 19
61	313 ± 110	89	189 ± 65
62	21 ± 13	90	161 ± 73
63	15 ± 13	91	115 ± 27
64	37 ± 24	92	267 ± 115
65	111 ± 59		
66	177 ± 28		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (I),



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

10 T¹ es un D α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

T¹ es un L α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P¹, P³, P¹², P¹³ y P¹⁴ son independientemente

15 Gly o un L α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P², P⁵ y P⁸ son independientemente

un L α-aminoácido aromático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P⁴ y P¹¹ son

20 L α-aminoácidos reticulantes de origen natural o no natural que contienen cada uno en total de 1 a 12 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla que, juntos, están uniendo P⁴ y P¹¹ mediante interacciones covalentes o electrostáticas;

P⁶ es Gly;

25 P⁷ es un D α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

P⁹ es un L α-aminoácido alcohólico de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla; y

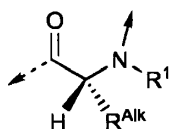
P¹⁰ es un L α-aminoácido alifático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una cadena lateral sencilla;

30 o un tautómero o rotámero de los mismos, o una sal, o un hidrato o solvato de los mismos.

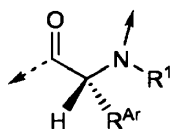
2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

T¹ y P⁷ son independientemente

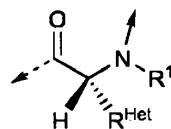
35 un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas



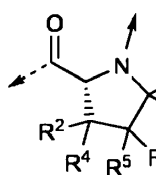
AA1^D



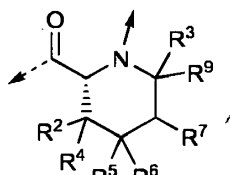
AA2^D



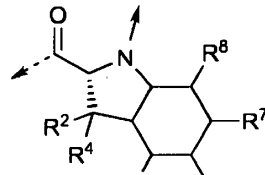
AA3^D



AA4^D

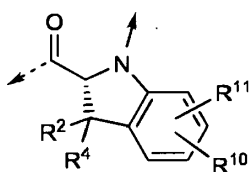


AA5^D

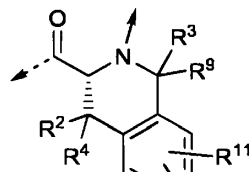


AA6^D

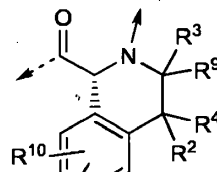
40



AA7^D

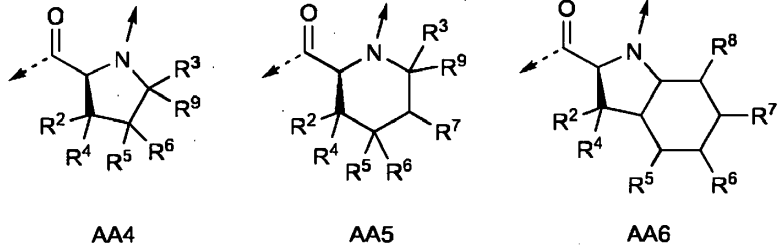
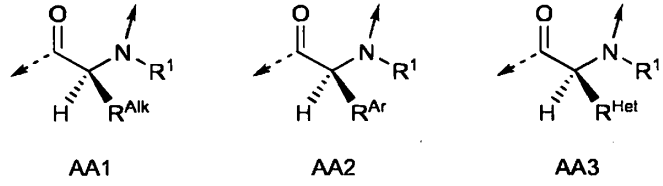


AA8^D

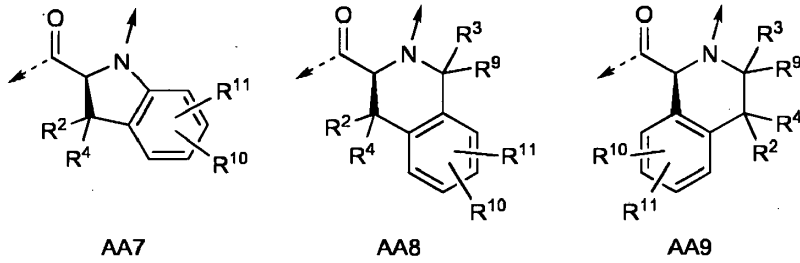


AA9^D

T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas

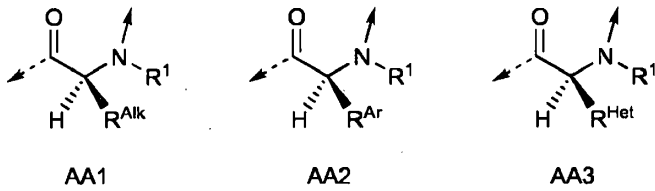


5



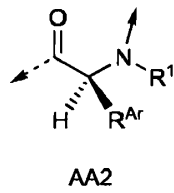
P¹, P³, P¹², P¹³ y P¹⁴ son independientemente Gly; o un resto de L-α-aminoácido de una de las fórmulas

10



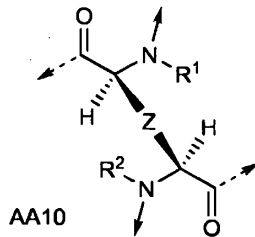
P², P⁵ y P⁸ son independientemente un resto de L-α-aminoácido de fórmula

15

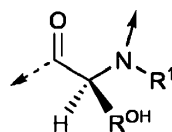


P⁴ y P¹¹ en conjunto forman una unión intercatenaria de bis(aminoácido)-estructura de fórmula

20

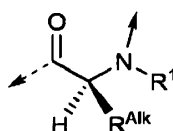


P⁶ es Gly;
P⁹ es un resto de L-α-aminoácido de fórmula



AA11

P¹⁰ es un resto de L α-aminoácido de fórmula



AA1

5

R^{Alk} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, alquilo C₁₋₁₂; alqueno C₂₋₁₂; cicloalquilo; cicloalquil-alquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

R^{Ar} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, -(CR¹R⁴)_nR¹⁹;

10 -(CH₂)_nO(CH₂)_mR¹⁹; -(CH₂)_nS(CH₂)_mR¹⁹; o -(CH₂)_nNR¹⁴(CH₂)_mR¹⁹;

R^{Het} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, heterocicloalquilo; heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₆; heteroarilo; heteroarilo-alquilo C₁₋₆; -(CR¹R¹³)_qNR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_qC(=NR¹³)NR¹⁵R¹⁶;

-(CH₂)_qC(=NOR¹⁷)NR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_qC(=NNR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹³)_qNR¹⁵C(=NR¹⁷)NR¹⁵R¹⁶;

15 -(CR¹R¹³)_qN=C(NR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹³)_qOR¹⁴; -(CR¹R¹³)_qSR¹⁵; -(CR¹R¹³)_qSO₂R¹⁵; -(CR¹R¹³)_qSO₂NR¹⁴R¹⁵;

-(CR¹R¹³)_qSO₂NR¹⁵R¹⁶; -(CR¹R¹³)_qNR¹⁴SO₂R¹⁵; -(CR¹R¹³)_qNR¹⁴SO₂NR¹⁵R¹⁶; -(CR¹R¹³)_qPO(OR¹)₂;

-(CH₂)_nO(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_nO(CH₂)_mC(=NR¹⁷)NR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_nO(CH₂)_mC(=NOR¹⁷)NR¹⁵R¹⁶;

-(CH₂)_nO(CH₂)_mC(=NNR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nO(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶;

-(CH₂)_nO(CH₂)_mN=C(NR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nS(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶;

20 -(CH₂)_nS(CH₂)_mC(=NOR¹⁷)NR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_nS(CH₂)_mC(=NNR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CH₂)_nS(CH₂)_mNR¹⁵R¹⁶;

-(CH₂)_nS(CH₂)_mN=C(NR¹⁵R¹⁶)NR¹⁷R¹⁸; -(CR¹R¹³)_qCOOR¹⁵; o -(CR¹R¹³)_qCONR¹⁵R¹⁶;

Z es, con la condición de que contenga menos de 25 átomos de carbono y/o heteroátomos, -(CH₂)_n-S-S-(CH₂)_m-;

-(CH₂)_nCH=CH(CH₂)_m-; -(CH₂)_n-heteroaril-(CH₂)_m-; -(CH₂)_nCONR¹(CH₂)_m-; o -(CH₂)_nNR¹CONR²(CH₂)_m-;

R^{OH} es, con la condición de que contenga menos de 26 átomos de carbono y/o heteroátomos, -(CR¹R¹³)_qOH;

-(CR¹R¹³)_qSH; -(CH₂)_nO(CH₂)_mOH; -(CH₂)_nS(CH₂)_mOH; -(CH₂)_nNR¹(CH₂)_mOH; hidroxí-alquilo C₁₋₈; hidroxí-alqueno C₂₋₈; hidroxí-cicloalquilo; o hidroxí-heterocicloalquilo;

25 R¹, R² y R³ son independientemente

H; CF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈ o aril-alquilo C₁₋₆;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente

H; F; CF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-

30 alquilo C₁₋₆; -(CHR¹³)_oOR¹⁵; -O(CO)R¹⁵; -(CHR¹³)_oSR¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶;

-(CHR¹³)_oNR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oNR¹⁵COR¹⁵; -(CHR¹³)_oCOOR¹⁵; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oPO(OR¹)₂;

-(CHR¹³)_oSO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵SO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oSO₂NR¹⁵R¹⁶; -(CR¹R¹³)_oR²³; o -(CHR¹)_nO(CH₂)_mR²³; o

R⁴ y R²; o R⁵ y R⁶ tomados juntos pueden formar:

35 =O; =NR¹; =NOR¹; =NOCF₃; o -(CHR¹)_p-;

R⁴ y R⁵; R⁶ y R⁷; R⁷ y R⁸; o R⁶ y R⁹ tomados juntos pueden formar: -(CHR¹)_p-; -(CH₂)_nO(CH₂)_m-; -(CH₂)_nS(CH₂)_m-; o

-(CH₂)_nNR¹(CH₂)_m-;

R⁹ es H; F; CF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆;

heteroaril-alquilo C₁₋₆; -(CHR¹³)_oOR¹⁵; -O(CO)R¹⁵; -(CHR¹³)_oSR¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶;

40 -(CHR¹³)_oNR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oNR¹⁵COR¹⁵; -(CHR¹³)_oCOOR¹⁵; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oPO(OR¹)₂;

-(CHR¹³)_oSO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵SO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oSO₂NR¹⁵R¹⁶; -(CR¹R¹³)_oR²³; o -(CHR¹)_o(CHR¹)_oR²³;

R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente

H; F; Cl; Br; I; CF₃; OCF₃; OCHF₂; CN; NO₂; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-

45 alquilo C₁₋₆; -(CHR¹³)_oOR¹⁵; -O(CO)R¹⁵; -(CHR¹³)_oSR¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶;

-(CHR¹³)_oNR¹⁵CONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oNR¹⁵COR¹⁵; -(CHR¹³)_oCOOR¹⁵; -(CHR¹³)_oCONR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹³)_oPO(OR¹)₂;

-(CHR¹³)_oSO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oNR¹⁵SO₂R¹⁵; -(CHR¹³)_oSO₂NR¹⁵R¹⁶; o -(CR¹R¹³)_oR¹³;

R¹³ es H; F; CF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C₁₋₆; heterocicloalquilo

C₁₋₆; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; -(CHR¹)_oOR¹⁵; -OCOR¹⁵; -(CHR¹)_oNR¹⁵R¹⁶; -COOR¹⁵;

50 -CONR¹⁵R¹⁶; -SO₂R¹⁵; o -SO₂NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁴ es H; CF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C₁₋₆; heterocicloalquil-

alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-

heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; heteroaril-

heterocicloalquilo; -(CHR¹)_oOR¹⁵; -(CHR¹)_oSR¹⁵; -(CHR¹)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CHR¹)_oCOOR¹⁵; -(CHR¹)_oCONR¹⁵R¹⁶; o

-(CHR¹)_oSO₂R¹⁵;

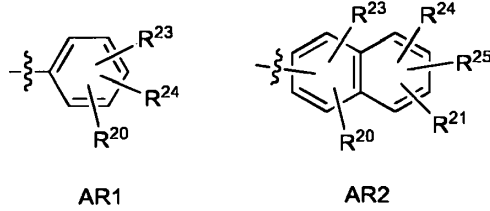
55 R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son independientemente

H; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquil-alquilo C₁₋₆; heterocicloalquil-

alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o

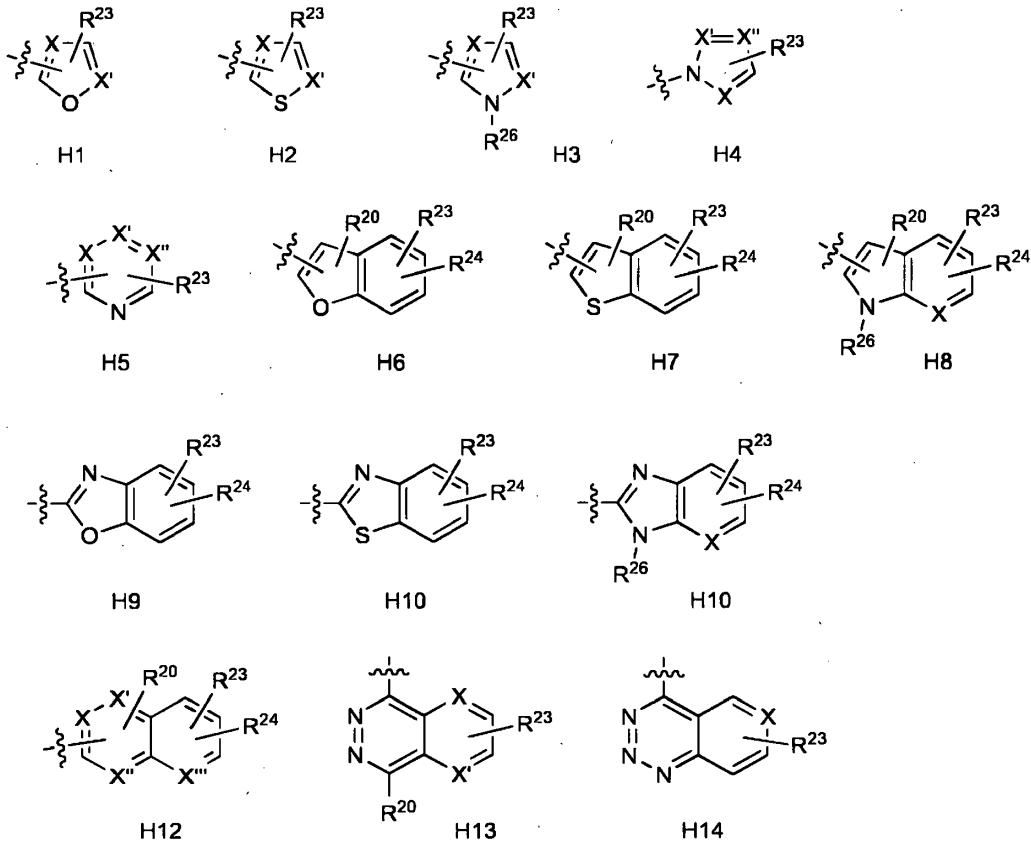
los elementos estructurales -NR¹⁵R¹⁶ y -NR¹⁷R¹⁸ pueden formar independientemente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo;

R¹⁹ es un grupo arilo de una de las fórmulas



10

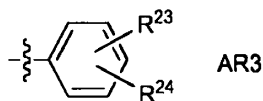
o un grupo heteroarilo de una de las fórmulas



15

X, X', X'' y X''' son independientemente
 -CR²⁰; o N;
 R²⁰ y R²¹ son independientemente
 H; F; Cl; Br; I; OH; NH₂; NO₂; CN; CF₃; OCHF₂; OCF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; arilo; heteroarilo; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; -(CH₂)_oR²²; -(CH₂)_oOR¹⁵; -O(CO)R¹⁵; -O(CH₂)_oR²²; -(CH₂)_oSR¹⁵; -(CH₂)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_oOCONR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_oNR¹CONR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_oNR¹COR¹⁵; -(CH₂)_oCOOR¹⁵; -(CH₂)_oCONR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_oPO(OR¹)₂; -(CH₂)_oSO₂R¹⁴; o -(CH₂)_oCOR¹⁵;
 R²² es un grupo arilo de la fórmula

25



30

R²³, R²⁴ y R²⁵ son independientemente H; F; Cl; Br; I; OH; NH₂; NO₂; CN; CF₃; OCHF₂; OCF₃; alquilo C₁₋₈; alqueno C₂₋₈; -(CH₂)_oOR¹⁵; -O(CO)R¹⁵; -(CH₂)_oNR¹⁵R¹⁶; -(CH₂)_oCOOR¹⁵; -(CH₂)_oCONR¹⁵R¹⁶;

R²⁶ es H; Ac; alquilo C₁₋₈; o aril-alquilo C₁₋₆;
 n y m son independientemente un número entero de 0–5 con la condición de que n+m ≤ 6;
 o es 0–4; p es 2–6; q es 1–6; y r es 1–3;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

3. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que

T¹ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas
 AA1^D; AA3^D; AA4^D; AA5^D; o AA8^D;

10 T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas
 AA1; AA2; AA3; AA4; AA5; AA6; o AA8; y

P⁷ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas
 AA1^D; AA4^D; AA5^D; o AA8^D;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

4. Compuesto, según la reivindicación 1 ó 2, en el que

T¹ es un resto de D α-aminoácido de una de las fórmulas
 AA4^D; AA5^D; AA6^D; AA7^D; AA8^D; o AA9^D; y

20 T² es un resto de L α-aminoácido de una de las fórmulas
 AA4; AA5; AA6; AA7; AA8; o AA9;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

25

P¹, P³, P¹³ y P¹⁴ son independientemente

Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; OctG; Met;
 Ala(Ppz); Dab; Dab(Ac); Dab(*c*Pr); Dab(*i*Pr); Dab(MeSO₂); Dap; Dap(Ac); Dap(*c*Pr); Dap(*i*Pr); Dap(MeSO₂); Lys;
 Lys(Bz); Lys(Me); Lys(Nic); Lys((5*R*)OH); Lys(4Oxa); hLys; Orn; Orn(Ac); Orn(*c*Pr); Orn(*i*Pr); Arg; hArg; Asn; Asp;
 30 Gln; Glu; Cit; Met(O₂); Ser; hSer; Ser(Bn); Ser(Me); Thr; *allo*Thr; Thr(Bn); Thr(Me); Bip; Bbta; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal;
 h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo);
 Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe;
 Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃);
 Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br);
 35 Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic;
 Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

P², P⁵ y P⁸ son independientemente

2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im);
 Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin);
 40 Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN);
 Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn);
 Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn);
 hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

P⁴ y P¹¹ son independientemente

45 Cys; o hCys;

P⁶ es Gly;

P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;

P⁹ es Ser; hSer; Thr; *allo*Thr;

P¹⁰ es Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val;

50 Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; or OctG; y

P¹² es Ser; hSer; Thr; *allo*Thr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo);

Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo);
 Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl);
 Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃);
 55 Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl);
 Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn);
 Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

y en el que P⁴ and P¹¹ están formando, opcionalmente, un puente disulfuro;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

T¹ es ^DAla; ^DLys; ^DPro; ^DPro((4*S*)NH₂); ^DPro((4*S*)OH); ^DPip; ^DThr; o ^DTic;

T² es Ala; Dab; Lys; Glu; Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH);

65 Pro((4*S*)OH); Pip; Tic; Oic; o Trp;

P¹, P³, P¹³ y P¹⁴ son independientemente

Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; OctG; Met; Ala(Ppz); Dab; Dab(Ac); Dab(*c*Pr); Dab(*i*Pr); Dab(MeSO₂); Dap; Dap(Ac); Dap(*c*Pr); Dap(*i*Pr); Dap(MeSO₂); Lys; Lys(Bz); Lys(Me); Lys(Nic); Lys((5*R*)OH); Lys(4Oxa); hLys; Orn; Orn(Ac); Orn(*c*Pr); Orn(*i*Pr); Arg; hArg; Asn; Asp; Gln; Glu; Cit; Met(O₂); Ser; hSer; Ser(Bn); Ser(Me); Thr; *allo*Thr; Thr(Bn); Thr(Me); Bip; Bbta; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5 Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

5 P², P⁵ y P⁸ son independientemente
2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Nle(6OBn); Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;

15 P⁴ y P¹¹ son independientemente
Cys; o hCys;
20 P⁶ es Gly;
P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;
P⁹ es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr;
P¹⁰ es Gly; Gly(*t*Bu); Gly(*c*Hex); Gly(*c*Pr); Ala; Ala(*t*Bu); Ala(*c*Hex); Ala(*c*Pr); Val; Nva; Leu; Ile; Nle; hLeu; o OctG; y
P¹² es Ser; hSer; Thr; *alo*Thr; 2Pal; 3Pal; 4Pal; h2Pal; h3Pal; h4Pal; Ala(2Furilo); Ala(3Furilo); Ala(1Im); Ala(2Im); hAla(1Im); hAla(2Im); Ala(Pirazinilo); Ala(1Pirazolilo); Ala(3Pirazolilo); Ala(2Pirimidina); Ala(4Pirimidina); Ala(5 Pirimidina); Ala(2Quin); Ala(3Quin); Ala(4Quin); Phe; Phe(2Cl); Phe(3Cl); Phe(4Cl); Phe(3,4Cl₂); Phe(2F); Phe(3F); Phe(4F); Phe(3CN); Phe(4CN); Phe(2CF₃); Phe(3CF₃); Phe(4CF₃); Phe(3,4(CF₃)₂); Phe(4COOMe); hPhe; Phg; 1Nal; 2Nal; Trp; Trp(7Aza); Trp(5Br); Trp(6Br); Trp(6CF₃); Trp(5Cl); Trp(6Cl); Trp(5,6Cl); Trp(5OH); hTrp; His; His(Me); His(Bn); hHis; Thi; Thz; Thz(5,5Me₂); Tic; Tic(7OH); Tyr; Tyr(Bn); Tyr(Me); Tyr(Ph); Tyr(4OHPh); hTyr; o Tza;
25 y en el que P⁴ and P¹¹ están formando, opcionalmente, un puente disulfuro;
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

35 T¹ es ^DAla; ^DLys; ^DPro; ^DPro((4*S*)NH₂); ^DPro((4*S*)OH); ^DPip; ^DThr; or ^DTic; T² es Ala; Dab; Lys; Glu; Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH); Pip; Tic; Oic; o Trp;
P¹ es Gly; Ala; Dab; Lys; Asp; Glu; Thr; His; o Tyr;
P² es His; o Tyr;
P³ es Ala; Ile; Dab; Dap; Lys; Orn; Glu; Thr; o Trp;
40 P⁴ es Cys;
P⁵ es Phe; Phe(4CF₃); Tyr; Trp; Trp(5OH); o His;
P⁶ es Gly;
P⁷ es ^DAla; ^DPro; ^DPro((4*R*)OH); o ^DTic;
P⁸ es Phe(4CF₃); Trp;
45 P⁹ es Thr;
P¹⁰ es Ile; Leu; o Val;
P¹¹ es Cys;
P¹² es Thr; o Tyr;
P¹³ es Ala; Dab; Asp; Glu; Gln; hSer; Thr; o Trp; y
50 P¹⁴ es Gly; Ala; Dab; Lys; Glu; Gln; hSer; Thr; His; o Trp;
y en el que P⁴ and P¹¹ están formando, opcionalmente, un puente disulfuro;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, que se selecciona de

55 ciclo(-Glu-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
ciclo(-Dab-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);
ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);
ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DAla-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Glu-);
ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DLys-Glu-);
60 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DAla-Glu-);
ciclo(-Tyr-His-Ala-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Glu-);
ciclo(-Tyr-His-Ala-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Trp-);
ciclo(-Tyr-His-Ala-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Ala-);
ciclo(-Tyr-His-Trp-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-);
65 ciclo(-Tyr-His-Trp-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-);
ciclo(-Tyr-His-Thr-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-);

- ciclo(-Tyr-His-Dab-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Dab-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4S)NH₂)-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4R)OH)-);
 5 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro((4R)NH₂)-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro((4R)OH)-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp(5OH)-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);
 10 ciclo(-Tyr-His-Ala-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Lys-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Dab-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pip-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Tic-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Oic-);
 15 en el que los restos de Cys están formando, opcionalmente, un puente disulfuro;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto, según la reivindicación 8, que se selecciona de

- 20 ciclo(-Tyr-His-Ile-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Gln-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro((4S)OH)-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro((4S)NH₂)-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPip-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Tyr-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 25 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Hse-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DTic-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Trp-Lys-^DPro-Pro-);
 30 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Asp-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Ile-Cys-His-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp(5OH)-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Pro-);
 ciclo(-Tyr-His-Lys-Cys-Trp-Gly-^DPro-Trp-Thr-Ile-Cys-Tyr-Glu-Lys-^DPro-Lys-);
 35 en el que los restos de Cys están formando, opcionalmente, un puente disulfuro;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Diastereómero o epímero de un compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1, en base a uno o más centros quirales no especificados explícitamente en la fórmula (I).

- 40 11. Composición farmacéutica que contiene un compuesto o una mezcla de compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y, como mínimo, un vehículo farmacéuticamente inerte.

- 45 12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 11, en una forma adecuada para administración oral, tópica, transdérmica, inyección, bucal, transmucosal, rectal, pulmonar o inhalación, especialmente en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones, líquidos, geles, yesos, cremas, pomadas, jarabe, pastas, suspensiones, aerosoles, nebulizadores o supositorios.

- 50 13. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su utilización como medicamento.

- 55 14. Compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y 13, para su utilización como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con el receptor FPR1, especialmente tal como inflamación pulmonar aguda y crónica, EPOC, asma, enfisema, inflamación del tracto gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn, la inflamación aguda de la piel, dermatitis atópica, eccema, psoriasis, rosácea, acné, dermatosis neutrofílica, trastorno de neutrófilos, trastorno de eosinófilos, enfermedades asociados con monocitos/macrófagos, síndrome de Jobs, síndrome de Chédiak-Higashi, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria, fibrosis quística, peritonitis, periodontitis, sepsis, neumonía, infección bacteriana, y trastornos proliferativos tales como cáncer, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto o composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

- 60 15. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para preparar una sustancia farmacéuticamente activa que tiene actividad antagonista contra el receptor FPR1.

- 65 16. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una composición, según la reivindicación 11 ó 12, en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o

afecciones en las áreas de enfermedades inflamatorias, afecciones alérgicas, trastornos inmunológicos, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor, enfermedades mediadas por priones, enfermedades mediadas por amiloide, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, enfermedades infecciosas, trastornos cardiovasculares y trastornos proliferativos, tales como cáncer.

5 17. Proceso para la preparación de un compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende

- 10 (a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado de dicho aminoácido N-
protegido adecuadamente que en el producto final deseado está en la posición T¹ o T² o P¹ a P¹⁴ como se ha
definido anteriormente; estando cualquier grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de
aminoácido N-protegido igualmente adecuadamente protegido;
- 15 (b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (a);
(c) acoplar el producto obtenido de este modo con un derivado de dicho aminoácido N-protegido que en el
producto final deseado está en la posición del elemento siguiente (T o P), siguiendo en sentido antihorario o
en sentido horario la secuencia según la fórmula general **(I)** en orientación -COOH a -NH₂; estando cualquier
grupo funcional que puede estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido de la misma forma
adecuadamente protegido;
- 20 (d) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido de este modo;
(e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los restos de aminoácidos;
(f) si se desea, desproteger selectivamente uno o varios grupos funcionales protegidos presentes en la
molécula y transformar químicamente el o los grupos reactivos liberados de este modo;
- 25 (g) desprender el producto obtenido de este modo del soporte sólido;
(h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
- (i) retirar todos los grupos protectores presentes en los grupos funcionales de cualquier miembro de la
cadena de los restos de aminoácidos y, si se desea, cualquier grupo protector que puede estar presente
adicionalmente en la molécula;
- (j) si se desea, formar un puente disulfuro entre los restos que contienen sulfhidrilo en P⁴ y P¹¹;
- 30 (k) si se desea, implementar transformaciones químicas adicionales de uno o más grupos reactivos presentes
en la molécula; y
(l) si se desea, convertir el producto obtenido de este modo en una sal farmacéuticamente aceptable o
convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o inaceptable, obtenida de este modo en el correspondiente
compuesto libre de fórmula **(I)** o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.

35 18. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un
medicamento, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones en las áreas de enfermedades
inflamatorias, afecciones alérgicas, trastornos inmunológicos, neuroinflamación, trastornos neurológicos, dolor,
enfermedades mediadas por priones, enfermedades mediadas por amiloide, enfermedades obstructivas de las vías
respiratorias, enfermedades infecciosas, trastornos cardiovasculares y trastornos proliferativos, tales como cáncer.

40