(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 691 895**

(51) Int. Cl.:

C07K 7/64 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2014** **PCT/EP2014/056285**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14161782**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014** **E 14713473 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018** **EP 2978772**

(54) Título: **Peptidomiméticos en horquilla beta**

(30) Prioridad:

30.03.2013 EP 13001657

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

OBRECHT, DANIEL;
LUTHER, ANATOL;
BERNARDINI, FRANCESCA y
ZBINDEN, PETER

(74) Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 691 895 T3

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

DESCRIPCIÓN

Peptidomiméticos en horquilla beta

La presente invención proporciona peptidomiméticos en horquilla β que tienen actividad antimicrobiana Gram negativa como se describe generalmente, pero no específicamente, en los documentos WO02/070547 A1 y WO2004/018503 A1. Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención son compuestos de la fórmula general (I), ciclo[P^1-P^2-P^3-P^4-P^5-P^6-P^7-P^8-P^9-P^{10}-P^{11}-P^{12}-T^1-T^2], y sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo P^1 a P^{12}, T^1 y T^2 los elementos descritos en la presente memoria a continuación.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de síntesis eficaz mediante el cual estos compuestos pueden, si se desea, prepararse en un formato de biblioteca en paralelo. Por otra parte, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención muestran una mejor eficacia, una reducción de la hemólisis de los glóbulos rojos y una reducción o carencia de citotoxicidad.

Una de las principales causas de muerte en todo el mundo y una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados son las enfermedades infecciosas. Son el resultado de la presencia de agentes microbianos patógenos, incluidos virus patógenos y bacterias patógenas. El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos establecidos ha estimulado un intenso interés en desarrollar nuevos agentes antimicrobianos con nuevos modos de acción (D. Obrecht, J.A. Robinson, F. Bernadini, C. Bisang, S.J. DeMarco, K. Moehle, F.O. Gombert, Curr. Med. Chem. 2009, 16, 42-65; H. Breithaupt, Nat. Biotechnol. 1999, 17, 1165-1169).

Una creciente necesidad médica no satisfecha está representada por las bacterias Gram-negativas que causan el 60% de las neumonías nosocomiales (R. Frechette, Ann. Rep. Med. Chem., Elsevier, 2007, 349-64). Las bacterias Gram-negativas productoras de beta lactamasa de amplio espectro (ESBL) también han comprometido la utilidad de muchos fármacos betalactámicos de primera línea (S.J. Projan, P.A. Bradford, Curr. Opin. Microbiol., 2007, 10, 441) La falta de nuevos compuestos adecuados está obligando a los médicos a utilizar antibióticos descartados previamente, como la colistina, a pesar de presentar problemas de toxicidad bien conocidos (M.E. Falagas, S.K. Kasiakou, Crit. Cuidado, 2006, 10, R 27). Por lo tanto, se necesitan nuevos enfoques para tratar, entre otras, cepas resistentes de *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli* (H.W. Boucher, G.H. Talbot, J.S. Bradley, J.E. Edwards Jr, D. Gilbert, L.B. Rice, M. Scheld, B. Spellberg, J. Bartlett, IDSA Report on Development Pipeline, CID 2009, 48, 1).

Una clase emergente de antibióticos se basa en péptidos catiónicos naturales (T. Ganz, R.I. Lehrer, Mol. Medicine Today 1999, 5, 292-297; R.M. Epand, H.J. Vogel, Biochim. BiopHis. Acta 1999, 1462, 11-28). Estos incluyen péptidos en horquilla β y en lámina β unidos por puentes disulfuro (tales como las protegrinas [V.N. Kokryakov, S.S.L. Harwig, E.A. Panyutich, A.A. Shevchenko, G.M. Aleshina, O.V. Shamova, H.A. Korneva, R.I. Lehrer, FEBS Lett. 1993, 327, 231-236], taquiplesinas [T. Nakamura, H. Furunaka, T. Miyata, F. Tokunaga, T. Muta, S. Iwanaga, M. Niwa, T. Takao, Y. Shimonishi, J. Biol. Chem. 1988, 263, 16709-16713], y las defensinas [R. I. Lehrer, A.K. Lichtenstein, T. Ganz, Annu. Rev. Immunol. 1993, 11, 105-128], péptidos α-helicoidales anfipáticos (p.ej., cecropinas, dermaseptinas, magaininas y melitinas [A. Tossi, L. Sandri, A. Giangaspero, Biopolymers 2000, 55, 4-30]), así como otros péptidos lineales y estructurados en bucle (J. A. Robinson, S. C. Shankaramma, P. Jetter, U. Kienzl, R. A. Schwendener, J. W. Vrijbloed, D. Obrecht, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 2055-2064). Aunque los mecanismos de acción de los péptidos catiónicos antimicrobianos todavía no se conocen por completo, su sitio primario de interacción es la membrana celular microbiana (H.W. Huang, Biochemistry 2000, 39, 8347-8352). Tras la exposición a estos agentes, la membrana celular experimenta permeabilización, que es seguida por una muerte celular rápida. Sin embargo, no pueden descartarse actualmente mecanismos de acción más complejos, por ejemplo, que implican señalización mediada por receptor, (M. Wu, E. Maier, R. Benz, R.E. Hancock, Biochemistry 1999, 38, 7235-7242).

En los compuestos descritos a continuación, se introduce una estrategia para estabilizar las conformaciones en horquilla β en miméticos de péptidos catiónicos de cadena cíclica que exhiben actividad antimicrobiana Gram-negativa de amplio espectro. Esto implica trasplantar la secuencia en horquilla a un molde, cuya función es restringir la estructura en bucle del péptido a una geometría en horquilla.

Los péptidos miméticos en horquilla unidos al molde se han descrito en la bibliografía (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, Adv. Medicina. Chem. 1999, 4, 1-68; J.A. Robinson, Syn. Lett. 2000, 4, 429-441) y se ha establecido ahora la capacidad de 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). Los peptidomiméticos antibacterianos fijados al molde y los métodos para su síntesis se han descrito en las solicitudes de patentes internacionales WO02/070547 A1, WO2004/018503 A1, WO2007/079605 A2 y WO2012/016595 A1 pero estas moléculas no muestran una actividad antimicrobiana Gram-negativa de amplio espectro que tenga alta potencia contra *Klebsiella pneumoniae* y/o *Acinetobacter baumannii* y/o *Escherichia coli.*

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

$$\text{ciclo}[P^1\text{-}P^2\text{-}P^3\text{-}P^4\text{-}P^5\text{-}P^6\text{-}P^7\text{-}P^8\text{-}P^9\text{-}P^{10}\text{-}P^{11}\text{-}P^{12}\text{-}T^1\text{-}T^2] \qquad (I)$$

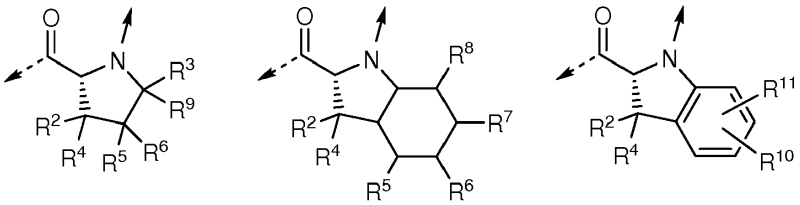
en donde los elementos individuales T o P están conectados en cualquier dirección desde el punto de anclaje del carbonilo (C=O) al nitrógeno (N) del siguiente elemento y en donde P1 a P12, T1 y T2 son los elementos que se definen en las reivindicaciones.

La presente descripción se refiere adicionalmente a peptidomiméticos de fórmula (I), en donde

T^1 es	un D α-alfa-aminoácido que de origen natural o no natural que contiene una cadena lateral opcionalmente sustituida que forma un heterociclo de cinco miembros, o un sistema bicíclico que comprende el átomo de carbono α y el amino α;
T^2 es	un L α-aminoácido de origen natural o no natural que contiene una cadena lateral opcionalmente sustituida que forma un heterociclo de cinco o seis miembros, o un sistema bicíclico que comprende el átomo de carbono α y el α-amino;
P^1, P^3 y P^{10}	son independientemente un L α-aminoácido alifático o aromático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral;
P^2 y P^8	son independientemente, L un 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 única cadena lateral;
P^4 y P^9	son independientemente un L α-aminoácido alcalino de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral que comprende al menos una función amino; o un L α-aminoácido alcohólico de origen natural o no natural que contiene en total 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral;
P^5 y P^7	son independientemente un α-aminoácido alcalino de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral que comprende al menos una función amino;
P^6	es un L o D α-aminoácido alcalino o un α-aminoácido α,α-disustituido cíclico de origen natural o no natural que contienen en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral que comprenden al menos una función amino;
P^{11}	es un L α-aminoácido alifático o aromático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral; 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 única cadena lateral que comprende al menos una función urea, función amida, función éster, función sulfona o función éter; o 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 única cadena lateral;
P^{12}	es un alifático de origen natural o no natural que contiene en total de 1 a 25 átomos de carbono y/o heteroátomos en una única cadena lateral; o 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 única cadena lateral;

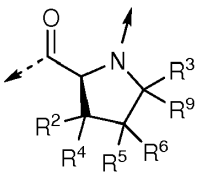
o un tautómero o rotámero de los mismos, o una sal, o un hidrato o solvato de los mismos.

Una realización concreta de la presente descripción se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), en donde T^1 es un residuo de D α-aminoácido de una de las fórmulas

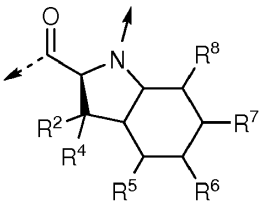


$AA1^D$ $AA2^D$ $AA3^D$

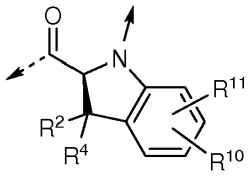
T^2 es un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas



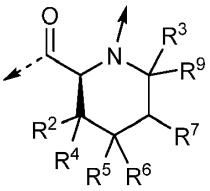
AA1



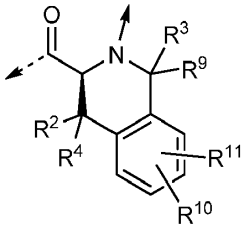
AA2



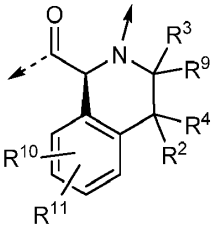
AA3



AA4

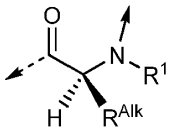


AA5

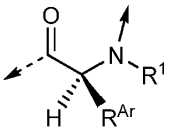


AA6

P^1, P^3 y P^{10} son independientemente un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas

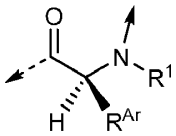


AA7



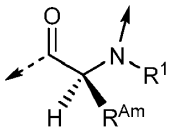
AA8

P^2 y P^8 son independientemente un residuo de L α-aminoácido de fórmula

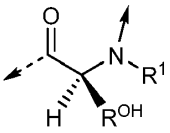


AA8

P^4 y P^9 son independientemente un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas

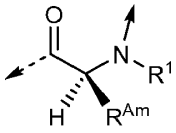


AA10



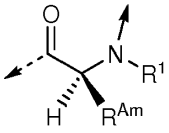
AA11

P^5 y P^7 son independientemente un residuo de L α-aminoácido de fórmula

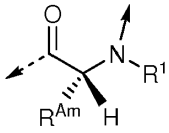


AA10

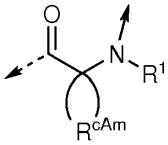
P^6 es un residuo L o D α-aminoácido de una de las fórmulas



AA10

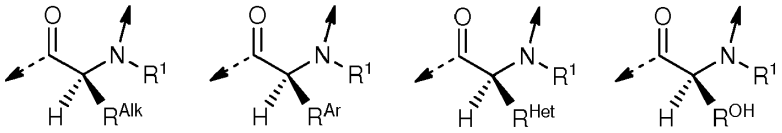


$AA10^D$



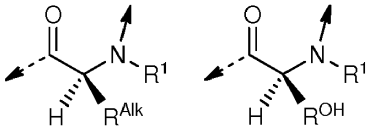
$AA10^C$

P^{11} es un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas



AA7 AA8 AA9 AA11

P^{12} es un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas



AA7 AA11

R^{Alk} es, con la condición de que contenga menos de 26 carbonos y/o heteroátomos,
Alquilo C1-C12; alquenilo C2-C12; cicloalquilo; cicloalquilalquilo C1-C6; o alcoxi(C1-C6)alquilo C1-C6;
R^{Ar} es, con la condición de que contenga menos de 26 carbonos y/o heteroátomos,
$-(CR^1R^4)_nR^{19}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^{19}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_nR^{19}$; o $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_nR^{19}$;
R^{Am} es, con la condición de que contenga menos de 26 carbonos y/o heteroátomos,

heterocicloalquilo; heterocicloalquilalquilo C1-C6;
$-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_qC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$;
$-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$
$-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$; o
$-(CH_2)_nS(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$;

R^{cAm} es, $-(CH_2)_nNR^{15}(CH_2)_m-$;
R^{Het} es, con la condición de que contenga menos de 26 carbonos y/o heteroátomos,

$-(CR^1R^{13})_qOR^{14}$; $-(CR^1R^{13})_qSR^{15}$; $-(CR^1R^{13})_qSO_2R^{15}$; $-(CR^1R^{13})_qSO_2NR^1R^{14}$;
$-(CR^1R^{13})_qSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_qNR^{14}SO_2R^{15}$; $-(CR^1R^{13})_qNR^{14}SO_2NR^{15}R^{16}$;
$-(CH_2)_nO(CH_2)_mOR^{14}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mSR^{15}$; $-(CR^1R^{13})_qCOOR^{15}$;
$-(CR^1R^{13})_qCONR^{15}R^{16}$; o $-(CR^1R^{13})_qNR^2CONR^{15}R^{16}$;

R^{OH} es, con la condición de que contenga menos de 26 carbonos y/o heteroátomos,

$-(CR^1R^{13})_qOH$; $-(CR^1R^{13})_qSH$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mOH$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mOH$;
$-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_mOH$; hidroxi-C_{1-8}-alquilo; hidroxi-C_{2-8}-alquenilo; hidroxi-cicloalquilo; o hidroxi-heterocicloalquilo;

R^1, R^2 y R^3 son independientemente
H; CF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; o arilalquilo C1-C6;
R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son independientemente

H; F; CF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo;
arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)\ R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$;
$-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oOCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$;
$-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$;
$-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$; o
$-(CHR^1)_nO(CHR^2)_mR^{23}$; o

R^4 y R^2; 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 $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_m-$;
R^9 es H; F; CF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; cicloalquilo; heterocicloalquilo; arilo; heteroarilo;

arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; $-(CHR^{13})_rOR^{15}$; $-O(CO)\ R^{15}$; $-(CHR^{13})_rSR^{15}$; $-(CHR^{10})_rNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rOCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_rSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_rNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_rSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$; o $-(CHR^1)_rO(CHR^1)_oR^{23}$;

R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente

H; F; Cl; Br; I; CF_3; OCF_3; $OCHF_2$; CN; NO_2; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; arilo; heteroarilo; arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)\ R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oOCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; o $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$;

R^{13} es H; F; CF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; cicloalquilo; heterocicloalquilo;

cicloalquilalquilo C1-C6; heterocicloalquilalquilo C1-C6; arilo; heteroarilo; arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; $-(CHR^1)_oOR^{15}$; $-OCOR^1$; $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$; $-COOR^{15}$; $-CONR^{15}R^{16}$; $-SO_2R^{15}$; $-SO_2NR^{15}R^{16}$;

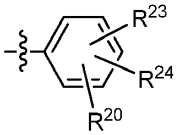
R^{14} es H; CF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; cicloalquilo; heterocicloalquilo;

cicloalquilalquilo C1-C6; heterocicloalquilalquilo C1-C6; arilo; heteroarilo; arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; 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 $-(CHR^1)_oSO_2R^{15}$;

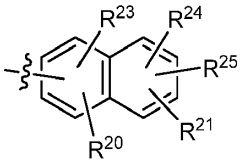
R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} son independientemente

H; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; alcoxi C1-C6; cicloalquilo; heterocicloalquilo; cicloalquilalquilo C1-C6; heterocicloalquilalquilo C1-C6; arilo; heteroarilo; arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; cicloalquil-arilo; heterocicloalquil-arilo; cicloalquil-heteroarilo; heterocicloalquil-heteroarilo; aril-cicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; heteroaril-cicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo; o los elementos estructurales $-NR^{15}R^{16}$ y $-NR^{17}R^{18}$ pueden formar de forma independiente: heterocicloalquilo; aril-heterocicloalquilo; o heteroaril-heterocicloalquilo;

R^{19} es un grupo arilo de una de las fórmulas

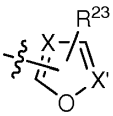


AR1

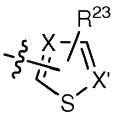


AR2

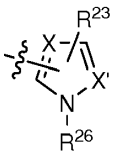
o un grupo de una de las fórmulas



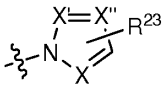
H1



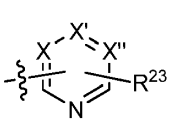
H2



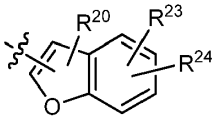
H3



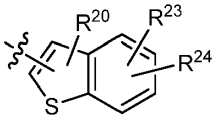
H4



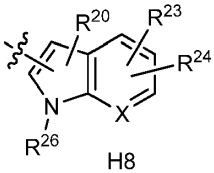
H5



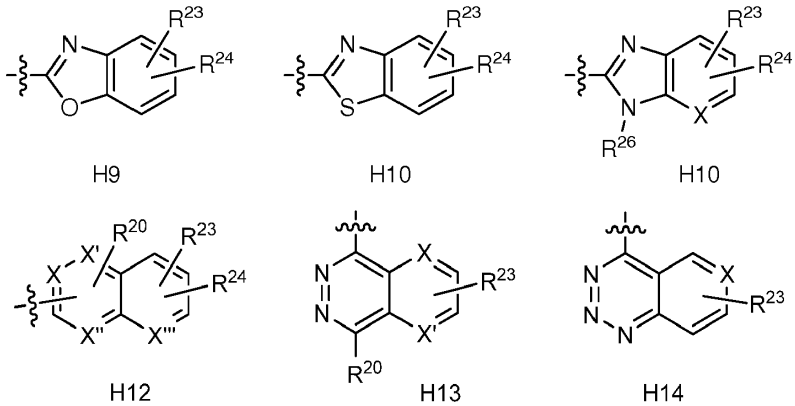
H6



H7



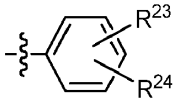
H8



X, X', X "y X'" son independientemente
$-CR^{20}$; o N;
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 C1-C8; alquenilo C2-C8; arilo; heteroarilo; arilalquilo C1-C6; heteroarilalquilo C1-C6; $-(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)\ R^{15}$; $-O(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oSR^{15}$; $-(CH_2)_oNR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oOCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oNR^1COR^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$; $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oPO(OR^1)_2$; $-(CH_2)_oSO_2R^{14}$; o $-(CH_2)_oCOR^{15}$;

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


AR3

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

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2; NO_2; CN; CF_3; $OCHF_2$; OCF_3; alquilo C1-C8; alquenilo C2-C8; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)\ R^{15}$; $-(CH_2)_oNR^1R^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$; $-(CH_2)_oCONR^1R^{15}$;

R^{26} es H; Ac; alquilo C1-C8; o arilalquilo C1-C6;
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 de los mismos.

Cada grupo individual "R^x" con el mismo número de índice x para x = 1 - 26 se selecciona independientemente en cada caso en una fórmula específica y, por lo tanto, pueden ser iguales o diferentes.

Según se utiliza en esta descripción, el término "alquilo", tomado solo o combinado (es decir, como parte de otro grupo, tal como "arilalquilo C1-C6" designa radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada y pueden estar opcionalmente sustituidos. El término" alquilo C_x-C_y "(siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C1-C6 contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares.

El término "alquenilo", tomado solo o combinado, designa radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que contienen al menos uno o, dependiendo de la longitud de la cadena, hasta cuatro dobles enlaces olefínicos. Tales radicales alquenilo están opcionalmente sustituidos y pueden existir independientemente como configuraciones *E* o *Z* por doble enlace, que son todas parte de la invención. El término "alquenilo C_x-C_y" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo alquenilo como se definió anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", tomado solo o combinado, se refiere a un radical alicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a diez átomos de carbono y puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de este radical incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, norbornilo, decalinilo y similares.

El término "heterocicloalquilo", tomado solo o combinado, describe un radical mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene de tres a nueve átomos de carbono en el anillo y uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Este término incluye, por ejemplo, morfolino, piperazino, azetidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, octahidro-1*H*-indolilo, 1,7-diazaespiro[4,4]nonanilo y similares.

Dichos anillos heterocicloalquílicos podrían estar opcionalmente sustituidos.

El término "arilo", tomado solo o combinado, designa radicales hidrocarbonados 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, CF_3, OH, OCF_3, $OCHF_2$, NH_2, N $(CH_3)_2$, NO_2, CN, alquilo C_1-C6, alquenilo C2-C6, fenilo o fenoxi.

El término "heteroarilo", tomado solo o combinado, designa radicales heterocíclicos aromáticos que contienen uno o dos anillos de cinco y/o seis miembros, conteniendo al menos uno de ellos hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S y N y por medio de lo cual los radicales heteroarilo o las formas tautoméricas de los mismos pueden unirse mediante cualquier átomo adecuado. Dicho anillo o anillos heteroarílicos están opcionalmente sustituidos, p.ej. como se indicó anteriormente para "arilo".

El término "arilalquilo C_x-C_y", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo C_x-C_y como se definió anteriormente, sustituido con un grupo arilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos representativos de los radicales arilalquilo C_x-C_y incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

El término "heteroarilalquilo C_x-C_y", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo C_x-C_y como se definió anteriormente, sustituido con un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo C_x-C_y incluyen piridin-3-ilmetilo, (1*H*-pirrol-2-il)etilo y similares.

El término "aril-cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, sustituido o modificado por la adición de un grupo arilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales aril-cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, fenilciclopentilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y similares.

El término "aril-heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se definió anteriormente, sustituido o modificado por la adición de un grupo arilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales aril-heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y similares.

El término "heteroaril-cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, sustituido o modificado por la adición de un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales heteroaril-cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo y similares.

El término "heteroaril-heterocicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se definió anteriormente, sustituido o modificado por la adición de un grupo heteroarilo, como se definió anteriormente. Los ejemplos de radicales heteroaril-heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 4-(tiazol-2-il)piperazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

Los términos "cicloalquil-arilo", "heterocicloalquil-arilo", "cicloalquil-heteroarilo" y "heterocicloalquil-heteroarilo", según se utilizan en la presente memoria, se definen análogamente a los términos "aril-cicloalquilo", "aril-heterocicloalquilo", "heteroaril-cicloalquilo" y "heteroaril-heterocicloalquilo", como se definió anteriormente, pero conectados en la dirección opuesta, p.ej. 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 combinados, se refieren a los grupos de -OH, -O-alquilo y -O-arilo, respectivamente, en donde un grupo alquilo o un grupo arilo se definen como antes. El término "alcoxi C_x-C_y" (siendo cada uno de x e y un número entero) se refiere a un grupo -O-alquilo como se definió anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *terc*-butoxi y similares. Los ejemplos de ariloxi incluyen, p.ej. fenoxi. Para evitar dudas, p.ej. el término "hidroxialquilo C_1-C_8" representa, entre otros, grupos como, p.ej., hidroximetilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo o 3-hidroxi-2,3-dimetilbutilo.

Se pretende en general que el término "opcionalmente sustituido" signifique que un grupo, tal como, pero no limitado a alquilo C_x-C_y, alquenilo C_x-C_y, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, alcoxi C_x-C_y y ariloxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre amino ($-NH_2$), dimetilamino, nitro ($-NO_2$), halógeno (F, Cl, Br, I), CF_3, ciano (-CN), hidroxi, metoxi, etoxi, feniloxi, benciloxi, acetoxi, oxo (=O), carboxi, carboxamido, metilo, etilo, fenilo, bencilo, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato.

En el contexto de esta descripción, el término "α-aminoácido natural o no natural" comprende típicamente cualquier α-aminoácido natural, tal como los aminoácidos proteogénicos (ejemplos enumerados a continuación), sus derivados naturales o semisintéticos, así como α-aminoácidos de origen puramente sintético. Este término también incluye α-aminoácidos que están opcionalmente sustituidos en el α-nitrógeno del aminoácido tal como, pero sin limitarse a, acetilación o alquilación, p.ej. metilación o bencilación.

El término "α-aminoácido alifático" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral alifática, tales como, pero sin limitarse a, alanina, valina, leucina, isoleucina, *n*-octilglicina, etc.

El término "α-aminoácido aromático" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende un grupo aromático o heteroaromático, tal como, pero sin limitarse a, fenilalanina, triptófano, histidina, *O*-metil-tirosina, 4-trifluormetil-fenilalanina, 3,4-dicloro-homofenilalanina, etc.

El término "α-aminoácido básico" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende al menos un grupo amino, tal como, pero sin limitarse a, lisina, ornitina, etc. y derivados sustituidos adicionales de los mismos. El grupo amino mencionado anteriormente puede estar sustituido con grupos amidino para formar α-aminoácidos, tales como, pero sin limitarse a, arginina, homoarginina, etc. y otros derivados sustituidos de los mismos, o con grupos diamino metilidina.

El término "α-aminoácido alcohólico" se refiere a α-aminoácidos con una cadena lateral que comprende un grupo alcohólico o tioalcohólico, es decir, una función hidroxi o sulfhidrilo, tal como, pero sin limitarse a, serina, treonina, etc.

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

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

Los descriptores L, respectivamente, D se refieren a la estereoquímica en la posición α de un α-aminoácido y se utilizan de acuerdo con la convención de Fischer-Rosanoff de la IUPAC. Los peptidomiméticos de la presente descripción también pueden ser diastereómeros (p.ej., epímeros) de compuestos de fórmula **(I)** si no se determina una estereoquímica específica del centro quiral en la descripción. Estos estereoisómeros se pueden preparar mediante una modificación del procedimiento descrito a continuación en el que se utilizan los isómeros apropiados (p.ej., epímeros/enantiómeros) de sustancias de partida quirales. En el caso de una estereoquímica ambigua en la descripción anterior, cada epímero individual es parte de la presente descripción, así como una mezcla de ambos.

Una realización adicional de la presente descripción también puede incluir compuestos, que son idénticos a los compuestos de fórmula **(I),** excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene un número de masa atómica o masa diferente del número de masa atómica o másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza, p.ej. compuestos enriquecidos en ^{2}H (D), ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{127}I etc. Estos análogos isotópicos y sus sales y formulaciones farmacéuticas se consideran agentes útiles en la terapia y/o el diagnóstico, por ejemplo, pero sin limitarse a, cuando un ajuste fino del tiempo de semivida *en vivo* puede conducir a un régimen de dosificación optimizado.

Una realización concreta adicional de la descripción se refiere a derivados de fórmula general **(I),** en donde específicamente
T^1 es el residuo de D α-aminoácido $AA1^D$; y
T^2 es el residuo de L α-aminoácido AA1;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización concreta alternativa de la descripción se refiere a derivados de fórmula general **(I),** en donde específicamente
P^{11} es un residuo de L α-aminoácido de una de las fórmulas
AA7; AA9; o AA11;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización concreta alternativa de la descripción se refiere a derivados de fórmula general **(I),** en donde específicamente
P^4 es el residuo de L α-aminoácido AA10;
P^6 es un residuo α-aminoácido de una de las fórmulas
$AA10^D$; o $AA10^C$; y
P^{10} es el residuo de L α-aminoácido AA7;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización concreta adicional de la descripción, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es	^{D}Pro; ^{D}Pro((3*R*)OH); ^{D}Pro((3*S*)OH); ^{D}Pro((4*R*)OH); ^{D}Pro((4*S*)OH); ^{D}Pic; o ^{D}Tic;
T^2 es	Pro; Pro((4*R*)NH_2); Pro((4*S*)NH_2); Pro((4*R*)OH); Pro((4S)OH); Pro((3*R*)OH); Pro((3*S*)OH); Pro((4*S*)OBn); Pic; Oic; Tic; o Tic (7OH);

P^1, P^3 y P^{10} son	independientemente Ala; Abu; Ala(CF_3); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; tBuGly; OctGly; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); o Tza;
P^2 y P^8 son	independientemente His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); o Tza;
P^4 y P^9 son	independientemente Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; o Orn (*i*Pr);
P^5 y P^7 son	independientemente Dap; Dab (2PyrMe); Dap; Lys; Orn; o Orn (*i*Pr);
P^6 es	Dab; Dap; ^{D}Dab; ^{D}Dap; o Pip;
P^{11} es	Ala; Abu; Ala(CF_3); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; tBuGly; OctGly; Alba; Ser; Hse; Asn; Thr; o Tyr; y
P^{12} es	Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la descripción, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es	^{D}Pro; ^{D}Pro((3*R*)OH); ^{D}Pro((3*S*)OH); ^{D}Pro((4*R*)OH); ^{D}Pro((4*S*)OH); ^{D}Pic; o ^{D}Tic;
T^2 es	Pro; Pro((4*R*)NH_2); Pro((4*S*)NH_2); Pro((4*R*)OH); Pro((4S)OH); Pro((3*R*)OH); Pro((3S)OH); Pro((4S)OBn); Pic; Oic; Tic; o Tic (7OH);
P^1, P^3 y P^{10} son	independientemente Ala; Abu; Ala(CF_3); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; tBuGly; OctGly; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); o Tza;
P^2 y P^8 son	independientemente His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); o Tza;
P^4 y P^9 son	independientemente Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; o Orn (*i*Pr);
P^5 y P^7 son	independientemente Dap; Dab (2PyrMe); Dap; Lys; Orn; o Orn (*i*Pr);
P^6 es	Dab; Dap; ^{D}Dab; ^{D}Dap o Pip;
P^{11} es	Ala; Abu; Ala(CF_3); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; tBuGly; OctGly; Alba; Ser; Hse; Asn; o Thr; y
P^{12} es	Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

T^1 es	^{D}Pro;
T^2 es	Pro; o Pro((3S)OH);
P^1 es	Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es	Su; Trp; o Tyr;
P^3 es	Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 es	Dab;
P^5 es	Orn; o Lys;
P^6 es	Dab; ^{D}Dab; o Pip;
P^7 es	Dab;
P^8 es	Trp;
P^9 es	Hse; o Dab;
P^{10} es	tBuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; o Trp;
P^{11} es	Ala; Val; Alba; Ser; Asn; o Tyr; y
P^{12} es	Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la invención, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es	^{D}Pro;
T^2 es	Pro; o Pro((3*S*)OH);
P^1 es	Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es	Su; Trp; o Tyr;
P^3 es	Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 es	Dab;
P^5 es	Orn; o Lys;
P^6 es	Dab; ^{D}Dab; o Pip;
P^7 es	Dab;
P^8 es	Trp;
P^9 es	Hse; o Dab;
P^{10} es	*t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; o Trp;
P^{11} es	Ala; Val; Alba; Ser; o Asn; y
P^{12} es	Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la invención, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3S)OH);
P^1 es Leu; Val; Nva; o Trp;
P^2 es Su; o Trp;
P^3 es Leu; Cha; tBuGly; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 es Dab;
P^5 es Orn; o Lys;
P^6 es ^{D}Dab; o Pip;
P^7 es Dab;
P^8 es Trp;
P^9 es Hse; o Dab;
P^{10} es tBuGly; Val; Nva; Cha; o Chg;
P^{11} es Ala; Val; Alba; o Ser; y
P^{12} es Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la descripción, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; Pro((4S)OH); Pro((3*R*)OH); o Pro((3S)OH);
P^1 es Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Phe; Trp; o Tyr;
P^2 es Su; Phe; Trp; o Tyr;
P^3 es Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; tBuGly; Phe; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 y P^7 son Dab;
P^5 es Lys; Orn; o Orn (*i*Pr);
P^6 es Dab; Dap; ^{D}Dab; ^{D}Dap o Pip;
P^8 es Phe; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^9 es Ser; Hse; Dab; o Dap;
P^{10} es Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; o tBuGly;
P^{11} es Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Alba; Ser; Hse; o Thr; y
P^{12} es Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la invención, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3*S*)OH);
P^1 es Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es Su; Trp; o Tyr;
P^3 es Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 y P^7 son Dab;
P^5 es Orn; o Lys;
P^6 es ^{D}Dab; o Pip;
P^8 es Trp;
P^9 es Hse; o Dab;
P^{10} es *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; o Chg;
P^{11} es Ala; Val; Alba; Ser; Asn; o Tyr; y
P^{12} es Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la invención, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3S)OH);
P^1 es Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;

P^2 es	Su; Trp; o Tyr;
P^3 es	Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 y P^7 son	Dab;
P^5 es	Orn; o Lys;
P^6 es	^{D}Dab; o Pip;
P^8 es	Trp;
P^9 es	Hse; o Dab;
P^{10} es	*t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; o Chg;
P^{11} es	Ala; Val; Alba; Ser; o Asn; y
P^{12} es	Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización concreta adicional de la descripción, los elementos de fórmula general **(I)** se definen de la siguiente manera

T^1 es	^{D}Pro;
T^2 es	Pro; o Pro((3*S*)OH);
P^1 es	Leu; Val; Nva; o Trp;
P^2 es	Su; o Trp;
P^3 es	Leu; Cha; Chg; *t*BuGly; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 y P^7 son	Dab;
P^5 es	Lys; u Orn;
P^6 es	^{D}Dab; o Pip;
P^8 es	Trp;
P^9 es	Hse; o Dab;
P^{10} es	Val; Nva; Cha; Chg; o *t*BuGly;
P^{11} es	Ala; Val; Alba; o Ser; y
P^{12} es	Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Más adelante, sigue una lista de abreviaturas, correspondientes a la práctica habitual generalmente adoptada, de aminoácidos, o radicales de los cuales, que son adecuados para los fines de la presente invención y se mencionan en este documento.

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

Ala	L-Alanina
Arg	L-Arginina
Asn	L-Asparragina
Áspid	Ácido L-aspártico
Cit	L-Citrulina
Cys	L-Cisteína
Gln	L-Glutamina
Glu	Ácido L-glutámico
Gly	Glicina
His	L-Histidina
Ile	L-Isoleucina
Leu	L-Leucina
Lys	L-Lisina
Met	L-Metionina
Orn	L-Ornitina
Phe	L-Fenilalanina
Pro	L-Prolina
Ser	L-Serina
Thr	L-Treonina
Trp	L-Triptófano
Tyr	L-Tirosina
Val	L-Valina

Abu	Ácido (*S*)-2-aminobutanoico
Agp	Ácido (*S*)-2-amino-3-guanidinopropanoico

Ala(*t*Bu)	Ácido (*S*)-2-amino-4,4-dimetilpentanoico
Ala(4butoxiPhUr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(4-butoxifenil)ureido)propanoico
Ala(*c*Hex)	Ácido (*S*)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico
Ala(*c*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico
Ala(*i*PrUr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-isopropilureido)propanoico
Ala(2ClPhUr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(2-clorofenil)ureido)propanoico
Ala(4ClPhUr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(4-clorofenil)ureido)propanoico
Ala(2Furilo)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(furan-2-il)propanoico
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(*c*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico
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(2Pirimidin)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(pirimidin-2-il)propanoico
Ala(4Pirimidin)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(pirimidin-4-il)propanoico
Ala(5Pirimidin)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(pirimidin-5-il)propanoico
Ala(3PyrMeUr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(piridin-3-ilmetil)ureido)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
Alb	Ácido (*S*)-2-amino-3-ureidopropanoico
*t*BuGly	Ácido (*S*)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico
Bbta	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1-benzotiofen-3-il)propanoico
Bip	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-bifenilil)propanoico
Cha	Ácido (*S*)-2-amino-3-ciclohexilpropanoico
Chg	Ácido (*S*)-2-amino-2-ciclohexilacético
Dab	Ácido (*S*)-2,4-diaminobutanoico
Dab(Ac)	Ácido (*S*)-4-acetamido-2-aminobutanoico
Dab(*c*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-4-(ciclopropilamino)butanoico
Dab(*i*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-4-(isopropilamino)butanoico
Dab(2PyrMe)	Ácido (*S*)-2-amino-4-(piridin-2-ilmetilamino)butanoico
Dap	Ácido (*S*)-2,3-diaminopropanoico
Dap(Ac)	Ácido (*S*)-3-acetamido-2-aminopropanoico
Dap(AcThr)	Ácido (*S*)-3-((2*S*,3*R*)-2-acetamido-3-hidroxibutanamido)-2-aminopropanoico
Dap(*c*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(ciclopropilamino)propanoico
Dap(*i*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(isopropilamino)propanoico
Dap(Me*S*O_2)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(metilsulfonamido)propanoico
Dap(2,3-OHpropionilo)	Ácido (2*S*)-2-amino-3-(2,3-dihidroxipropanamido)propanoico
Dap (Thr)	Ácido (*S*)-2-amino-3-((2*S*, 3R)-2-amino-3-hidroxibutanamido)-propanoico
Gly (*c*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-2-ciclopropilacético
hAla(1Im)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1H-imidazol-1-il)-butanoico
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-(1)*H*-imidazol-5-il)butanoico
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-4-(piridina-3-il)-butanoico
h4Pal	Ácido (*S*)-2-amino-4-(piridina-4-il)-butanoico
h*S*er	Ácido (*S*)-2-amino-4-hidroxibutanoico
hTrp	Ácido (*S*)-2-amino-4-(1)*H*-indol-3-il)butanoico
hTyr	Ácido (*S*)-2-amino-4-(4-hidroxifenil)butanoico
His(Me)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)propanoico
His(Bn)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(1-bencil-1*H* imidazol-5-il)propanoico
Hse	Ácido (*S*)-2-amino-4-hidroxibutanoico
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
1Nal	Ácido (*S*)-2-amino-3-naftalen-1-ilpropanoico
2Nal	Ácido (*S*)-2-amino-3-naftalen-2-ilpropanoico

Nle	Ácido (*S*)-2-amino-hexanoico
Nle(6OBn)	Ácido (*S*)-2-amino-6-(benciloxi)hexanoico
Nva	Ácido (*S*)-2-aminopentanoico
OctG	Ácido (*S*)-2-aminodecanoico
Oic	(2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahidro-1*H*-indol-2-carboxílico
Orn(Ac)	Ácido (*S*)-5-acetamido-2-aminopentanoico
Orn(cPr)	Ácido (*S*)-2-amino-5-(ciclopropilamino)pentanoico
Orn(*i*Pr)	Ácido (*S*)-2-amino-5-(isopropilamino)pentanoico
2Pal	Ácido (*S*)-2-amino-3-(piridina-2-il)propiónico
3Pal	Ácido (*S*)-2-amino-3-(piridina-3-il)propiónico
4Pal	Ácido (*S*)-2-amino-3-(piridina-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
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
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) fenil)propanoico
Phe(3CF$_3$)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-(trifluorometil) fenil)propanoico
Phe(4CF$_3$)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(trifluorometil) fenil)propanoico
Phe(3,4 (CF$_3$)$_2$)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(3,4-bis (trifluorometil) fenil)propanoico
Phe(4COOMe)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(4-(metoxicarbonil) fenil)propanoico
Phg	Ácido (*S*)-2-amino-2-fenilacético
Pic	Ácido (*S*)-piperidin-2-carboxílico
Pip	Ácido 4-aminopiperidin-4-carboxílico
Pro((4*R*)NH$_2$)	Ácido (2*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
Pro((4*S*)NH$_2$)	Ácido (2*S*,4*S*)-4-aminopirrolidin-2-carboxílico
Pro((3*R*)OH)	Ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Pro((3*S*)OH)	Ácido (2*S*,3*S*)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Pro((4*R*)OH)	Ácido (2*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Pro((4*S*)OH)	Ácido (2*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico
Pro((4*R*)OBn)	Ácido (2*S*,4*R*)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
Pro((4*S*)OBn)	Ácido (2*S*,4*S*)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-carboxílico
Ser(Bn)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(benciloxi)propanoico
Ser(Me)	Ácido (*S*)-2-amino-3-metoxi-propanoico
Thi	Ácido (*S*)-2-amino-3-(tiofen-2-il)propanoico
*alo*Thr	Ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-hidroxibutanoico
Thr(Bn)	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(benciloxi)butanoico
Thr(Me)	Ácido (2*S*,3*R*)-2-amino-3-(metiloxi)butanoico
Thz	Ácido (*R*)-tiazolidin-4-carboxílico
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-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)propanoico
Trp(5Br)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(6Br)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(6CF$_3$)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(6-(trifluorometil)-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(5Cl)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(6Cl)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(5,6Cl)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(5,6-dicloro-1*H*-indol-3-il)propanoico
Trp(5OH)	Ácido (*S*)-2-amino-3-(5-hidroxi-1*H*-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
Tza	Ácido (*S*)-2-amino-3-(tiazol-4-il)propanoico

La abreviatura de D-isómeros, p.ej. ^{D}Lys corresponde al epímero en la posición 2 del aminoácido apropiado descrito anteriormente. Lo mismo aplica para las descripciones genéricas de los aminoácidos, p.ej. AA1 que tiene AA1^{D} como epímero α correspondiente.

En una realización preferida de la invención, los peptidomiméticos en horquilla β de fórmula general **(I)** se

seleccionan del grupo que consiste en:

ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Nva-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Val-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Alb-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Val-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Nva-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Alb-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-Trp-Leu-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Val-Ala-Val-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro((3*S*)OH)-);
ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro((3*S*)OH)-);
ciclo(-Trp-His-Tyr(Me)-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-*alo*Thr-^{D}Pro-Pro-);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización preferida de la invención, los peptidomiméticos en horquilla β de fórmula general **(I)** se seleccionan del grupo que consiste en:

ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Ile-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Trp-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Trp-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Trp-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Asn-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Ile-Trp-*t*BuGly-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
ciclo(-Leu-Trp-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización preferida de la invención, el peptidomimético de horquilla β de fórmula general **(I)** es:

ciclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-tBuGly-Tyr-Ser-^{D}Pro-Pro-);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la presente invención, estos peptidomiméticos en horquilla β se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

(a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido que en el producto final deseado está en posición T^1 o T^2 o P^1 a P^{12} como se definió anteriormente; estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido igualmente protegido apropiadamente;
(b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (a);
(c) acoplar el producto así obtenido con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido que en el producto final deseado está en la posición del siguiente elemento (T o P), siguiendo el sentido antihorario u horario la secuencia de acuerdo con la fórmula general (I) en la orientación -COOH a -NH2; estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido igualmente protegido apropiadamente;

(d) eliminar el grupo N-protector del producto así obtenido;
(e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácidos;
(f) si se desea, desproteger selectivamente uno o más grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y transformar químicamente el grupo o los grupos reactivos así liberados;
(g) desprender el producto así obtenido del soporte sólido;
(h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
(i) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquiera de los miembros de la cadena de residuos de aminoácidos y, si se desea, cualquiera de los grupos protectores que pueda estar presente adicionalmente en la molécula;
(j) si se desea, implementar transformaciones químicas adicionales de uno o más grupos reactivos presentes en la molécula; y
(k) si se desea, convertir el producto así obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o no aceptable, así obtenida en el correspondiente compuesto libre de fórmula (I) o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.

Los enantiómeros de los compuestos definidos anteriormente en la presente memoria también forman parte de la presente descripción. Estos enantiómeros se pueden preparar mediante una modificación del procedimiento anterior en el que se utilizan enantiómeros de todos los materiales de partida quirales.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo ventajosamente en forma de síntesis de matriz paralela para producir bibliotecas de peptidomiméticos en horquilla β de la invención. Tales síntesis paralelas permiten obtener matrices de numerosos compuestos (normalmente de 12 a 192, típicamente 96) como se describió anteriormente con rendimientos moderados a altos y purezas definidas, minimizando la formación de subproductos diméricos y poliméricos. La elección correcta del soporte sólido funcionalizado (es decir, soporte sólido más molécula conectora) y el sitio de ciclación desempeñan papeles clave.

El soporte sólido funcionalizado se obtiene convenientemente de poliestireno entrecruzado, preferiblemente con divinilbenceno al 1-5%; poliestireno recubierto con espaciadores de polietilenglicol (Tentagel™); y resinas de poliacrilamida (véase también D. Obrecht, J.-M. Villalgordo, "Solid Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small Molecular-Weight Compound Libraries", Tetrahedron Organic Chemistry Series, vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

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

Los conectores de tipo 1 están diseñados para liberar el grupo amida en condiciones ácidas (H. Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3783-3790). Los conectores de este tipo forman amidas del grupo carboxilo de los aminoácidos; los ejemplos de resinas funcionalizadas por tales estructuras conectoras incluyen resina de 4-[(((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]benzhidrilamina-PS, resina de 4-[((2,4-dimetoxifenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]-4-metil-benzidrilamina-PS(Resina de amida de Rink-MBHA-PS), y resina de 4-[((2,4-dimetoxi-fenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido)aminometil]benzhidrilamina-PS-(Resina de amida de Rink-BHA-PS). Preferiblemente, el soporte se obtiene a partir de poliestireno entrecruzado con, lo más preferiblemente divinilbenceno al 1-5% y se funcionaliza por medio del conector 4-(((2,4-dimetoxi-fenil)Fmoc-aminometil)fenoxiacetamido).

Los conectores de tipo 2 están diseñados para liberar finalmente el grupo carboxilo en condiciones ácidas. Los conectores de este tipo forman ésteres lábiles a los ácidos con el grupo carboxilo de los aminoácidos, generalmente ésteres de bencilo, benzhidrilo y tritilo lábiles a los ácidos. Los ejemplos de tales estructuras conectoras incluyen 2-metoxi-4-hidroximetilfenoxi (conector Sasrin™), 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi (conector de Rink), ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (conector HMPB), tritilo y 2-clorotritilo. Preferiblemente, el soporte se obtiene a partir de poliestireno entrecruzado con, lo más preferiblemente divinilbenceno al 1-5%, y funcionalizado por medio del conector 2-clorotritilo.

Cuando se lleva a cabo como una síntesis de matriz paralela, el procedimiento de la invención se puede llevar a cabo ventajosamente como se describe a continuación, pero será inmediatamente evidente para los expertos en la técnica cómo deberán modificarse estos procedimientos en caso de que se desee sintetizar un solo compuesto de la invención.

Una cantidad de recipientes de reacción (normalmente de 12 a 192, típicamente 96) igual a la cantidad total de compuestos que se deben sintetizar por el método paralelo se carga con 25 a 1000 mg, preferiblemente 60 mg, del soporte sólido funcionalizado apropiado, preferiblemente de 1 a 5% de poliestireno entrecruzado o resina Tentagel.

El disolvente que se va a utilizar debe ser susceptible de hinchar la resina e incluye, pero no se limita a, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dioxano, tolueno, tetrahidrofurano (THF), etanol (EtOH), trifluoroetanol (TFE), alcohol isopropílico similares. Las mezclas disolventes que contienen al menos

como un componente un disolvente polar (p.ej. TFE/DCM al 20%, THF/NMP al 35%) son beneficiosas para garantizar una alta reactividad y solvatación de las cadenas peptídicas unidas a la resina (G.B. Fields, C.G. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4202-4207).

Con el desarrollo de diversos conectores que liberan el grupo ácido carboxílico C-terminal en condiciones débilmente ácidas, que no afectan a los grupos lábiles a los ácidos que protegen los grupos funcionales de las cadenas laterales, se han realizado progresos considerables en la síntesis de fragmentos peptídicos protegidos. El conector derivado de alcohol 2-metoxi-4-hidroxibencílico (conector Sasrin™, Mergler et al., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 4005-4008) es escindible con ácido trifluoroacético diluido (TFA en DCM al 0,5-1%) y es estable a las condiciones de desprotección Fmoc durante la síntesis de péptidos, siendo compatibles los grupos protectores adicionales basados en Boc/tBu con este esquema de protección. Otros conectores que son adecuados para el procedimiento de la invención incluyen el conector de 4-(2,4-dimetoxifenil-hidroximetil)-fenoxi lábil a los superácidos (Conector Rink, H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3787-3790), donde la eliminación del péptido requiere ácido acético en DCM al 10% o ácido trifluoroacético en DCM al 0,2%; el conector derivado de ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)butírico (conector HMPB, Flörsheimer y Riniker, **1991**, Peptides 1990: Proceedings of the Twenty-First European Peptide Symposium, 131) que también se escinde con TFA/DCM al 1% para producir un fragmento peptídico que contiene todos los grupos protectores de la cadena lateral lábiles a los ácidos; y, además, el conector de cloruro de 2-clorotritilo (Barlos et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3943-3946), que permite la separación del péptido utilizando una mezcla de ácido acético glacial/trifluoroetanol/DCM (1:2:7) durante 30 min.

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

- para el grupo amino (que está presente, p.ej., también en la cadena lateral de lisina)

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

- para el grupo carboxilo (que está presente, p.ej., también en la cadena lateral del ácido aspártico y glutámico) por conversión en ésteres con los componentes de alcohol

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

- para el grupo guanidino (que está presente, p.ej., en la cadena lateral de la arginina)

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

- y para el grupo hidroxi (que está presente, p.ej., en la cadena lateral de treonina y serina)

tBu	terc-butilo
Bn	bencilo
Trt	tritilo
Aloc	aliloxicarbonilo

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

La cantidad del reactivo, es decir, del derivado de aminoácido, es generalmente de 1 a 20 equivalentes basándose la carga de miliequivalentes por gramo (meq/g) del soporte sólido funcionalizado (típicamente de 0,1 a 2,85 meq/g para resinas de poliestireno) pesadas originalmente en el tubo de reacción. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de

reactivos, si se requiere, para conducir la reacción hasta su finalización en un tiempo razonable. Las estaciones de trabajo preferidas (sin embargo, sin limitarse a ellas) son la estación Combi-chem de Labsource, el sintetizador Symphony y MultiSyn Tech's-Syro de Protein Technologies, este último adicionalmente equipado con una unidad de transferencia y una caja de depósito durante el procedimiento de separación del péptido lineal protegido del soporte sólido. Todos los sintetizadores son capaces de proporcionar un entorno controlado, por ejemplo, las reacciones se pueden completar a temperaturas diferentes de la temperatura ambiente, así como en atmósfera de gas inerte, si se desea.

La formación del enlace amida requiere la activación del grupo α-carboxilo para la etapa de acilación. Cuando esta activación se lleva a cabo por medio de las carbodiimidas comúnmente utilizadas tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC, Sheehan & Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) o diisopropilcarbodiimida (DIC, Sarantakis et al., Biochem. BiopHis. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), la diciclohexilurea resultante y, respectivamente, la diisopropilurea son insolubles y, respectivamente, solubles en los disolventes generalmente utilizados. En una variación del método de la carbodiimida, se incluye 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, König y Geiger, Chem. Ber. 1970, 103, 788-798) como un aditivo a la mezcla de acoplamiento. HOBt previene la deshidratación, suprime la racemización de los aminoácidos activados y actúa como un catalizador para mejorar las reacciones de acoplamiento inactivo. Se han utilizado ciertos reactivos de fosfonio como reactivos de acoplamiento directo, tales como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris- (dimetil-amino) -fosfonio (BOP, Castro et al., Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis 1976, 751-752), o hexaflurofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (Py-BOP, Coste et al., Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208) o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU) o hexafluorofosfato (HBTU, Knorr et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930); estos reactivos de fosfonio también son adecuados para la formación in situ de ésteres de HOBt con los derivados de aminoácidos protegidos. Más recientemente, también se han utilizado la difenoxifosforilazida (DPPA) o el tetrafluoroborato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU) o el hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU)/7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt, Carpino et al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281) o tetrafluoroborato de (6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU) o hexafluorofosfato (HCTU, Marder) , Shivo y Albericio: HCTU y TCTU: New Coupling Reagents: Development and Industrial Applications, Poster Presentation, Gordon Conference, febrero de 2002) como reactivos de acoplamiento, así como hexafluorofosfato de 1,1,3,3-bis (tetrametilen)clorouronio (PyClU) especialmente para el acoplamiento de aminoácidos N-metilados (J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967) o difenil-fosfinato de pentafluorofenilo (S. Chen, J. Xu, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6711).

Debido al hecho de que las reacciones de acoplamiento casi cuantitativas son esenciales, es deseable tener evidencia experimental de la finalización las reacciones. La prueba de ninhidrina (Kaiser et al., Anal. Biochemistry 1970, 34, 595), donde una respuesta colorimétrica positiva a una parte alícuota del péptido unido a la resina o péptido 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 Fmoc cuando se libera con la base (Meienhofer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1979, 13, 35-42).

El intermedio unido a la resina dentro de cada recipiente de reacción se lava libre del exceso de reactivos retenidos, de disolventes y de subproductos mediante exposición repetida a uno o varios disolventes puros.

Los procedimientos de lavado se repiten hasta aproximadamente 30 veces (preferiblemente aproximadamente 5 veces), controlando la eficacia del reactivo, el disolvente y la eliminación de subproductos mediante métodos tales como TLC, GC, LC-MS o inspección de los lavados.

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

Antes de que este péptido lineal completamente protegido se desprenda 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 así liberados. Con este fin, los uno o más grupos funcionales en cuestión deben estar inicialmente protegidos por un grupo protector que se pueda eliminar selectivamente sin afectar a los grupos protectores restantes presentes. Aloc (aliloxicarbonilo) es un ejemplo para un grupo protector de amino de este tipo que se puede eliminar selectivamente, p.ej. por medio de Pd° y fenilsilano en CH_2Cl_2, sin afectar a los grupos protectores restantes, tales como Fmoc, presentes en la molécula. El grupo reactivo así liberado puede tratarse entonces con un agente adecuado para introducir el sustituyente deseado. De este modo, por ejemplo, un grupo amino se puede acilar por medio de un agente acilante correspondiente al sustituyente acilo que se va a introducir.

Después del desprendimiento del péptido lineal completamente protegido del soporte sólido, las soluciones/extractos individuales se manipulan a continuación según sea necesario para aislar los compuestos finales. Las manipulaciones típicas incluyen, pero no se limitan a, evaporación, concentración, extracción líquido/líquido, acidulación, alcalinización, neutralización o reacciones adicionales en solución.

Las soluciones que contienen derivados peptídicos lineales totalmente protegidos que se han escindido del soporte sólido y se han neutralizado con una base, se evaporan. La ciclación se efectúa a continuación en solución utilizando disolventes tales como DCM, DMF, dioxano, THF y similares. Varios reactivos de acoplamiento que se mencionaron anteriormente como activadores para la formación del enlace amida se pueden utilizar para la ciclación. La duración de la ciclación es de aproximadamente 6-48 horas, preferiblemente de aproximadamente 16 horas. Se realiza un seguimiento del progreso de la reacción, p.ej mediante RP-HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa). A continuación, el disolvente se elimina mediante evaporación, el derivado peptídico cíclico totalmente protegido se disuelve en un disolvente que no es miscible con agua, tal como DCM, y la solución se extrae con agua o una mezcla de disolventes miscibles en agua, para eliminar cualquier exceso del reactivo de acoplamiento.

Finalmente, el derivado peptídico completamente protegido se trata con TFA al 95%, H_2O al 2,5%, TIS al 2,5% o TFA al 87,5%, DODT al 2,5%, tioanisol al 5%, H_2O al 5% u otra combinación de secuestrantes para efectuar la escisión de grupos protectores. El tiempo de reacción de escisión es comúnmente de 30 minutos a 12 horas, preferiblemente de aproximadamente 2,5 horas. Los componentes volátiles se evaporan hasta sequedad y el péptido bruto se disuelve en AcOH en agua al 20% y se extrae con éter isopropílico u otros disolventes que son adecuados por lo tanto. La capa acuosa se recoge y se evapora hasta sequedad, y se obtiene el péptido cíclico completamente desprotegido. Alternativamente, el péptido cíclico desprotegido se puede precipitar y lavar utilizando Et_2O frío.

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

Dependiendo de su pureza, el producto final obtenido anteriormente se puede utilizar directamente para ensayos biológicos, o se tiene que purificar adicionalmente, por ejemplo mediante HPLC preparativa.

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

En general, las unidades estructurales para los peptidomiméticos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos de la bibliografía, que son conocidos por los expertos en la técnica o están disponibles comercialmente. Todos los demás aminoácidos correspondientes se han descrito como desprotegidos o como racematos protegidos con Boc o Fmoc, (D)- o (L)-isómeros. Se apreciará que las unidades estructurales de aminoácidos no protegidos se pueden transformar fácilmente en las unidades estructurales de aminoácidos protegidos con Fmoc correspondientes requeridos para la presente invención mediante manipulaciones de grupos de protección convencionales. 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 esta invención incluye la 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, pág. 257-279). La resolución cinética utilizando enzimas hidrolíticas implica la hidrólisis de amidas y nitrilos por aminopeptidasas o nitrilasas, la escisión de grupos N-acilo por acilasas y la hidrólisis del éster por lipasas o proteasas. Está bien documentado que ciertas enzimas conducirán específicamente a enantiómeros (L) puros, mientras que otras proporcionarán los enantiómeros (D) correspondientes (p.ej.: R. Duthaler, Tetrahedron Report 1994, 349, 1540-1650; R.M. Williams, "Synthesis of optically α-amino acids", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 7, J.E. Baldwin, P.D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford 1989).

Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos o destruirlos, lo que conduce al efecto terapéutico deseado en seres humanos o, debido a su etiología similar, en otros mamíferos. En concreta, se pueden utilizar para inhibir el crecimiento o destruir bacterias Gram-negativas tales como *Klebsiella pneumoniae* y/o *Acinetobacter baumannii* y/o *Escherichia coli.*

Se pueden utilizar, por ejemplo, como desinfectantes o como conservantes para materiales tales como productos alimenticios, cosméticos, medicamentos y otros materiales que contienen nutrientes. Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención también se pueden utilizar para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con infección microbiana en plantas y animales.

Para su uso como desinfectantes o conservantes, los peptidomiméticos en horquilla β se pueden añadir al material deseado individualmente, como mezclas de varios peptidomiméticos en horquilla β o combinados con otros agentes antimicrobianos.

Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se pueden utilizar para tratar o prevenir infecciones o enfermedades relacionadas con tales infecciones, concretamente infecciones nosocomiales causadas por bacterias

Gram negativas relacionadas con enfermedades tales como neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), neumonía adquirida en el hospital (HAP), neumonía asociada a la asistencia sanitaria (HCAP); infecciones relacionadas con catéteres y no relacionadas con catéteres, tales como infecciones del tracto urinario (ITU) o infecciones del torrente sanguíneo (ITS); infecciones relacionadas con enfermedades respiratorias tales como fibrosis quística, enfisema, asma o neumonía; infecciones relacionadas con enfermedades de la piel o de los tejidos blandos, tales como heridas quirúrgicas, heridas traumáticas o quemaduras; infecciones relacionadas con enfermedades gastrointestinales tales como diarrea epidémica, enterocolitis necrosante, tiflitis, gastroenteritis o pancreatitis; infecciones relacionadas con enfermedades oculares tales como queratitis y endoftalmitis; infecciones relacionadas con enfermedades del oído tales como otitis; infecciones relacionadas con enfermedades del sistema nervioso central tales como abscesos cerebrales y meningitis o encefalitis; infecciones relacionadas con enfermedades óseas tales como osteocondritis y osteomielitis; infecciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares tales como endocartitis y pericarditis; o infecciones relacionadas con enfermedades genitourinarias tales como epididimitis, prostatitis y uretritis. Se pueden administrar individualmente, como mezclas de varios peptidomiméticos en horquilla β, combinados con otros agentes antimicrobianos o antibióticos, o agentes anticancerosos, o agentes antivirales (p.ej., anti-VIH), o combinados con otros agentes farmacéuticamente activos. Los peptidomiméticos en horquilla β se pueden administrar per se o como composiciones farmacéuticas.

Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se pueden administrar per se o se pueden aplicar como una formulación apropiada junto con portadores, diluyentes o excipientes bien conocidos en la técnica.

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

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

Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para administración por inyección, p.ej. inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para la administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

Para los inyectables, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se pueden formular en soluciones adecuadas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hink, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. Las soluciones pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención pueden estar en forma de polvo para su combinación con un vehículo adecuado, p.ej., agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

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

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular fácilmente combinando los peptidomiméticos en horquilla β activos de la invención con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas semilíquidas, suspensiones, etc., para la ingestión oral por parte del paciente que se vaya a tratar. Para 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, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP); agentes de granulación; y agentes aglutinantes. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidonas entrecruzadas, agar, o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Si se desea, las formas de dosificación sólidas se pueden recubrir con azúcar o se pueden recubrir con recubrimiento entérico utilizando técnicas convencionales.

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

Para la administración bucal, la composición puede adoptar la forma de comprimidos, pastillas, etc. formuladas como de costumbre.

Para administración por inhalación, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se administran convenientemente en forma de una pulverización en aerosol procedente de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, p.ej. diclorodifluorometano, triclorofluromet ano, dióxido de carbono u otro gas

adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos, p.ej. de gelatina, para su uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de los peptidomiméticos en horquilla β de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención también se pueden formular como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implantación (p.ej., por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Para la fabricación de tales preparaciones de depósito, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p.ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como sales escasamente solubles.

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

Como los peptidomiméticos en horquilla β de la 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 disolventes próticos que las formas libres correspondientes.

Los peptidomiméticos en horquilla β de la invención, o las composiciones de los mismos, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el propósito pretendido. Se debe entender que la cantidad utilizada dependerá de la aplicación concreta.

Por ejemplo, para su uso como un desinfectante o conservante, se aplica o se añade al material a desinfectar o conservar una cantidad eficaz como antimicrobiano de un peptidomimético en horquilla β de la invención, o una composición del mismo. Por cantidad eficaz como antimicrobiano se entiende una cantidad de un peptidomimético en horquilla β de la invención, o una composición del mismo, que inhibe el crecimiento de, o es letal para, una población microbiana diana. Aunque la cantidad eficaz como antimicrobiano dependerá de la aplicación concreta, para su uso como desinfectantes o conservantes, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención, o composiciones de los mismos, se agregan o aplican habitualmente al material a desinfectar o conservar en cantidades relativamente bajas. Típicamente, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención comprenden menos de aproximadamente 5% en peso de una solución o material desinfectante a conservar, preferiblemente menos de 1% en peso y más preferiblemente menos de 0,1% en peso. Un experto en la técnica podrá determinar cantidades eficaces como antimicrobiano de los peptidomiméticos en horquilla β concretos de la invención para aplicaciones concretas sin experimentación indebida utilizando, por ejemplo, los resultados de los ensayos in vitro proporcionados en los ejemplos.

Para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones microbianas o enfermedades relacionadas con tales infecciones, los peptidomiméticos en horquilla β de la invención, o sus composiciones, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por cantidad terapéuticamente eficaz se entiende una cantidad eficaz para mejorar los síntomas o para mejorar, tratar o prevenir infecciones microbianas o enfermedades relacionadas con las mismas. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente a la vista de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

Como en el caso de desinfectantes y conservantes, para la administración tópica para el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas y/o infecciones víricas, se puede determinar una dosis terapéuticamente eficaz utilizando, por ejemplo, los resultados de los ensayos in vitro proporcionados en los ejemplos. El tratamiento se puede aplicar mientras la infección esté visible, o incluso cuando no sea visible. Un experto en la técnica podrá determinar cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de infecciones tópicas sin una experimentación excesiva.

Para la administración sistémica, una dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración de peptidomimético en horquilla β circulante que incluya una CI_{50} como se determina en el cultivo celular (es decir, la concentración de un compuesto de prueba que es letal para 50% de un cultivo celular). Tal información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos.

Las dosificaciones iniciales también se pueden determinar a partir de datos in vivo, p.ej. modelos animales,

utilizando mecanismos que son bien conocidos en la técnica. Un experto en la técnica podría optimizar fácilmente la administración a seres humanos basándose en datos de animales.

Las cantidades de dosificación para aplicaciones en forma de agentes antiinfecciosos se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles en plasma de los peptidomiméticos en horquilla β de la invención que son suficientes para mantener el efecto terapéutico. Los niveles séricos terapéuticamente eficaces se pueden lograr administrando dosis múltiples cada día.

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

La cantidad de peptidomiméticos en horquilla β administrada dependerá, por supuesto, del sujeto que se esté tratando, del peso del sujeto, de la gravedad de la afección, de la forma de administración y del juicio del médico que prescribe.

La terapia antimicrobiana se puede repetir intermitentemente mientras las infecciones son detectables o incluso cuando no son detectables. La terapia se puede proporcionar sola o combinada con otros fármacos, tales como, por ejemplo, agentes anti-VIH o agentes anticancerosos, u otros agentes antimicrobianos.

Normalmente, una dosis terapéuticamente eficaz de los peptidomiméticos en horquilla β descritos en la presente memoria proporcionará un beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial.

La toxicidad de los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, p.ej., determinando DL_{50} (la dosis letal para 50% de la población) o la DL_{100} (la dosis letal para 100% de la población). La razón entre el efecto tóxico y terapéutico de la dosis es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación que no sea tóxico para su uso en seres humanos. La dosificación de los peptidomiméticos en horquilla β de la invención se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro del intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente (véase, p.ej. Fingl et al. 1975, en: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Capítulo.1, pág. 1).

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

Abreviaturas:

Ac	Acetilo;
BSA	Albúmina de suero bovino;
Boc	*terc*-Butiloxicarbonilo;
DCHA	Diciclohexilamina;
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo;
DIPEA	Diisopropiletilamina;
DMEM	Medio de Eagle modificado de Dulbecco;
DODT	3,6-dioxa-1,8-octanoditiol;
FCS	Suero de ternera fetal;
Fmoc	Fluorenilmetiloxicarbonilo;
HATU	Hexafluorofosfato de O- (7-aza-benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio;
HBSS	Solución salina tamponada de Hank;
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-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico;
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol;
IMDM	Medios de Dulbecco modificados de Iscove;
PyBop®	Hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio;
TIS	Triisopropilsilano;
TPP	Trifenilfosfina;
RPMI	Medio del Roswell Park Memorial Institute;
rt	Temperatura ambiente.

Ejemplos

1. Síntesis de péptidos

1.1 Procedimientos sintéticos generales

Un método general para la síntesis de los peptidomiméticos de la presente invención se ilustra a continuación. Esto es para demostrar el concepto principal y no limita o restringe la presente invención de ninguna manera. Un experto en la técnica puede modificar fácilmente estos procedimientos, especialmente, pero sin limitarse a, la elección de una posición de partida diferente dentro del sistema anular, para lograr de todos modos la preparación de los compuestos peptidomiméticos cíclicos reivindicados de la presente invención.

Acoplamiento del primer residuo de aminoácido protegido a la resina

En un matraz seco, la resina de cloruro de 2-clorotritilo (poliestireno, entrecruzado en 1%, carga: 1,4 mmoles/g) se hinchó en CH_2Cl_2 seco durante 30 minutos (7 ml de CH_2Cl_2 por g de resina). Se añadió una solución de 0,8 eq del aminoácido protegido con Fmoc y 6 eq de DIPEA en CH_2Cl_2 seco/DMF (4/1) (10 ml por g de resina). Después de agitar durante 2-4 horas a temperatura ambiente, la resina se separó por filtración y se lavó sucesivamente con CH_2Cl_2, DMF, CH_2Cl_2, DMF y CH_2Cl_2. A continuación se añadió una solución de CH_2Cl_2 seco/MeOH/DIPEA (17:2:1) (10 ml por g de resina). Después de agitar durante 3 x 30 minutos, la resina se separó por filtración en un embudo sinterizado previamente pesado y se lavó sucesivamente con CH_2Cl_2, DMF, CH_2Cl_2, MeOH, CH_2Cl_2, MeOH, CH_2Cl_2 (2x) y Et_2O (2x). La resina se secó a alto vacío durante la noche. La masa final de resina se calculó antes del control cualitativo.

Se prepararon las siguientes resinas precargadas: resina Fmoc-Dab(Boc)-2-clorotritilo, resina Fmoc-Pro-2-clorotritilo, resina Fmoc^{D}Pro-2-clorotritilo, resina Fmoc-*alo*Thr-2-clorotritilo, y resina Fmoc-Tyr(Me)-2-clorotritilo.

Síntesis del fragmento peptídico completamente protegido

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

Etapa	Reactivo	Tiempo
1	CH_2Cl_2, lavar e hinchar (manual)	1 x 3 min
2	DMF, lavar e hinchar	2 x 30 min
3	piperidina al 20%/DMF	1 x 5 min y 1 x 15 min
4	DMF, lavar	5 x 1 min
5	3,5 eq. Fmoc aminoácido/DMF + 3,5 eq. PyBOP + 7 eq. DIPEA	1 x 60 min
6	3,5 eq. Fmoc aminoácido/DMF + 3,5 eq. HATU o PyBOP o HCTU + 7 eq. DIPEA	1 x 60 min
7	DMF, lavar	5 x 1 min
8	piperidina al 20%/DMF	1 x 5 min y 1 x 15 min
9	DMF, lavado	5 x 1 min
10	CH_2Cl_2, lavado (al final de la síntesis)	3 x 1 min

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

Después de que se había terminado la síntesis del fragmento peptídico completamente protegido, se usaron los procedimientos de escisión, ciclación y tratamiento, como se describe a continuación, para la preparación de los compuestos finales.

Escisión, ciclación de la cadena principal y desprotección

Después del ensamblaje del péptido lineal, la resina se suspendió en 1 ml de TFA al 1% en CH_2Cl_2 (*v*/*v*; 0,14 mmoles) durante 3 minutos y se filtró, y el producto filtrado se neutralizó con 1 ml de DIPEA al 20% en CH_2Cl_2 (*v*/*v*; 1,15 mmoles). Este procedimiento se repitió cuatro veces para asegurar la finalización del corte. La resina se lavó tres veces con 1 ml de CH_2Cl_2. La CH_2Cl_2 las capas que contienen el producto se evaporaron hasta a sequedad.

El péptido lineal completamente protegido se solubilizó en 8 ml de DMF seca. A continuación se añadieron al péptido 2 eq. de HATU 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 aprox. 16 h. Las sustancias volátiles se eliminaron mediante evaporación. El péptido cíclico bruto se disolvió

en 7 ml de CH_2Cl_2 y se lavó tres veces con 4,5 ml de acetonitrilo al 10% en agua (*v/v*). La capa CH_2Cl_2 se evaporó continuación hasta a sequedad.

Para desproteger completamente el péptido, se añadieron 7 ml de cóctel de escisión TFA/DODT/tioanisol/H_2O (87,5:2,5:5:5), y la mezcla se mantuvo durante 2,5-4 h a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se evaporó casi hasta a sequedad y el péptido se precipitó con 7 ml de Et_2O frío. El precipitado se lavó 3 veces con 4 ml de Et_2O frío.

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

Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de fase inversa utilizando una columna Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 100 mm, 5 µm (Núm. Cat. 00D-4435-U0-AX) o una columna Waters XBridge C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm. (Núm. Cat. 186002982).
Las fases móviles utilizadas fueron:

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

Las pendientes de gradiente en las rondas preparativas se adaptaron cada vez basándose en el análisis de LC-MS analítica del producto bruto. Como ejemplo, se ejecutó una ronda típica (purificación de **Ej. 11**) utilizando la columna Phenomenex con un caudal de 35 ml/min ejecutando un gradiente de B al 0% durante 0-1 min, a B al 25% durante 1,1 min a un final de B al 45% durante 8 min (tiempo de retención: 5,96 min en este caso).

Detección: MS y UV @ 220 nm

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

Alternativamente para cantidades más grandes se utilizó el siguiente sistema de purificación mediante LC:

Columna: columna Waters XBridge C18 OBD, 50 x 250 mm, 10 µm (Núm. Cat. 186003900)
Fase móvil A: TFA al 0,1% en agua
Fase móvil B: Acetonitrilo
Velocidad de flujo: 150 ml/min
Detección: UV a 220 nm

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron típicamente en forma de polvo de color blanco a blanquecino y se analizaron mediante métodos de HPLC-ESI-MS como se describe a continuación. Los datos analíticos después de la purificación mediante HPLC preparativa se muestran en *Tabla 1.*

1.2 Métodos analíticos

Método analítico A:

Los tiempos de retención de la HPLC analítica (RT, en minutos) se determinaron utilizando una columna Ascentis Express C18, 50 x 2,1 mm, 2,7 µm, con los siguientes disolventes. **A** (H_2O + TFA al 0,1%) y **B** (CH_3CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0 - 0,05 min: A al 97%, B al 3%; 3,3 min: A al 15%, B al 85%; 3,32 min: A al 3%, B al 97%; 3,32 - 3,55 min: A al 3%, B al 97%; 3,57-3,7 min: A al 97%, B al 3%. Velocidad de flujo =1,6 ml/min a 55°C.

Método analítico B:

Los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) se determinaron utilizando una columna Ascentis Express C18, 50 x 3,0 mm, 2,7 µm, con los siguientes disolventes. **A** (H_2O + TFA al 0,1%) y **B** (CH_3CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0 - 0,05 min: A al 97%, B al 3%; 4,95 min: A al 3%, B al 97%; 4,95-5,35 min: A al 3%, B al 97%; 5,37-5,4 min: A al 97%, B al 3%. Velocidad de flujo=1,3 ml/min a 55°C.

Método analítico C:

Los tiempos de retención de HPLC analítica (RT, en minutos) se determinaron utilizando una columna Gemini NX C18, 50 x 2,0 mm, 3,0 µm, con los siguientes disolventes. **A** (H_2O + TFA al 0,1%) y **B** (CH_3CN + TFA al 0,085%) y el gradiente: 0 - 0,1 min: A al 97%, B al 3%; 2,7 min: A al 3%, B al 97%; 2,7-3.0 min: A al 3%, B al 97%; 3,05-3,3 min: A al 97%, B al 3%. Velocidad de flujo=0,8 ml/min a 45°C.

1.3 Síntesis de secuencias peptídicas

Los Ejemplos 1-13, 18-38 se muestran en *Tabla 1.*

Los péptidos se sintetizaron de acuerdo con el método general que comenzaba con el aminoácido L-prolina, que se injertó en la resina (resina Fmoc-Pro-2-clorotritilo). Los péptidos lineales se sintetizaron en el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Pro-T^1-P^{12}-P^{11}-P^{10}-P^9-P^8-P^7-

P^6-P^5-P^4-P^3-P^2-P^1. Los productos se escindieron de la resina, se ciclaron, se desprotegieron y finalmente se purificaron mediante LC-MS de fase inversa preparativa como se describió anteriormente.

Después de la liofilización, los productos se obtuvieron en forma de polvo de color blanco o blanquecino y se caracterizaron mediante HPLC-MS. Para los datos analíticos, véanse los **Ej. 1 - 13, 18** - **38** en la *Tabla 1.*

El Ejemplo 14 se muestra en *Tabla 1.*

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general partiendo del aminoácido D-prolina, que se injertó en la resina (resina Fmoc-^{D}Pro-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó en el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: resina ^{D}Pro-Ser-Ser-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-Pip-Orn-Dab-Cha-His-Trp-Pro((3*S*)OH). El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y finalmente se purificó mediante LC-MS de fase inversa preparativa como se describió anteriormente.
Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de polvo de color blanco a blanquecino y se caracterizó mediante HPLC-MS. Para los datos analíticos, véase el **Ej. 14** en la *Tabla 1.*

El Ejemplo 15 se muestra en *Tabla 1.*

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general partiendo del aminoácido ácido (S)-2-amino-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoico, que se injertó en la resina (resina Fmoc-Dab(Boc)-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó en el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-Dab-Cha-Trp-Trp-Pro((3*S*)OH)-^{D}Pro-Ser-Ser-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-^{D}Dab-Orn. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y finalmente se purificó mediante LC-MS de fase inversa preparativa como se describió anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de un polvo de color blanco a blanquecino y se caracterizó mediante HPLC-MS. Para los datos analíticos, véase el **Ej. 15** en la *Tabla 1.*

El Ejemplo 16 se muestra en *Tabla 1.*

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general partiendo del aminoácido ácido (*S*)-2-amino-3-(4-metoxifenil)propanoico, que se injertó en la resina (resina Fmoc-Tyr(Me)-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó en el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la secuencia siguiente: Resina-Tyr(Me)-His-Trp-Pro-^{D}Pro-Ser-Ala-*t*BuGly-Hse-Trp-Dab-^{D}Dab-Orn-Dab. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y finalmente se purificó mediante LC-MS de fase inversa preparativa como se describió anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de un polvo blanco a blanquecino y se caracterizó mediante HPLC-MS. Para los datos analíticos, véase el **Ej. 16** en la *Tabla 1.*

El Ejemplo 17 se muestra en *Tabla 1.*

El péptido se sintetizó de acuerdo con el método general partiendo del aminoácido ácido (2*S*,3*S*)-2-amino-3-hidroxibutanoico, que se injertó en la resina (Fmoc-*alo*Thr-2-clorotritilo). El péptido lineal se sintetizó en el soporte sólido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la siguiente secuencia: Resina-*alo*Thr-Ala-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-^{D}Dab-Orn-Dab-Cha-His-Leu-^{D}Pro-Pro. El producto se escindió de la resina, se cicló, se desprotegió y finalmente se purificó mediante LC-MS de fase inversa preparativa como se describió anteriormente.

Después de la liofilización, el producto se obtuvo en forma de un polvo blanco a blanquecino y se caracterizó mediante HPLC-MS. Para los datos analíticos, véase el **Ej. 17** en la *Tabla 1.*

1.4 Datos de secuencia

Tabla 1: Ejemplos (Ej.)

Ej.	P^{1} a)	P^{2} a)	P^{3} a)	P^{4} a)	P^{5} a)	P^{6} a)	P^{7} a)	P^{8} a)	P^{9} a)	P^{10} a)	P^{11} a)	P^{12} a)	T^{1} a)	T^{2} a)	Mét. Analít.	**MS** b)	**RT** [min]	**Pureza** [%]
1	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Hse	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	827,3	1,81	87
2	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	827,0	1,82	88
3	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Nva	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	815,2	1,93	93
4	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Val	Ser	^{D}Pro	Pro	A	558,0	1,33	82
5	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	790,5	1,80	87
6	Leu	His	Cha	Dab	Orn	Pip	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Alb	Ser	^{D}Pro	Pro	B	827,4	1,98	85
7	Val	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	522,6	1,73	95
8	Nva	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	783,5	1,72	89
9	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Alb	Ser	^{D}Pro	Pro	A	576,4	1,33	68
10	Trp	Trp	Cha	Dab	Lys	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	C	578,1	1,60	94
11	Trp	Trp	Cha	Dab	Lys	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	C	569,4	1,57	99
12	Trp	Trp	*t*BuGly	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	C	847,0	1,57	92
13	Trp	Trp	Leu	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Val	Ala	Val	^{D}Pro	Pro	A	550,6	1,53	88
14	Trp	His	Cha	Dab	Orn	Pip	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro((3*S*)OH)	B	851,0	1,90	90
15	Trp	Trp	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro((3*S*)OH)	C	575,5	1,51	98
16	Trp	His	Tyr(Me)	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Hse	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	557,6	1,89	83

Ej.	P^{1} a)	P^{2} a)	P^{3} a)	P^{4} a)	P^{5} a)	P^{6} a)	P^{7} a)	P^{8} a)	P^{9} a)	P^{10} a)	P^{11} a)	P^{12} a)	T^{1} a)	T^{2} a)	Mét. Analít.	MS b)	RT [min]	Pureza [%]
17	Leu	His	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	*alo*Thr	^{D}Pro	Pro	A	528,9	1,35	89
18	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	827,4	1,14	90
19	Trp	His	Cha	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	822,4	1,29	82
20	Ile	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	790,8	1,8	85
21	Ile	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Ile	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	790,7	1,79	92
22	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	B	803,7	1,79	90
23	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	803,8	1,23	91
24	Leu	His	Trp	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	802	1,25	89
25	Leu	His	Tyr	Dab	Lys	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	797,9	1,17	87
26	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	835,3	1,33	95
27	Leu	Trp	Trp	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	826,7	1,31	94
28	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	815,3	1,2	95
29	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Trp	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	827	1,15	87
30	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro	A	798,5	1,18	82
31	Leu	Trp	Tyr	Dab	Lys	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro	A	850,2	1,3	94
32	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro	A	843,2	1,32	94

Ej.	P^{1} a)	P^{2} a)	P^{3} a)	P^{4} a)	P^{5} a)	P^{6} a)	P^{7} a)	P^{8} a)	P^{9} a)	P^{10} a)	P^{11} a)	P^{12} a)	T^{1} a)	T^{2} a)	Mét. Analít.	MS b)	RT [min]	Pureza [%]
33	Leu	Tyr	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Asn	Ser	^{D}Pro	Pro	A	825,3	1,21	88
34	Leu	Trp	*t*BuGly	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	803,2	1,26	94
35	Ile	Trp	*t*BuGly	Dab	Lys	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^{D}Pro	Pro	A	817,3	1,32	90
36	Leu	Trp	*t*BuGly	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro	A	811,3	1,27	95
37	Leu	Trp	Cha	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Ser	Ser	^{D}Pro	Pro	A	818,3	1,35	89
38	Leu	Tyr	Tyr	Dab	Orn	^{D}Dab	Dab	Trp	Dab	*t*BuGly	Tyr	Ser	^{D}Pro	Pro	A	849,8	1,26	87

a) Para las abreviaturas de los aminoácidos véase la lista anterior
b) MS: $[M+2H]^{2+}$ o $[M+3H]^{3+}$.

2. Métodos biológicos

2.1. Preparación de los péptidos

Los péptidos liofilizados se pesaron en una Microbalanza (Mettler MT5) y se disolvieron en agua estéril hasta una concentración final de 1 mg/ml. Las soluciones de partida se mantuvieron a +4°C, protegidas contra la luz.

2.2. Actividad antimicrobiana de los péptidos

Las actividades antimicrobianas selectivas de los péptidos se determinaron en placas de 96 pocillos (Greiner, poliestireno) mediante el método de microdilución en caldo NCCLS convencional (Comité Nacional de Normas de Laboratorios Clínicos **1993.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3ª ed. Norma aprobada M7-A6; National Committee for Clinical laboratory standards, Wayne, PA) con ligeras modificaciones. Los inóculos de los microorganismos se diluyeron en caldo de Mueller-Hinton II (MH, ajustado a cationes) + BSA al 0,02% y se compararon con un patrón de 0,5 McFarland para proporcionar aprox. 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Se añadieron alícuotas (50 µl) de producto inoculado a 50 µl de caldo MH + BSA al 0,02% que contenía el péptido en diluciones seriadas 1:2. Los siguientes microorganismos se usaron para determinar la selectividad antibiótica de los péptidos: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 y *Acinetobacter baumannii* DSM 30008. Las actividades antimicrobianas de los péptidos se expresaron como la concentración inhibidora mínima (CIM) en µg/ml a la que no se observó crecimiento visible después de 18-20 horas de incubación a 35°C.

2.3. Hemólisis

Los péptidos se sometieron a ensayo para determinar su actividad hemolítica contra los glóbulos rojos humanos (hRBC). Se lavaron los hRBC de nueva aportación tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugaron durante 10 minutos a 2000 x g. Los compuestos (100 µg/ml) se incubaron con hRBC(v/v) al 20% durante 1 hora a 37°C y se sometieron a movimiento oscilante a 300 rpm. La concentración final de eritrocitos fue de aproximadamente 0,9 x 10^9 células/ml. Se determinó un valor de 0% y 100% de lisis celular, respectivamente, mediante la incubación de hRBC en presencia de PBS que contenía ácido acético al 0,001% y Triton X-100 al 2,5% en H_2O, respectivamente. Las muestras se centrifugaron, los sobrenadantes se diluyeron 8 veces en tampón PBS y las densidades ópticas (DO) se midieron a 540 nm. El valor de lisis de 100% ($DO_{540}H_2O$) proporcionó una DO_{540} de aproximadamente 0,5-1,0.

El porcentaje de hemólisis se calculó de la siguiente manera: (DO_{540}péptido/$DO_{540}H_2O$) x100%.

Los resultados de los experimentos descritos en **2.2** - **2.3** están indicados en *Tabla 2* más abajo.

Tabla 2: Concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) en

Caldo de Mueller- Hinton II y hemólisis				
Ej.	*Escherichia coli* **ATCC 25922** CIM [µg/ml]	*Klebsiella pneumoniae* **ATCC 13883** CIM [µg/ml]	*Acinetobacter baumannii* **DSM 30008** CIM [µg/ml]	**Hemólisis** a 100 µg/ml [%]
1	0,5	1	2	1
2	0,25	1	1	1
3	0,5	1	2	3
4	0,5	1	2	5
5	0,5	2	2	0
6	0,5	1	1	3
7	0,5	1	1	1
8	1	4	2	1
9	1	0,5	1	n.d.
10	2	1	4	1
11	1	1	2	1
12	1	0,5	2	3
13	2	1	2	2
14	0,25	0,5	1	4
15	1	1	4	0
16	0,5	2	Dakota del Norte.	1

Caldo de Mueller- Hinton II y hemólisis				
Ej.	*Escherichia coli* **ATCC 25922** CIM [µg/ml]	*Klebsiella pneumoniae* **ATCC 13883** CIM [µg/ml]	*Acinetobacter baumannii* **DSM 30008** CIM [µg/ml]	**Hemólisis** a 100 µg/ml [%]
17	1	2	4	5
18	2	2	2	0
19	2	1	2	0
20	2	1	2	0
21	1	2	2	1
22	2	2	4	0
23	2	2	4	3
24	2	1	4	1
25	2	2	2	0
26	1	1	2	1
27	2	1	4	0
28	2	2	4	1
29	2	2	4	0
30	1	1	2	1
31	1	1	2	1
32	1	0,5	2	3
33	1	1	2	5
34	2	2	4	1
35	1	1	4	1
36	2	1	4	1
37	2	2	4	1
38	2	2	2	0
n.d .: no determinado				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general **(I),**

$$\text{ciclo}[P^1\text{-}P^2\text{-}P^3\text{-}P^4\text{-}P^5\text{-}P^6\text{-}P^7\text{-}P^8\text{-}P^9\text{-}P^{10}\text{-}P^{11}\text{-}P^{12}\text{-}T^1\text{-}T^2] \qquad (I)$$

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

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3S)OH);
P^1 es Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es His; Trp; o Tyr;
P^3 es Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 es Dab;
P^5 es Orn; o Lys;
P^6 es Dab; ^{D}Dab; o Pip;
P^7 es Dab;
P^8 es Trp;
P^9 es Hse; o Dab;
P^{10} es *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; o Trp;
P^{11} es Ala; Val; Alb; Ser; Asn; o Tyr; y
P^{12} es Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3*S*)OH);
P^1 es Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es His; Trp; o Tyr;
P^3 es Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 es Dab;
P^5 es Orn; o Lys;
P^6 es Dab; ^{D}Dab; o Pip;
P^7 es Dab;
P^8 es Trp;
P^9 es Hse; o Dab;
P^{10} es *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; o Trp;
P^{11} es Ala; Val; Alb; Ser; o Asn; y
P^{12} es Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde

T^1 es ^{D}Pro;
T^2 es Pro; o Pro((3*S*)OH);
P^1 es Leu; Ile; Val; Nva; o Trp;
P^2 es His; Trp; o Tyr;
P^3 es Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; o Tyr(Me);
P^4 y P^7 are Dab;
P^5 es Orn; o Lys;
P^6 es ^{D}Dab; o Pip;
P^8 es Trp;
P^9 es Hse; o Dab;
P^{10} es *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; o Chg;
P^{11} es Ala; Val; Alb; Ser; Asn; o Tyr; y
P^{12} es Val; Ser; o *alo*Thr;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona entre

Ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);

Ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Nva-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Val-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Alb-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Val-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Nva-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Alb-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-Trp-Leu-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Val-Ala-Val-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro((3*S*)OH)-);
Ciclo(-Trp-Trp-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro((3*S*)OH)-);
Ciclo(-Trp-His-Tyr(Me)-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-*alo*Thr-^{D}Pro-Pro-);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona de

Ciclo(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Ile-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Trp-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Trp-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Trp-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Asn-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Ile-Trp-*t*BuGly-Dab-Lys-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);
Ciclo(-Leu-Trp-Cha-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^{D}Pro-Pro-);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3 que es ciclo(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^{D}Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Tyr-Ser-^{D}Pro-Pro-); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un portador farmacéuticamente inerte.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en una forma adecuada para administración oral, tópica, transdérmica, mediante inyectable, bucal, transmucosa, rectal, pulmonar o por inhalación, especialmente en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones, líquidos, geles, emplastos, cremas, pomadas, jarabes, pastas semilíquidas, suspensiones, pulverizaciones, nebulizaciones o supositorios.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como una sustancia farmacéuticamente activa que tiene actividad antibiótica.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, para su uso en el tratamiento o prevención de infecciones o enfermedades relacionadas con tales infecciones; concretamente infecciones relacionadas con enfermedades respiratorias o enfermedades de la piel o tejidos blandos o enfermedades gastrointestinales o enfermedades oculares o enfermedades del oído o enfermedades del SNC o enfermedades óseas o enfermedades cardiovasculares o genitourinarias, o infecciones nosocomiales, o infecciones relacionadas con catéteres y no relacionadas con catéteres, o infecciones del tracto urinario, o infecciones del torrente sanguíneo.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende

(a) acoplar un soporte sólido apropiadamente funcionalizado con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido que en el producto final deseado está en posición T^1 o T^2 o P^1 a P^{12} como se definió anteriormente; estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido igualmente protegido apropiadamente;
(b) eliminar el grupo N-protector del producto obtenido en la etapa (a);
(c) acoplar el producto así obtenido con un derivado apropiadamente N-protegido de ese aminoácido que en el producto final deseado está en la posición del siguiente elemento (T o P), siguiendo el sentido antihorario u horario la secuencia de acuerdo con la fórmula general **(I)** en la orientación -COOH a -NH2; estando cualquier grupo funcional que pueda estar presente en dicho derivado de aminoácido N-protegido igualmente protegido apropiadamente;
(d) eliminar el grupo N-protector del producto así obtenido;
(e) repetir las etapas (c) y (d) hasta que se hayan introducido todos los residuos de aminoácidos;
(f) si se desea, desproteger selectivamente uno o más grupos funcionales protegidos presentes en la molécula y transformar químicamente el grupo o los grupos reactivos así liberados;
(g) desprender el producto así obtenido del soporte sólido;
(h) ciclar el producto escindido del soporte sólido;
(i) eliminar cualquier grupo protector presente en los grupos funcionales de cualquiera de los miembros de la cadena de residuos de aminoácidos y, si se desea, cualquiera de los grupos protectores que pueda estar presente adicionalmente en la molécula;
(j) si se desea, implementar transformaciones químicas adicionales de uno o más grupos reactivos presentes en la molécula; y
(k) si se desea, convertir el producto así obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable o convertir una sal farmacéuticamente aceptable, o no aceptable, así obtenida en el correspondiente compuesto libre de fórmula (I) o en una sal farmacéuticamente aceptable diferente.

13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 como desinfectante o conservante para productos alimenticios, cosméticos, medicamentos y otros materiales que contienen nutrientes.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 para su uso en el tratamiento de una infección, especialmente infecciones tales como infecciones nosocomiales, infecciones relacionadas con catéteres y no relacionadas con catéteres, infecciones del tracto urinario, infecciones del torrente sanguíneo, o una enfermedad o trastorno asociados a una infección, especialmente enfermedades o trastornos tales como neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), neumonía adquirida en el hospital (HAP), neumonía asociada a atención médica (HCAP), fibrosis quística, enfisema, asma, neumonía, diarrea epidémica, enterocolitis necrosante, tiflitis, gastroenteritis, pancreatitis, queratitis, endoftalmitis, otitis, absceso cerebral, meningitis, encefalitis, osteocondritis, pericarditis, epididimitis, prostatitis, uretritis, heridas quirúrgicas, heridas traumáticas, quemaduras.