

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201591895** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2016.02.29

(51) Int. Cl. **C07K 7/64** (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.03.28

(54) **БЕТА-ШПИЛЕЧНЫЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКИ**

(31) **13001657.9**

(32) **2013.03.30**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2014/056285**

(87) **WO 2014/161782 2014.10.09**

(71) Заявитель:
ПОЛИФОР АГ (CH)

(72) Изобретатель:
**Обрехт Даниэль (CH), Лютер Анатолий (DE),
Бернардини Франческа (FR),
Збинден Петер (CH)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) β -Шпилечные пептидомиметики общей формулы (I), цикло[$P^1-P^2-P^3-P^4-P^5-P^6-P^7-P^8-P^9-P^{10}-P^{11}-P^{12}-T^1-T^2$] и их фармацевтически приемлемые соли, в которых P^1-P^{12} , T^1 и T^2 являются элементами, как определено в описании и формуле изобретения, имеют широкий спектр противомикробной активности по отношению к грамотрицательным бактериям, например активности ингибировать рост или убивать микроорганизмы, такие как *Klebsiella pneumoniae* и/или *Acinetobacter baumannii* и/или *Escherichia coli*. Они могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения или профилактики инфекций или в качестве дезинфицирующих средств для пищевых продуктов, косметических средств, лекарственных средств или других материалов, содержащих питательные вещества. Эти пептидомиметики могут быть получены с помощью способа, в основе которого лежит смешанная стратегия твердофазного синтеза и синтеза в растворе.

201591895
A1

201591895
A1

БЕТА-ШПИЛЕЧНЫЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКИ

Описание

Настоящее изобретение относится к β -шпилечным пептидомиметикам, имеющим противомикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям, которые охвачены общими раскрытиями, но конкретно не раскрываются в WO02 / 070547 A1 и WO2004 / 018503 A1

Бета-шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), цикло[$P^1-P^2-P^3-P^4-P^5-P^6-P^7-P^8-P^9-P^{10}-P^{11}-P^{12}-T^1-T^2$], и их фармацевтически приемлемые соли, где $P^1 - P^{12}$, T^1 и T^2 являются элементами, описанными далее.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает эффективный способ синтеза, посредством которого эти соединения могут, если желательно, быть получены в формате параллельной библиотеки. Кроме того, β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению показывают улучшенную эффективность, уменьшенный гемолиз эритроцитов и уменьшенную цитотоксичность или ее отсутствие.

Основной причиной смерти во всем мире и ведущей причиной смертности в развитых странах являются инфекционные заболевания. Они обусловлены наличием патогенных микробиологических агентов, включая патогенные вирусы и болезнетворные бактерий. Проблема резистентности бактерий к утвержденным антибиотикам стимулировало повышенный интерес к разработке новых антимикробных препаратов с новыми механизмами действия (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).

Растущая неудовлетворенная медицинская потребность представлена грамотрицательными бактериями, вызывающими 60% нозокомиальных пневмоний (R. Frechette, *Ann. Rep. Med. Chem.*, Elsevier, 2007, 349-64). Грамотрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), также подрывают полезность многих бета-лактамных препаратов первой линии (SJ Projan, P.A. Bradford, *Curr. Opin. Microbiol.*, 2007, 10, 441). Отсутствие подходящих новых соединений вынуждает врачей использовать ранее отвергнутые антибиотики, такие как колистин, несмотря на хорошо известные проблемы с токсичностью (M.E. Falagas, S.K. Kasiakou, *Crit. Care*, 2006, 10, R 27). Таким образом, необходимы новые подходы для лечения среди прочего резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *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).

Одним из перспективных классов антибиотиков являются антибиотики на основе природных катионных пептидов (T. Ganz, R.I. Lehrer, *Mol. Medicine Today* 1999, 5, 292-297; R.M. Eppand, H.J. Vogel, *Biochim. Biophys. Acta* 1999, 1462, 11-28). Они включают β -шпильчатые и β -складчатые пептиды, связанные дисульфидным мостиком, такие как протегрины [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], тачиплезины [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] и дефенсины [R.I. Lehrer, A.K. Lichtenstein, T. Ganz, *Annu. Rev. Immunol.* 1993, 11, 105-128], амфипатические альфа-спиральные пептиды (например, цекропины, дермасептины, магаинины и меллитины [A. Tossi, L. Sandri, A. Giangaspero, *Biopolymers* 2000, 55, 4-30]), а также другие линейные пептиды и пептиды с петлеобразной структурой. Не смотря на то, что механизмы действия антимикробных катионных пептидов пока не полностью изучены, известно, что их основным сайтом взаимодействия, является микробная клеточная мембрана (HW Huang, *Biochemistry*, 2000 39, 8347-8352). Под воздействием этих агентов, клеточная мембрана подвергается пермеабиллизации, за которой следует быстрая гибель клеток. Тем не менее, более сложные механизмы действия, например, с участием рецептор-опосредованной

сигнализации, не могут в настоящее время быть исключенными (M. Wu, E. Maier, R. Benz, R.E. Hancock, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7235-7242).

В соединениях, описанных ниже, стратегия вводится для стабилизации β -шпильки конформации в магистральных-циклического катионный пептидомиметиков, обладающих широким спектром граммотрицательных противомикробной активностью. Это включает в себя последовательность пересадки шпильки на шаблоне, в функции которого входит удерживать пептид петли основу в геометрии шпильки.

Связанные с матрицей β -шпилечные пептидомиметики были описаны в литературе (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, *Adv. Med. Chem.* 1999, *4*, 1-68; J.A. Robinson, *Syn. Lett.* 2000, *4*, 429-441), и в настоящее время установлена способность генерировать β -шпилечные пептидомиметики, используя комбинаторные и параллельные методы синтеза (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J.A. Robinson, *Helv. Chim. Acta.* 2000, *83*, 3097-3112). Антибактериальные закрепленные на матрице пептидомиметики и методы их синтеза были описаны в международных патентных заявках WO02/070547 A1, WO2004/018503 A1, WO2007/079605 A2 и WO2012/016595 A1, но эти молекулы не показывают противомикробную активность антибиотиков широкого спектра по отношению к граммотрицательным бактериям, имеющим высокий потенциал против *Klebsiella pneumoniae* и/или *Acinetobacter baumannii* и/или *Escherichia coli*.

Настоящее изобретение относится к новым β -шпилечным пептидомиметикам формулы (I),



(I)

где отдельные элементы T или P связаны в любом направлении от точки присоединения карбонила (C = O) к азоту (N) следующего элемента и, в котором

T¹ представляет собой природную или неприродную D- α -аминокислоту, содержащую необязательно замещенную боковую цепь, которая образует пятичленный гетероцикл или бициклическую систему, содержащую альфа-углерод и альфа-амино атом;

T² представляет собой природную или неприродную L- α -аминокислоту, содержащую необязательно замещенную боковую цепь, которая образует пяти- или шестичленный гетероцикл или бициклическую систему, содержащую альфа-углерод и альфа-амино атом;

P¹, P³ и P¹⁰ независимо друг от друга представляют собой природную или неприродную алифатическую или ароматическую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

P² и P⁸ независимо друг от друга представляют собой природную или неприродную ароматическую L α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

P⁴ и P⁹ независимо друг от друга представляют собой природную или неприродную основную L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну аминокфункциональную группу; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

P⁵ и P⁷ независимо друг от друга представляют собой

природную или неприродную основную L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну аминифункциональную группу;

P⁶ представляет собой природную или неприродную основную L- или D- α -аминокислоту или циклическую α,α -дизамещенную α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну аминифункциональную группу;

P¹¹ представляет собой природную или неприродную алифатическую или ароматическую L α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи; или

природную или неприродную L α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну мочевиновую функциональную группу, амидную функциональную группу, сложноэфирную функциональную группу, сульфоновую группу или функциональную группу простого эфира; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

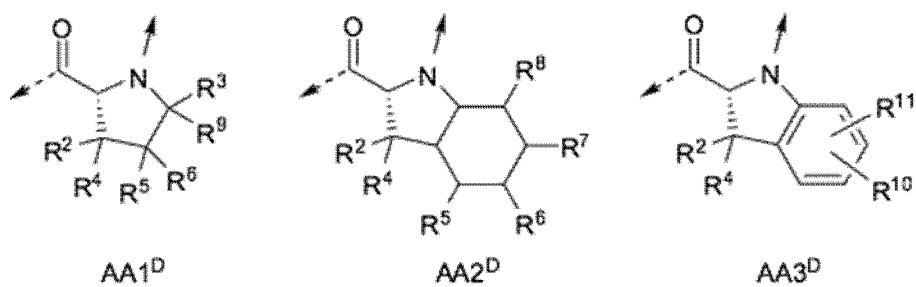
P¹² представляет собой природную или неприродную алифатическую, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

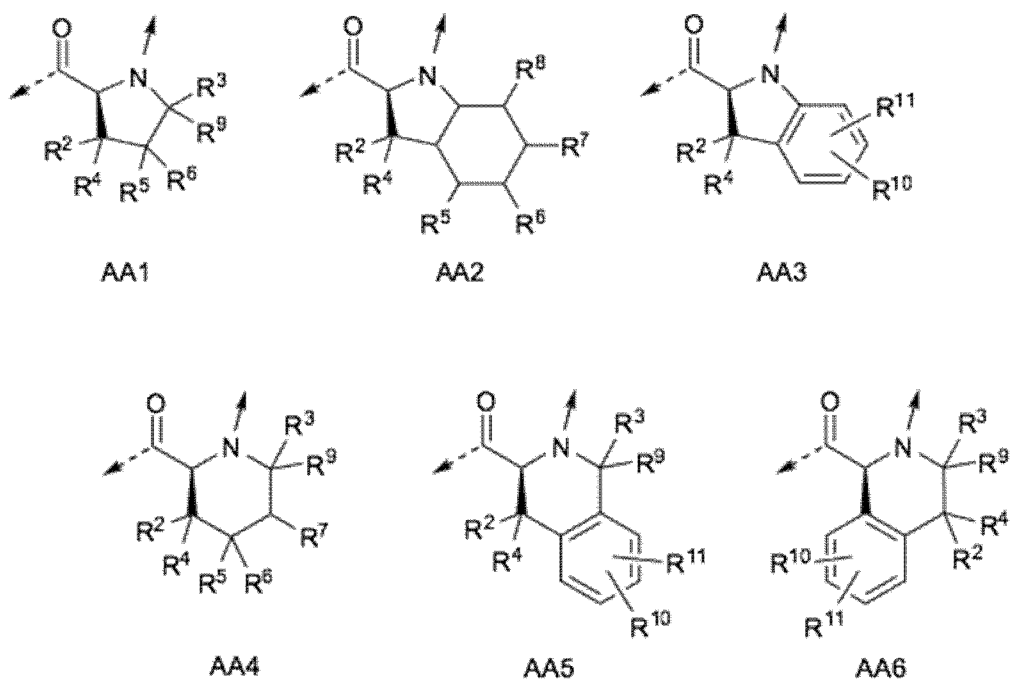
или их таутомер или ротамер, или их соль, или гидрат, или сольват.

Конкретный вариант выполнения настоящего изобретения относится к соединениям общей формулы (I), в которой

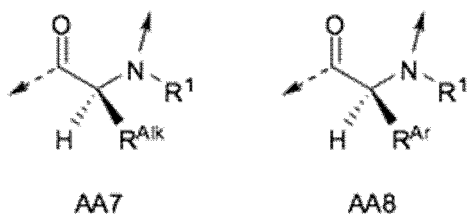
T¹ представляет собой D- α -аминокислотный остаток одной из формул



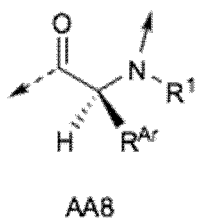
T² представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул



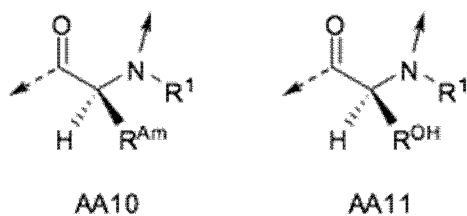
P^1 , P^3 и P^{10} представляют собой независимо L- α -аминокислотный остаток одной из формул



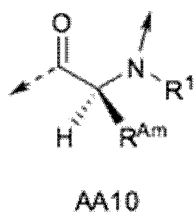
P^2 и P^8 независимо представляют собой L- α -аминокислотный остаток формулы



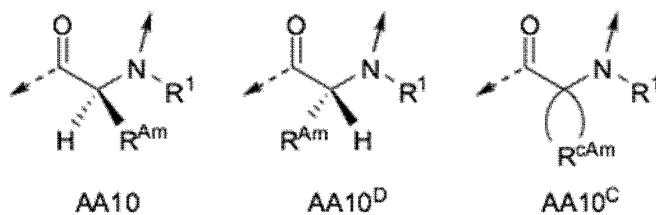
P^4 и P^9 независимо представляют собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул



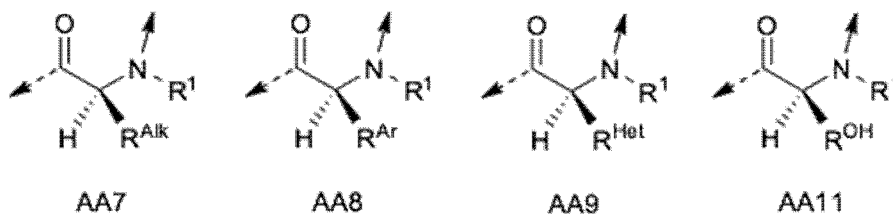
P^5 и P^7 независимо представляют собой L- α -аминокислотный остаток формулы



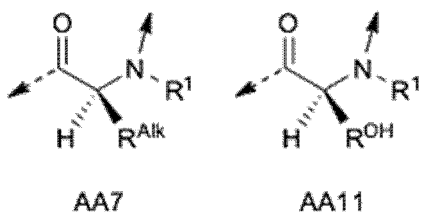
R^6 представляет собой L- или D- α -аминокислотный остаток одной из формул



R^{11} представляет собой L- α -аминокислотный остаток формулы



R^{12} представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул



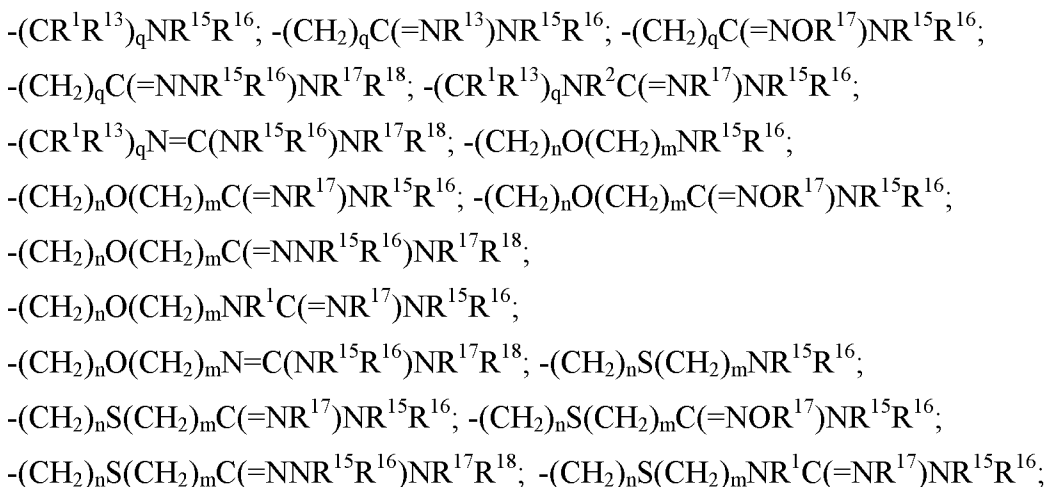
R^{Alk} представляет собой при условии, что содержит менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,
 C_{1-12} -алкил; C_{2-12} -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; или C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил;

R^{Ar} представляет собой, при условии, что содержит менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,

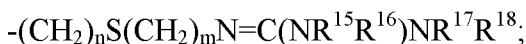
$-(CR^{14}R^4)_nR^{19}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$; или
 $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$;

R^{Am} представляет собой при условии, что содержит менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,

гетероциклоалкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил;

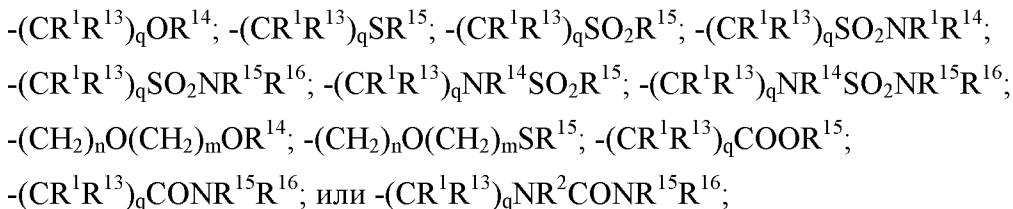


или

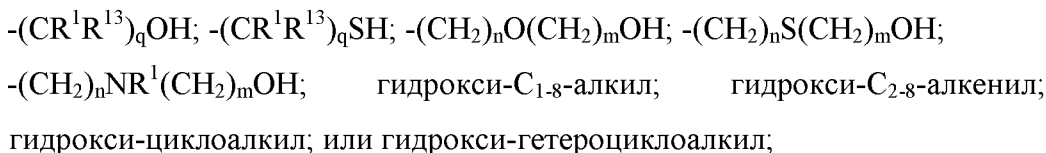


R^{cAm} представляет собой $-(CH_2)_nNR^{15}(CH_2)_m^-$;

R^{Het} представляет собой при условии, что содержит менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,



R^{OH} представляет собой при условии, что содержит менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,



R^1 , R^2 и R^3 представляют собой независимо



R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой независимо

H; CF_3 ; C_{1-8} алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$; или $-(CHR^1)_nO(CHR^2)_mR^{23}$; или

R^4 и R^2 ; или R^5 и R^6 взятые вместе, могут образовывать:

$=O$; $=NR^1$; $=NOR^1$; $=NOCF_3$; или $-(CHR^1)_p-$;

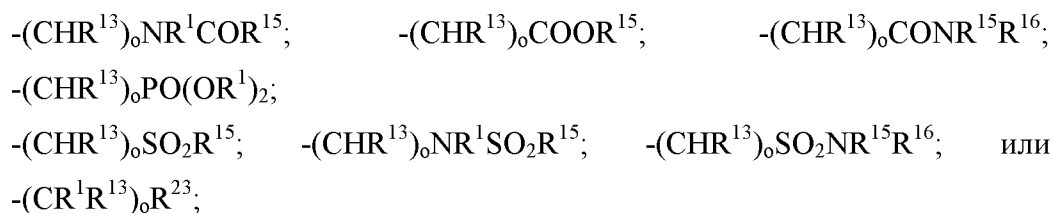
R^4 и R^5 ; R^6 и R^7 ; R^7 и R^8 ; или R^6 и R^9 , взятые вместе могут образовывать:

$-(CHR^1)_p-$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_m-$; или $-(CH_2)_nNR^1(CH_2)_m-$;

R^9 представляет собой H; CF_3 ; C_{1-8} алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(CHR^{13})_rOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_rSR^{15}$; $-(CHR^{10})_rNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rNR^1CONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rNR^1COR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_rPO(OR^1)_2$; $-(CHR^{13})_rSO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_rNR^1SO_2R^{15}$; $-(CHR^{13})_rSO_2NR^{15}R^{16}$; $-(CR^1R^{13})_oR^{23}$; или $-(CHR^1)_rO(CHR^1)_oR^{23}$;

R^{10} , R^{11} и R^{12} представляют собой независимо друг от друга

H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OCF_3 ; $OCHF_2$; CN; NO_2 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(CHR^{13})_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CHR^{13})_oSR^{15}$; $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$;



R^{13} представляет собой H; F; CF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$; $-\text{OCOR}^1$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{COOR}^{15}$; $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$; или $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

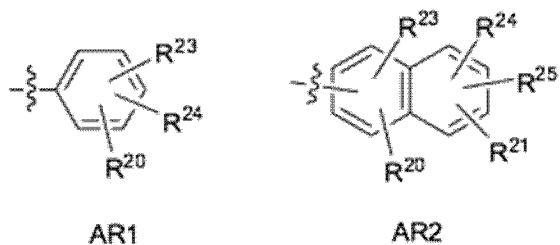
R^{14} представляет собой H; CF_3 ; C_{1-8} алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил; $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; или $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$;

R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} представляют собой независимо друг от друга

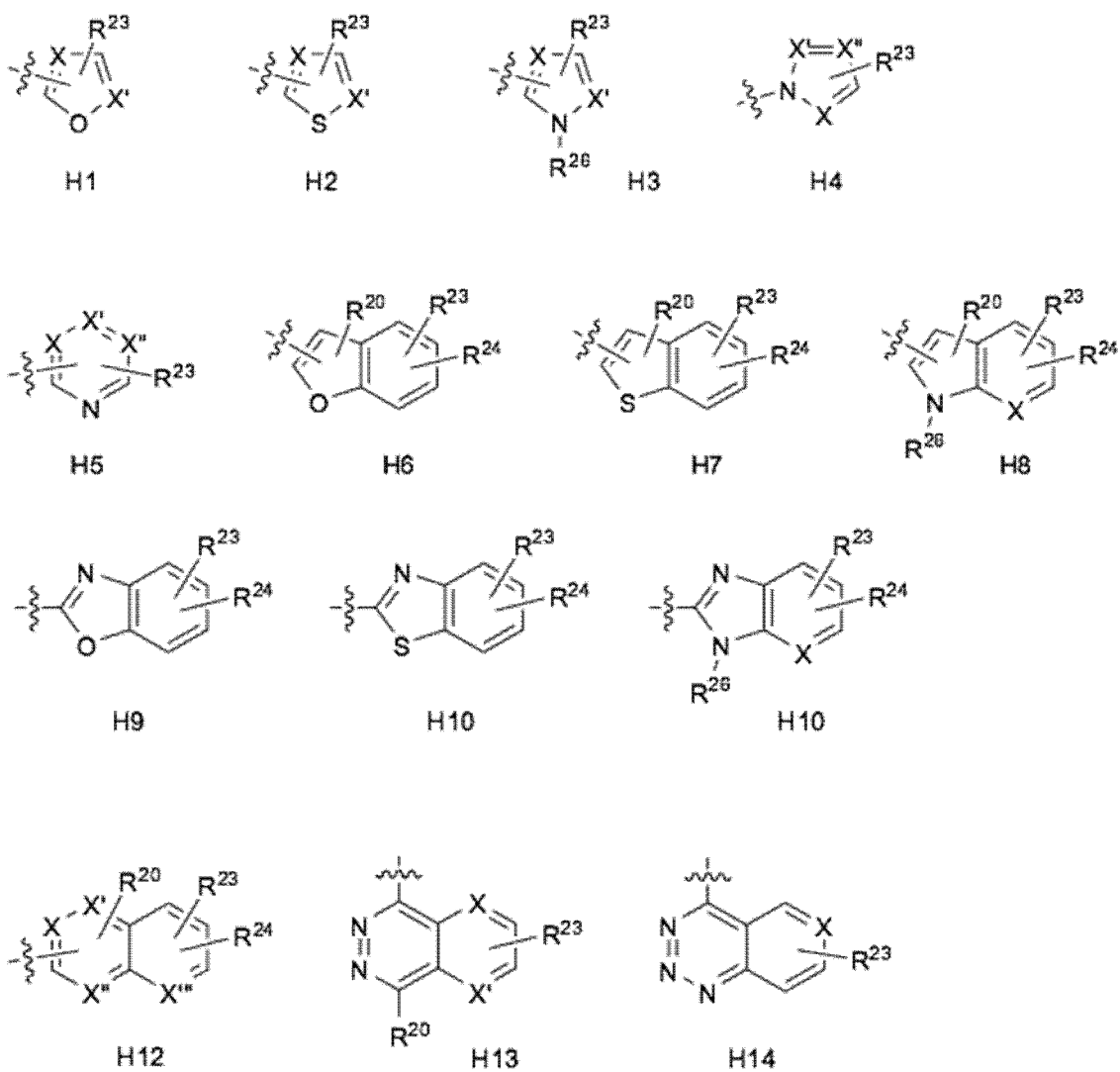
H; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; C_{1-6} -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; или гетероарил-гетероциклоалкил; или структурные элементы $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ и $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ могут независимо образовывать:

гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил; или гетероарил-гетероциклоалкил;

R^{19} представляют собой арильную группу одной из формул



или группу одной из формул

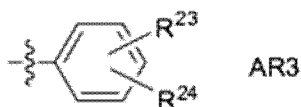


X, X', X'' и X''' независимо представляют собой $-CR^{20}$; или N;

R^{20} и R^{21} независимо друг от друга представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил;
 $-(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-O(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oSR^{15}$;
 $-(CH_2)_oNR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oNR^1CONR^{15}R^{16}$;
 $-(CH_2)_oNR^1COR^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$; $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oPO(OR^1)_2$;
 $-(CH_2)_oSO_2R^{14}$; или $-(CH_2)_oCOR^{15}$;

R^{22} представляет собой арильную группу формулы



R^{23} , R^{24} и R^{25} представляют собой независимо

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CH_2)_oNR^1R^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$;
 $-(CH_2)_oCONR^1R^{15}$;

R^{26} представляет собой H; Ac; C_{1-8} -алкил; или арил- C_{1-6} -алкил;

n и m представляют собой независимо целое число 0-5 при условии, что $n + m \leq 6$;

o равно 0-4; p равно 2-6; q равно 1-6; и r равно 1-3;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Каждая отдельная группа "R^x" с одним и тем же числовым индексом x для x = 1 - 26 независимо выбирается в каждом случае в конкретной формуле и, следовательно, они могут быть одинаковыми или различными.

Как используется в настоящем описании, термин "алкил" отдельно или в комбинации (т. е. как часть другой группы, такой как "арил-C₁₋₆-алкил») определяет насыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводородные радикалы, и может быть необязательно замещенным. Термин "C_{x-y}-алкил" (x, y, каждый из которых целое число) относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, C₁₋₆-алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Типичные примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил и тому подобное.

Термин "алкенил", отдельно или в комбинации, обозначает линейные или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие по меньшей мере одну или, в зависимости от длины цепи, до четырех олефиновых двойных связей. Такие алкенильные фрагменты необязательно замещены и могут независимо существовать как в E, так и в Z конфигурации двойной связи, которые являются частью изобретения. Термин "C_{x-y}-алкенил" (x, y, каждый из которых целое число) относится к алкенильной группе, как определено ранее, содержащей от x до y атомов углерода.

Термин "циклоалкил", взятый отдельно или в комбинации, означает насыщенный или частично ненасыщенный алициклический фрагмент, содержащий от трех до десяти атомов углерода и необязательно может быть замещенным. Примеры этого фрагмента, включают, но не ограничиваются этим, циклогексил, норборнил, декалинил и тому подобное.

Термин "гетероциклоалкил", взятый отдельно или в комбинации, описывает насыщенный или частично ненасыщенный моно- или бициклический фрагмент, содержащий от трех до девяти атомов углерода в кольце и один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Этот термин

включает, например, морфолино, пиперазино, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, октагидро-1H-индолил, 1,7-дiazаспиро [4,4]нонанил и тому подобное. Указанное гетероциклоалкильное кольцо(кольца) может быть необязательно замещенным.

Термин "арил", взятый отдельно или в комбинации, обозначает ароматические карбоциклические углеводородные радикалы, содержащие одно или два шестичленных кольца, такие как фенил или нафтил, которые могут быть необязательно замещенными вплоть до трех заместителей, такими как Br, Cl, F, CF₃, OH, OCF₃, OCHF₂, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂, CN, C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил, фенил или фенокси.

Термин "гетероарил", взятый отдельно или в комбинации, обозначает ароматические гетероциклические радикалы, содержащие один или два пяти-и/или шестичленные кольца, по меньшей мере один из которых содержит до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N и в результате чего гетероарильные радикалы или таутомерные формы могут быть присоединены с помощью любого подходящего атома. Указанное гетероарильное кольцо(а), необязательно замещено, например, как указано выше для "арил".

Термин "арил-C_{x-y}-алкил", как он используется в настоящем описании, относится к C_{x-y}-алкильной группе, как определено выше, замещенной арильной группой, как определено выше. Типичные примеры арил-C_{x-y}-алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются этим, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил и тому подобное.

Термин "гетероарил-C_{x-y}-алкил", как он используется в настоящем описании, относится к C_{x-y}-алкильной группе, как определено выше, замещенной гетероарильной группой, как определено выше. Примеры гетероарил-C_{x-y}-алкильных групп включают пиридин-3-илметил, (1H-пиррол-2-ил)этил и тому подобное.

Термин "арил-циклоалкил", как он используется в настоящем описании, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, замещенной или аннелированной арильной группой, как определено выше. Примеры арил-циклоалкильных группировок включают, но не ограничиваются этим, фенилциклопентил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил и тому подобное.

Термин "арил-гетероциклоалкил", как он используется в настоящем описании, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено выше, замещенной или аннелированной арильной группой, как определено выше. Примеры арил-гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Термин "гетероарил-циклоалкил", как он используется в настоящем описании, относится к циклоалкильной группе, как определено выше, замещенной или аннелированной гетероарильной группой, как определено выше. Примеры гетероарил-циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Термин "гетероарил-гетероциклоалкил", как он используется в настоящем описании, относится к гетероциклоалкильной группе, как определено выше, замещенной или аннелированной гетероарильной группой, как определено выше. Примеры гетероарил-гетероциклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, 4-(тиазол-2-ил)пиперазинил, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридилил и тому подобное.

Термины "циклоалкил-арил", "гетероциклоалкил-арил", "циклоалкил-гетероарил" и "гетероциклоалкил-гетероарил", как они используются в настоящем описании, определяются аналогично терминам "арил-циклоалкил", "арил-гетероциклоалкил", "гетероарил-циклоалкил" и "гетероарил-гетероциклоалкил", как определено выше, но соединены в противоположном направлении, например вместо 4-(тиазол-2-ил)пиперазинил этот термин относится к 2-(пиперазин-1-ил)тиазолил и тому подобное.

Термины "гидрокси", "алкокси" и "арилокси", отдельно или в комбинации, относятся к группам -ОН, -О-алкил и -О-арил, соответственно, где алкильная группа или арильная группа определены, как определено выше. Термин " C_{x-y} -алкокси" (причем x и y , каждый из которых целое число) относится к -О-алкильной группе, как определено выше, содержащий от x до y атомов углерода, присоединенных к атому кислорода. Типичные примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изо-пропокси, *n*-бутокси, трет-бутокси и тому подобное. Примеры арилокси включают, например, фенокси. Для того чтобы избежать сомнений, например, термин " C_{1-8} -гидрокси-алкил" означает, в частности, такие группы, как, например, гидроксиметил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил или 3-гидрокси-2,3-диметилбутил.

Термин "необязательно замещенный" в общем означает, что группа, такая как, но не ограничиваясь, C_{x-y} -алкил, C_{x-y} -алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, C_{x-y} -алкокси и арилокси, может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из amino (-NH₂), диметиламино, нитро (-NO₂), галогена (F, Cl, Br, I), CF₃, циано (-CN), гидрокси, метокси, этокси, фенилокси, бензилокси, ацетокси, оксо (=O), карбокси, карбоксамидо, метила, этила, фенила, бензила, сульфокислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфата или фосфоната.

В контексте настоящего изобретения термин «природная или неприродная α -аминокислота», как правило, включает в себя любую природную \langle -аминокислоту, например, протеогенные аминокислоты (примеры приведены ниже), их природные или полусинтетические производные, а также \langle -аминокислоты чисто синтетического происхождения. Этот термин включает также α -аминокислоты, которые необязательно замещены при атоме \langle -азота аминокислоты, такими процессами как, но не ограничиваясь этим, ацетилирование или алкилирование, например, метилирование или бензилирование.

Термин «алифатическая α -аминокислота» относится к альфа-аминокислоте с алифатической боковой цепи, таким как, но не ограничиваясь этим, аланин, валин, лейцин, изолейцин, *N*-октилглицин и т. д.

Термин «ароматическая α -аминокислота» относится к α -аминокислотам с боковой цепью, содержащей ароматическую или гетероароматическую группы, таким как, но не ограничиваясь этим, фенилаланин, триптофан, гистидин, О-метил-тирозин, 4-трифторметил фенилаланин, 3,4-дихлор-гомофенилаланин и т. д.

Термин «основная α -аминокислота» относится к α -аминокислотам с боковой цепью, содержащей по меньшей мере одну аминогруппу, таким как, но не ограничиваясь этим, лизин, орнитин и т. п., и дополнительно их замещенным производным. Вышеупомянутая аминогруппа может быть замещена амидиногруппой, чтобы образовать α -аминокислоты, такие как, но не ограничиваясь этим, аргинин, гомоаргинин и т. д., и дополнительно их замещенным производным, или посредством диаминометиленовых групп.

Термин «гидроксилсодержащая α -аминокислота» относится к α -аминокислотам с боковой цепью, содержащей спиртовую или тиоспиртовую функциональную группу, т. е. гидроксильную или сульфгидрильную функциональную группу, таким как, но не ограничиваясь этим, серин, треонин и др.

Во избежание сомнений термин "единственная боковая цепь" в контексте α -аминокислоты относится к структуре, где α -углерод аминокислоты ковалентно соединен с (в цепи) группами карбонила (C=O) и азота (N), а также с одним атомом водорода (H) и одной вариабельной боковой цепью, например, как определено выше. "Единственная боковая цепь" может включать также гетероциклическую структуру, содержащую α -амино-атом, такую как, но не ограничиваясь этим, пролин, пипеколиновую кислоту и т. д.

Во избежание сомнений термин "гетероатом" относится к любому атому, который не является углеродом или водородом.

Дескрипторы L соответственно D относятся к стереохимии в альфа-положении в α -аминокислоте и используются в соответствии системой ИЮПАК Фишера-Розанова.

Пептидомиметики по настоящему изобретению также могут быть диастереомерами (например эпимерами) соединений формулы (I), если конкретная стереохимия хирального центра в описании не определяется. Эти стереоизомеры могут быть получены путем модификации способа, описанного ниже, в котором используются соответствующие изомеры (например, эпимеры/энантиомеры) хиральных исходных веществ. В случае неоднозначной стереохимии в приведенном выше описании каждый отдельный эпимер является частью настоящего изобретения, также как смесь обоих.

Еще один вариант выполнения настоящего изобретения может также включать соединения, которые идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомами, имеющими массовое число атома или массу, отличную от массового числа атома или массы, обычно встречающихся в природе, например, соединения, обогащенные ^2H (D), ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{127}I и т. д. Эти изотопные аналоги и их фармацевтически приемлемые соли и составы рассматриваются как полезные агенты в лечении и/или диагностики, например, но не ограничиваясь этим, где тонкая настройка *in vivo* времени полураспада может привести к оптимизированной схеме приема.

Дополнительный конкретный вариант выполнения изобретения относится к производным общей формулы (I), в которой специфически

T^1 представляет собой D- α -аминокислотный остаток $AA1^D$; и

T^2 представляет собой L- α -аминокислотный остаток $AA1$;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Альтернативный конкретный вариант выполнения изобретения относится к производным общей формулы (I), в которой специфически

R^{11} представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул

AA7; AA9; или AA11;

или их фармацевтически приемлемой соли.

Другой альтернативный конкретный вариант выполнения изобретения относится к производным общей формулы (I), в которой специфически

P^4 представляет собой L- α -аминокислотный остаток AA10;

P^6 представляет собой α -аминокислотный одной из формул;

AA10^D; или AA10^C; и

P^{10} представляет собой L- α -аминокислотный остаток AA7;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T^1 представляет собой ^DPro; ^DPro((3*R*)OH); ^DPro((3*S*)OH); ^DPro((4*R*)OH);
^DPro((4*S*)OH); ^DPic; или ^DTic;

T^2 представляет собой Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH);
Pro((3*R*)OH); Pro((3*S*)OH); Pro((4*S*)OBn); Pic; Oic; Tic; или Tic(7OH);

P^1 , P^3 и P^{10} представляет собой независимо

Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha;Chg; *t*BuGly; OctGly; Phe;
Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P^2 и P^8 представляет собой независимо

His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P⁴ и P⁹ представляет собой независимо

Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁵ и P⁷ представляет собой независимо

Dab; Dab(2PyrMe); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁶ представляет собой Dab; Dap; ^DDab; ^DDap или Pip;

P¹¹ представляет собой Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg;
*t*BuGly; OctGly; Alb; Ser; Hse; Asn; Thr; или Tyr; и

P¹² представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro; ^DPro((3*R*)OH); ^DPro((3*S*)OH); ^DPro((4*R*)OH);
^DPro((4*S*)OH); ^DPic; или ^DTic;

T² представляет собой Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH);
 Pro((3*R*)OH); Pro((3*S*)OH); Pro((4*S*)OBn); Pic; Oic; Tic; или Tic(7OH);

P¹, P³ и P¹⁰ представляют собой независимо

Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *t*BuGly; OctGly; Phe;
 Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P² и P⁸ представляют собой независимо

His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P⁴ и P⁹ представляют собой независимо

Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁵ и P⁷ представляют собой независимо

Dab; Dab(2PyrMe); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁶ представляет собой независимо Dab; Dap; ^DDab; ^DDap или Pip;

P¹¹ представляет собой независимо Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha;
Chg; *i*BuGly; OctGly; Alb; Ser; Hse; Asn; или Thr; и

P¹² представляет собой независимо Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; или
*allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ представляет собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой Dab; ^DDab; или Pip;

P⁷ представляет собой Dab;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; или Trp;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; Asn; или Tyr; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ представляет собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой Dab; ^DDab; или Pip;

P⁷ представляет собой Dab;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; или Trp;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; или Asn; and

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; или Trp;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ представляет собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой ^DDab; или Pip;

P⁷ представляет собой Dab;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Val; Nva; Cha; или Chg;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; или Ser; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; Pro((4*S*)OH); Pro((3*R*)OH); или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Phe; Trp; или Tyr;

P² представляет собой His; Phe; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *t*BuGly; Phe; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ and P⁷ представляют собой Dab;

P⁵ представляет собой Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁶ представляет собой Dab; Dar; ^DDab; ^DDar или Pip;

P⁸ представляет собой Phe; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁹ представляет собой Ser; Hse; Dab; или Dar;

P¹⁰ представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; или *t*BuGly;

P¹¹ представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Alb; Ser; Hse; или Thr; и

P¹² представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ и P⁷ представляют собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой ^DDab; или Pip;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; или Chg;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; Asn; или Tyr; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ и P⁷ представляют собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой ^DDab; или Pip;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; или Chg;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; или Asn; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

В дополнительном конкретном варианте выполнения настоящего изобретения элементы общей формулы (I), определяются следующим образом

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; или Trp;

P³ представляет собой Leu; Cha; Chg; *t*BuGly; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ и P⁷ представляют собой Dab;

P⁵ представляет собой Lys; или Orn;

P⁶ представляет собой ^DDab; или Pip;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой Val; Nva; Cha; Chg; или *t*BuGly;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; или Ser; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или их фармацевтически приемлемая соль

Далее следует перечень сокращений, соответствующий общепринятым в обычной практике, аминокислот, которые, или остатки которых, которые подходят для целей настоящего изобретения, и упомянутые в настоящем документе.

Несмотря на это конкретное определение аминокислот, следует отметить, что для специалиста в данной области техники очевидно, что производные этих аминокислот, напоминающих подобные структурные и физико-химические свойства, приводит к функциональным аналогам с подобной биологической активностью и поэтому все еще являются частью сущности настоящего изобретения.

Ala	L-аланин
Arg	L-аргинин
Asn	L-аспарагин
Asp	L-аспарагиновая кислота
Cit	L-цитруллин
Cys	L-цистеин
Gln	L-Глютамин
Glu	L-глутаминовая кислота
Gly	глицин
His	L-гистидин
Ile	L-изолейцин
Leu	L-лейцин
Lys	L-лизин
Met	L-метионин
Orn	L- орнитин
Phe	L-фенилаланин
Pro	L-пролин
Ser	L-серин
Thr	L-треонин
Trp	L-Триптофан
Tyr	L-тирозин
Val	L-валин
Abu	(S) -2-аминобутановая кислота
Agp	(S) -2-амино-3- гуанидинопропановая кислота
Ala(<i>t</i> Bu)	(S) -2-амино-4,4-диметилпентановая кислота
Ala(4butoxyPhUr)	(S) -2-амино-3- (3- (4-бутоксифенил) уреидо)пропановая кислота

Ala(cHex)	(S) -2-амино-3-циклогексилпропановая кислота
Ala (cPr)	(S) -2-амино-3-циклопропановая кислота
Ala (iPrUr)	(S) -2-амино-3- (3-изопропилуреидо) пропановая кислота
Ala (2ClPhUr)	(S) -2-амино-3- (3- (2-хлорфенил) уреидо) пропановая кислота
Ala (4ClPhUr)	(S) -2-амино-3- (3- (4-хлорфенил) уреидо) пропановая кислота
Ala (2Фурил)	(S) -2-амино-3- (фуран-2-ил) пропановая кислота
Ala (3Фурил)	(S) -2-амино-3- (фуран-3-ил) пропановая кислота
Ala (1Im)	(S) -2-амино-3- (1H-имидазол-1-ил) пропановая кислота
Ala (2Im)	(S) -2-амино-3- (1H-имидазол-2-ил) пропановая кислота
Ala(Ppz)	(S) -2-амино-3- (пиперазин-1-ил) пропановая кислота
Ala(cPr)	(S) -2-амино-3-циклопропановая кислота
Ala(Пиразинил)	(S) -2-амино-3- (пиазин-2-ил) пропановая кислота
Ala (1Пиразолил)	(S) -2-амино-3- (1H-пиразол-1-ил) пропановая кислота
Ala (3Пиразолил)	(S) -2-амино-3- (1H-пиразол-3-ил) пропановая кислота
Ala (2Пиримидин)	(S) -2-амино-3- (пиримидин-2-ил) пропановая кислота
Ala (4Пиримидин)	(S) -2-амино-3- (пиримидин-4-ил) пропановая кислота
Ala (5Пиримидин)	(S) -2-амино-3- (пиримидин-5-ил) пропановая кислота
Ala (3PyrMeUr)	(S) -2-амино-3- (3- (пиридин-3-илметил) уреидо) пропановая кислота
Ala (2Quin)	(S) -2-амино-3- (хинолин-2-ил) пропановая кислота
Ala (3Quin)	(S) -2-амино-3- (хинолин-3-ил) пропановая кислота
Ala (4Quin)	(S) -2-амино-3- (хинолин-4-ил) пропановая кислота
Alb	(S) -2-амино-3-кислоты уреидопропановая
tBuGly	(S) -2-амино-3,3-диметилбутановая кислота
Bbta	(S) -2-амино-3- (1-бензотиофен-3-ил) пропановая кислота
Bip	(S) -2-амино-3- (4-бифенилил) пропановая кислота
Cha	(S) -2-амино-3-циклогексилпропановая кислота
Chg	(S) -2-амино-2-циклогексилуксусная кислота
Dab	(S) -2,4-диаминобутановая кислота

DAB (Ac)	(S) -4-ацетамидо-2-аминобутановая кислота
Dab(<i>c</i> Pr)	(S) -2-амино-4- (циклопропиламино) бутановая кислота
Dab(<i>i</i> Pr)	(S) -2-амино-4- (изопропиламино) бутановая кислота
DAB (2PyrMe)	(S) -2-амино-4- (пиридин-2-илметиламино) бутановая кислота
Dap	(S) -2,3-диаминопропановая кислота
Dap (Ac)	(S) -3-ацетамидо-2-аминопропановая кислота
Dap (AcThr)	(S) -3 - ((2S, 3R) -2-ацетамидо-3-гидоксибутанамидо) -2-аминопропановая кислота
Dap(<i>c</i> Pr)	(S) -2-амино-3- (циклопропиламино) пропановая кислота
Dap(<i>i</i> Pr)	(S) -2-амино-3- (изопропиламино) пропановая кислота
Dap (MeSO ₂)	(S) -2-амино-3- (метилсульфонамидо) пропановая кислота
Dap (2,3-OHpropionyl)	(2S) -2-амино-3- (2,3-гидоксипропанамидо) пропановая кислота
Dap (Thr)	(S) -2-амино-3 - ((2S, 3R) -2-амино-3-гидоксибутанамидо) - пропановая кислота
Gly(<i>c</i> Pr)	(S) -2-амино-2-циклопропилуксусной кислота
hAla(1Im)	(S) -2-амино-3- (1H-имидазол-1-ил) бутановая кислота
hAla(2Im)	(S) -2-амино-3- (1H-имидазол-2-ил) бутановая кислота
HArg	(S) -2-амино-6-гуанидиногексановая кислота
hCha	(S) -2-амино-4-циклогексилбутановая кислоты
hCys	(S) -2-амино-4-меркаптобутановая кислота
hHis	(S) -2-амино-4- (1H-имидазол-5-ил) бутановая кислота
hLeu	(S) -2-амино-5-метилгексановая кислота
hLys	(S) -2,7-диаминогептановая кислота
h2Pal	(S) -2-амино-4- (пиридин-2-ил) бутановая кислота
h3Pal	(S) -2-амино-4- (пиридин-3-ил) бутановая кислота
h4Pal	(S) -2-амино-4- (пиридин-4-ил) бутановая кислота
hSer	(S) -2-амино-4-гидоксибутановая кислота
hTrp	(S) -2-амино-4- (1H-индол-3-ил) бутановая кислота
HTyr	(S) -2-амино-4- (4-гидроксифенил) бутановая кислота
His	(Me) (S) -2-амино-3- (1-метил-1H-имидазол-5-ил) пропановая кислота
His(Bn)	(S) -2-амино-3- (1-бензил-1H-имидазол-5-ил) пропановая кислота

Hse	(S) -2-амино-4-гидроксибутановая кислота
Lys (Bz)	(S) -2-амино-6-бензамидогексановая кислота
Lys (Me)	(S) -2-амино-6- (метиламино) гексановая кислота
Lys (Nic)	(S) -2-амино-6- (никотинамидо) гексановая кислота
Met (O ₂),	(S) -2-амино-4- (метилсульфонил) бутановая кислота
1Nal	(S) -2-амино-3-нафталин-1-илпропановая кислота
2Nal	(S) -2-амино-3-нафталин-2-илпропановая кислота
Nle	(S) -2-амино-капроновая кислота
Nle (6OBn)	(S) -2-амино-6- (бензилокси) гексановая кислота
Nva	(S) -2-аминопентановая кислота
OctG	(S) -2-аминодекановая кислота
Oic	(2S, 3aS, 7aS) -октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота
Orn(Ac)	(S) -5-ацетамидо-2-аминопентановая кислота
Orn(<i>c</i> Pr)	(S) -2-амино-5- (циклопропиламино) пентановая кислота
Orn(<i>i</i> Pr)	(S) -2-амино-5- (изопропиламино) пентановая кислота
2Pal	(S) -2-амино-3- (пиридин-2-ил) пропановая кислота
3Pal	(S) -2-амино-3- (пиридин-3-ил) пропановая кислота
4Pal	(S) -2-амино-3- (пиридин-4-ил) пропановая кислота
Phe (2 Cl)	(S) -2-амино-3- (2-хлорфенил) пропановая кислота
Phe (3 Cl)	(S) -2-амино-3- (3-хлорфенил) пропановая кислота
Phe (4Cl)	(S) -2-амино-3- (4-хлорфенил) пропановая кислота
Phe (3,4Cl ₂)	(S) -2-амино-3- (3,4-дихлорфенил) пропановая кислота
Phe (2F)	(S) -2-амино-3- (2-фторфенил) пропановая кислота
Phe (3F)	(S) -2-амино-3- (3-фторфенил) пропановая кислота
Phe (4F)	(S) -2-амино-3- (4-фторфенил) пропановая кислота
Phe (3,4F ₂)	(S) -2-амино-3- (3,4-дифторфенил) пропановая кислота
Phe (3CN)	(S) -2-амино-3- (3-цианофенил) пропановая кислота
Phe (4CN)	(S) -2-амино-3- (4-цианофенил) пропановая кислота
Phe (2CF ₃)	(S) -2-амино-3- (2- (трифторметил) фенил) пропановая кислота
Phe (3CF ₃)	(S) -2-амино-3- (3- (трифторметил) фенил) пропановая кислота
Phe (4CF ₃)	(S) -2-амино-3- (4- (трифторметил) фенил) пропановая кислота
Phe (3,4 (CF ₃) ₂)	(S) -2-амино-3- (3,4-бис (трифторметил) фенил) пропановая кислота

Phe (4COOMe)	(S) -2-амино-3- (4- (метоксикарбонил) фенил) пропановая кислота
Phg	(S) -2-амино-2-фенилуксусная кислота
Pic	(S) пиперидин-2-карбоновая кислота
Pip	4-аминопиперидин-4-карбоновая кислота
Pro ((4R) NH ₂)	(2S, 4R) -4-аминопирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((4S) NH ₂)	(2S, 4S) -4-аминопирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((3R) OH)	(2S, 3R) -3-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((3S) OH)	(2S, 3S) -3-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((4R) OH)	(2S, 4R) -4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((4S) OH)	(2S, 4S) -4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((4R) OBn)	(2S, 4R) -4- (бензилокси) пирролидин-2-карбоновая кислота
Pro ((4S) OBn)	(2S, 4S) -4- (бензилокси) пирролидин-2-карбоновая кислота
Ser (Bn)	(S) -2-амино-3- (бензилокси) пропановая кислота
Ser (Me)	(S) -2-амино-3-метокси-пропановая кислота
Thi	(S) -2-амино-3- (тиофен-2-ил) пропановая кислота
alloThr	(2S, 3S) -2-амино-3-гидроксибутановая кислота
Thr (Bn)	(2S, 3R) -2-амино-3- (бензилокси) бутановая кислота
Thr (Me)	(2S, 3R) -2-амино-3- (метилокси) бутановая кислота
Thr	(R) тиазолидин-4-карбоновая кислота
Thr (5,5Me ₂)	(R) -2,2-диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота
Tic	(S) -1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
Tic (7OH)	(S)-7-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
Trp (7Aza)	(S) -2-амино-3- (1H-пирроло [2,3-b] пиридин-3-ил) пропановая кислота
Trp (5BR)	(S) -2-амино-3- (5-бром-1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (6Br)	(S) -2-амино-3- (6-бром-1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (6CF ₃)	(S) -2-амино-3- (6- (трифторметил) -1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (5Cl)	(S) -2-амино-3- (5-хлор-1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (6Cl)	(S) -2-амино-3- (6-хлор-1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (5,6Cl)	(S) -2-амино-3- (5,6-дихлор-1H-индол-3-ил) пропановая кислота
Trp (5OH)	(S) -2-амино-3- (5-гидрокси-1H-индол-3-ил) пропановая кислота

Тур (Вн)	(S) -2-амино-3- (4- (бензилокси) фенил) пропановая кислота
Тур (Ме)	(S) -2-амино-3- (4-метоксифенил) пропановая кислота
Тур (Ph)	(S) -2-амино-3- (4-феноксифенил) пропановая кислота
Тур (4ОНPh)	(S) -2-амино-3- [4- (4-гидроксифенокси) фенил] пропановая кислота
Тза	(S) -2-амино-3- (тиазол-4-ил) пропановая кислота

Аббревиатура D-изомеров, например ^DLys соответствует эписмеру во 2-положении соответствующей аминокислоты, описанной выше. То же касается общих описаний аминокислот, например AA1, которая имеет AA1^D как соответствующая α-эписмеру.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения β-шпилечные пептидомиметики общей формулы (I) выбираются из группы, состоящей из:

- цикло(-Trp-His-Тур-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-His-Тур-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Nva-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Val-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Leu-His-Тур-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Alb-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Val-His-Тур-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Nva-His-Тур-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Alb-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-Trp-Leu-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Val-Ala-Val-^DPro-Pro-);
- цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro((3S)OH)-);
- цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro((3S)OH)-);
- цикло(-Trp-His-Тур(Ме)-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
- цикло(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-*allo*Thr-^DPro-Pro-);

или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном варианте выполнения изобретения β-спилечные пептидомиметики общей формулы (I) выбираются из группы, состоящей из:

цикло(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Ile-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Trp-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Trp-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Trp-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Asn-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Ile-Trp-*t*BuGly-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-Trp-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro-);

или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном варианте выполнения изобретения β-спилечный пептидомиметик общей формулы (I) представляет собой:

цикло(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Tyr-Ser-^DPro-Pro-);
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с настоящим изобретением эти β -спилечные пептидомиметики могут быть получены способом, который включает

- a) связывание соответствующим образом функционализированного твердого носителя с соответствующим N-защищенным производным той аминокислоты, которая в целевом конечном продукте находится в положении T^1 или T^2 или $P^1 - P^{12}$, как определено выше; причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном аминокислотном производном также соответствующим образом защищена;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);
- (c) связывание полученного таким образом продукта с соответствующим образом N-защищенным производным той аминокислоты, которая в целевом конечном продукте находится в положении следующего элемента (T или P), следуя против или по часовой стрелки в последовательности в соответствии с общей формулой (I) в ориентации от $-\text{COOH}$ к $-\text{NH}_2$; причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты также соответствующим образом защищена;
- (d) удаление N-защитной группы из полученного таким образом продукта;
- (e) повторение этапов (c) и (d) до тех пор, пока все аминокислотные остатки не будут введены;
- (f) если желательно, селективное удаление защитной группы одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение реакционноспособной группы (групп), освобожденных таким образом;
- (g) отщепление полученного таким образом продукта от твердого носителя;

(h) циклизация отщепленного от твердого носителя продукта;

(i) удаление любых защитных групп, присутствующих на функциональных группах любых членов цепи аминокислотных остатков, и если желательно, защитной группы (групп), которые могут дополнительно присутствовать в молекуле;

(j) если желательно, реализация дополнительных химических превращений одной или нескольких реакционноспособных групп (группы), присутствующих в молекуле; и

(k) если желательно, превращение полученного таким образом продукта в его фармацевтически приемлемую соль или превращение фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли, полученной таким образом, в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую, фармацевтически приемлемую соль.

Энантиомеры соединений, определенные ранее в настоящем описании, также образуют часть настоящего изобретения. Эти энантиомеры могут быть получены путем модификации описанного выше процесса, в котором используются энантиомеры всех исходных хиральных соединений.

Способ согласно настоящему изобретению может быть преимущественно проведен как параллельный синтез, чтобы получить библиотеки β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению. Такие параллельные матричные синтезы позволяют получать массивы многочисленных (как правило, от 12 до 192, обычно 96) соединений, как описано выше с выходами от умеренных до высоких и определенной чистоты, сводя к минимуму образование димерных и полимерных продуктов. Правильный выбор функционализованного твердого носителя (т. е. твердого носителя плюс линкерная молекула) и сайта циклизации играют, таким образом, ключевую роль.

Функционализированный твердый носитель удобно получать из поперечносшитого полистирола предпочтительно с 1-5% дивинилбензола; полистирола, покрытого полиэтиленгликолевыми спейсерами (TentagelTM); и полиакриламидной смолы (см. также 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).

Твердый носитель функционализуется с помощью линкера, т. е. бифункциональной спейсерной молекулы, которая содержит на одном конце якорную группу для прикрепления к твердому носителю, и на другом конце избирательно расщепляемую функциональную группу, используемую для последующих химических превращений и процессов отщепления. Для целей настоящего изобретения используются два типа линкеров:

Линкеры типа 1 предназначены, чтобы высвободить амидную группу в кислых условиях (Rink H, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3783-3790). Линкеры этого вида образуют амиды карбоксильной группы аминокислот; примерами смол, функционализированных такими линкерными структурами, являются 4-[[((2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил)феноксиацетида)аминометил] PS смола, 4-[[((2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил)феноксиацетида)аминометил]-4-метилбензгидриламин PS смола (амидная полистироловая MBHA смола Ринка) и 4-[[((2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил)феноксиацетида)аминометил] бензгидриламин PS-смола (амидная полистироловая MBHA смола Ринка), и 4-[[((2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил)феноксиацетида)аминометил] бензгидриламиновая PS смола (амидная полистироловая VHA смола Ринка). Предпочтительно, чтобы носитель был получен из полистирола, поперечно сшитого с дивинилбензолом (наиболее предпочтительно 1-5%), и функционализирован при помощи 4-[[((2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил)феноксиацетида) линкера.

Линкеры типа 2 предназначены, чтобы в конечном счете высвободить карбоксильную группу в кислых условиях. Линкеры такого рода образуют

кислотно-лабильные сложные эфиры с карбоксильной группой аминокислот, как правило, лабильные в кислых условиях бензильные, бензгидрильные и тритильные сложные эфиры; примеры таких линкерных структур включают 2-метокси-4-гидроксиметилфенокси (SasrinTM linker), 4-(2,4-диметоксифенил гидроксиметил)фенокси (линкер Ринка), 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифенокси) бутановая кислота (линкер НМРВ), тритильный и 2-хлортритильный. Предпочтительно, чтобы носитель был получен из полистирола, поперечно сшитого наиболее предпочтительно с 1-5% дивинилбензола, и функционализированного при помощи 2-хлортритильного линкера.

При проведении параллельного матричного синтеза способ согласно настоящему изобретению может быть успешно осуществлен, как описано ниже, но будет естественным образом очевидно специалистам в данной области техники, каким образом эти методики должны будут модифицироваться в случае, если необходимо синтезировать одно конкретное соединение по настоящему изобретению.

Ряд реакционных сосудов (как правило, от 12 до 192, обычно 96), число которых равно суммарному числу соединений, которые должны быть синтезированы параллельным методом, загружают от 25 до 1000 мг, предпочтительно 60 мг, подходящего функционализированного твердого носителя, предпочтительно от 1 до 5% поперечно сшитого полистирола или смолы Tentagel.

Используемый растворитель должен привести к набуханию смолы и включает, но не ограничивается этим, дихлорометан (DCM), диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диоксан, толуол, тетрагидрофуран (THF), этанол (EtOH), трифтороэтанол (TFE), изопропиловый спирт и им подобные. Смеси растворителей, содержащие по меньшей мере один компонент полярного растворителя (например, 20% TFE/DCM, 35% THF/NMP) являются полезными для обеспечения высокой реакционной способности и сольватации связанных со смолой пептидных цепей (G.B. Fields, C.G. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4202-4207).

С разработкой различных линкеров, которые высвобождают С-концевую карбоксильную группу в мягких кислых условиях, не воздействующих на кислотнo-лабильные группы, которые защищают функциональные группы в боковой цепи(ях), был сделан значительный прогресс в синтезе защищенных пептидных фрагментов. Линкер - производное 2-метокси-4-гидроксибензилового спирта (SasrinTM linker, Mergler et al., *Tetrahedron Lett.* 1988, 29 4005-4008) расщепляется разбавленной трифторуксусной кислотой (0,5-1% TFA в DCM) и устойчив в условиях удаления защитных групп Fmoc в течение пептидного синтеза, причем дополнительные защитные группы на основе Boc/tBu совместимы с этой схемой защиты. Другие линкеры, которые подходят для способа согласно изобретению, включают суперкислотно-лабильный 4-(2,4-диметоксифенилгидроксиметил)-феноксид линкер (линкер Ринка, Н. Rink, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 3787-3790), когда удаление пептида требует 10% уксусную кислоту в DCM или 0,2% трифторуксусную кислоту в DCM; линкер - производное 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифеноксид)бутановой кислоты (HMPB-linker, Flörsheimer & Riniker, 1991, *Peptides 1990: Proceedings of the Twenty-First European Peptide Symposium*, 131), который также отщепляется 1% TFA/DCM, давая пептидный фрагмент, содержащий все кислотнo-лабильные защитные группы боковой цепи; и, дополнительно, 2-хлоротритилхлоридный линкер (Barlos et al., *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 3943-3946), который обеспечивает отщепление пептида, при использовании смеси ледяная уксусная кислота/трифторуксусная кислота/DCM (1:2:7), в течение 30 мин.

Подходящие защитные группы для аминокислот и, соответственно, для их остатков представляют собой, например,

- для аминогруппы (которая присутствует, например, также в боковой цепи лизина)

- Cbz бензилоксикарбонил;
- Boc трет-бутилоксикарбонил;
- Fmoc 9-фторенилметоксикарбонил;
- Alloc аллилоксикарбонил;
- Teoc триметилсилилэтоксикарбонил;
- Tcc трихлорэтоксикарбонил;
- Nps о-нитрофенилсульфонил;

- Trt трифенилметил или тритил;
- для карбоксильной группы (которая, например, также присутствует в боковой цепи аспарагиновой и глутаминовой кислот) посредством превращения в сложные эфиры со спиртовыми компонентами:
 - tBu трет-бутил;
 - Bn бензил;
 - Me метил;
 - Ph фенил;
 - Rac фенацил;
 - аллил;
 - Tse триметилсилилэтил;
 - Tce трихлорэтил;
 - для гуанидиновой группы (которая, например, присутствует в боковой цепи аргинина)
 - Pmc 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил;
 - Ts тозил (т. е. п-толуолсульфонил);
 - Cbz бензилоксикарбонил;
 - Pbf пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил;
 - для гидроксигруппы, которая, например, также присутствует в боковой цепи треонина и серина)
 - tBu трет-бутил;
 - Bn бензил;
 - Trt тритил;
 - Alloc аллилоксикарбонил.

9-Флуоренилметоксикарбонил-(Fmoc)-защищенные производные аминокислот предпочтительно используются в качестве составных элементов для конструирования петлевидных β -спилечных миметиков согласно настоящему изобретению. Для удаления защитной группы, т. е. отщепления Fmoc-группы, могут быть использованы 20% пиперидин в DMF или 2% Dbu/2% пиперидин в DMF или 2% Dbu/2% пиперидин в DMF, а также 25% гексафторизопропанол в CH_2Cl_2 .

Количество реагента, т. е. производного аминокислоты, составляет обычно от 1 до 20 эквивалентов, в расчете миллиэквивалент на грамм (мэкв/г) загрузки функционализованного твердого носителя (обычно от 0,1 до 2,85 мэкв/г полистироловой смолы), первоначально взвешенной в реакционной пробирке. Можно использовать дополнительные эквиваленты реагентов, если потребуется, чтобы довести реакцию до завершения в течение приемлемого времени. Предпочтительными рабочими станциями (при этом, однако, не ограничиваясь ими) являются Labsource's Combichem station, Protein Technologies' Symphony и MultiSyn Tech's-Syro synthesizer, последний дополнительно оснащен транспортным устройством и резервуарным блоком в течение процесса отщепления полностью защищенного линейного пептида от твердого носителя. Все синтезаторы способны обеспечить контролируемую среду, например, реакции может осуществляться при температурах, отличных от комнатной температуры, а также в атмосфере инертного газа, если это необходимо.

Для образования амидной связи требуется активация α -карбоксовой группы для стадии ацилирования. Когда эта активация осуществляется с помощью широко используемых карбодиимидов, таких как дициклогексилкарбодиимид (DCC, Sheehan & Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) или диизопропилкарбодиимид (DIC, Sarantakis et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), получающаяся дициклогексилмочевина и, соответственно, диизопропилмочевина являются нерастворимыми и, соответственно, растворимыми в обычно используемых растворителях. В одном из вариантов карбодиимидного метода 1-гидроксибензотриазол (HOBT, König & Geiger, Chem. Ber. 1970, 103, 788-798) включается в качестве добавки в конденсирующую смесь. HOBT предотвращает дегидратацию, подавляет рацемизацию активированных аминокислот и действует в качестве катализатора для ускорения медленных реакций связывания. Некоторые фосфониевые реагенты были использованы в качестве прямых реагентов сочетания, таких как бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат (BOP, Castro et al., Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis 1976, 751-752), или бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат (Py BOP, Coste et al., Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208), или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3 тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), или гексафторфосфат (HBTU, Knorr et al., Tetrahedron

Lett. 1989, 30, 1927-1930); эти фосфониевые реагенты также пригодны для образования *in situ* НОВт-эфиров с защищенными производными аминокислот. Совсем недавно также были использованы в качестве конденсирующих реагентов дифеноксифосфорилазид (DPPA) или O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруний тетрафторборат (TATU) или O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруний гексафторофосфат (HATU)/7-аза-1-гидроксибензотриазол (HOAt, Carpino et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 2279-2281) или (6-хлор-1H-бензотриазол 1-ил) N,N,N',N'-1,1,3,3 тетраметилуруний тетрафторборат (TCTU), или гексафторофосфат (HCTU, Marder, Shivo and Albericio: HCTU and TCTU: New Coupling Reagents: Development and Industrial Applications, Poster Presentation, Gordon Conference February 2002), а также 1,1,3,3-бис(тетраметилен)хлоруроний гексафторофосфат (PyCIU), особенно для конденсации N-метилированных аминокислот (J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 1967) или пентафторфенил дифенил-фосфинат (S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6711).

В связи с тем, что почти количественные выходы реакции конденсации являются существенными, желательно иметь экспериментальные данные о завершении реакции. Нингидриновый тест (Kaiser et al., *Anal. Biochemistry* 1970, 34, 595), где положительный колориметрический ответ на аликвоты связанного со смолой пептида или пептида показывает качественно присутствие первичного амина, может быть легко и быстро выполнен после каждой стадии конденсации. Fmoc-химия позволяет спектрофотометрическое детектирование хромофора Fmoc, когда он высвобождается с основанием (Meienhofer et al., *Int. J. Peptide Protein Res.* 1979, 13, 35-42).

Связанный со смолой промежуточный продукт внутри каждого реакционного сосуда промывают от избытка оставшихся реагентов, растворителей, а также побочных продуктов повторным воздействием чистого растворителя(ей).

Процедуры промывания повторяются до около 30 раз (предпочтительно около 5 раз), контролируя эффективность удаления реагента, растворителя и побочных

продуктов такими способами, как ТСХ, ГХ, ЖХ-МС или проверкой промывочных жидкостей.

Вышеописанный порядок реакции соединения, связанного со смолой, с реагентами в реакционных ячейках с последующим удалением избытка реагентов, побочных продуктов и растворителей повторяется при каждом последующем превращении, пока не будет получен конечный полностью защищенный линейный пептид, связанный со смолой.

Перед этим полностью защищенный линейный пептид отщепляется от твердого носителя, возможно, если желательно, удаляется селективно одна или несколько защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и соответствующим образом замещенная реакционноспособная группа(ы) таким образом, освобождается. С этой целью, рассматриваемая функциональная группа(ы) изначально должна быть защищена защитной группой, которую можно селективно удалить, не затрагивая остальные присутствующие защитные группы. Алос (аллилоксикарбонил) является примером такой аминокзащитающей группой, которая может быть селективно удалена, например, посредством Pd^0 и фенилсилана в CH_2Cl_2 , не влияя на остальные защитные группы, такие как Fmoc, присутствующие в молекуле. Реакционноспособная группа, деблокированная таким образом, может быть обработана с помощью подходящего реагента для введения желаемого заместителя. Так, например, аминогруппа может быть ацилирована с помощью ацилирующего агента, соответствующего ацильному заместителю, который необходимо ввести.

После отщепления полностью защищенного линейного пептида от твердого носителя затем воздействуют отдельными растворами/экстрактами в случае необходимости, чтобы выделить конечные соединения. Типичные воздействия включают, но не ограничиваются этим, испарение, концентрирование, экстракция жидкость/жидкость, подкисление, подщелачивание, нейтрализация или дополнительные реакции в растворе.

Растворы, содержащие производные полностью защищенного линейного пептида, которые были отщеплены от твердого носителя и нейтрализованы основанием, упаривают. Циклизацию затем осуществляют в растворе, используя растворители, такие как DCM, DMF, диоксан, THF и тому подобное. Различные конденсирующие реагенты, которые упоминались выше в качестве активаторов для формирования амидной связи, могут быть использованы для циклизации. Продолжительность циклизации составляет около 6-48 часов, предпочтительно около 16 часов. За ходом реакции следят, например, с помощью ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии). Затем растворитель удаляют упариванием, производное полностью защищенного циклического пептида растворяют в растворителе, который не смешивается с водой, таком как DCM, и раствор экстрагируют водой или смесью смешивающихся с водой растворителей, чтобы удалить любой избыток конденсирующего агента.

И, наконец, производное полностью защищенного пептида обрабатывают 95% TFA, 2,5% H₂O, 2,5% TIS, или 87,5% TFA, 2,5% DODT, 5% тиоанизолом, 5% H₂O или другой комбинацией акцепторов для эффективного отщепления защитных групп. Время реакции отщепления обычно составляет от 30 минут до 12 часов, предпочтительно около 2,5 часов. Растворители упаривают досуха и неочищенный пептид растворяют в 20% уксусной кислоте в воде и экстрагируют изопропиловым эфиром или другими растворителями, которые пригодны для этого. Водный слой собирают и упаривают досуха, и получают циклический пептид с полностью удаленными защитными группами. Альтернативно, незащищенный циклический пептид можно высадить и промыть с использованием холодного Et₂O.

Для некоторых соединений по настоящему изобретению в соответствии с общей формулой (I) требуются дополнительные стадии синтеза. Эти превращения могут быть использованы либо как на циклическом пептиде с частично удаленными защитными группами, либо на линейном пептиде, прикрепленном или уже высвобожденном от твердого носителя, либо на молекуле с полностью удаленными защитными группами.

В зависимости от его чистоты, конечный продукт, полученный выше, может быть использован непосредственно для биологических анализов или должен быть дополнительно очищен, например, путем препаративной ВЭЖХ.

Как упоминалось ранее, в дальнейшем возможно, если желательно, превратить циклический продукт с полностью удаленными защитными группами, полученный таким образом, в фармацевтически приемлемую соль, или превратить фармацевтически приемлемую или неприемлемую, полученную таким образом соль, в соответствующее свободное соединение или другую фармацевтически приемлемую соль. Любая из этих операций может быть осуществлена способами, хорошо известными в данной области техники.

В целом строительные блоки для пептидомиметиков по настоящему изобретению могут быть синтезированы в соответствии с описанными в литературе способами, которые известны специалистам в данной области техники, или являются коммерчески доступными. Все другие соответствующие аминокислоты были описаны либо как незащищенные, либо как Boc- или Fmoc-защищенные рацематы, (D)- или (L)-изомеры. Следует иметь в виду, что незащищенные строительные блоки аминокислот могут быть легко превращены в соответствующие Fmoc-защищенные аминокислотные строительные блоки, необходимые для настоящего изобретения с помощью стандартных манипуляций с защитными группами. Обзоры, описывающие общие методы синтеза альфа-аминокислот, включают в себя: 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. Особенно полезный метод синтеза оптически активных α -аминокислот, имеющих значение для данного изобретения, включает в себя кинетическое разделение с помощью гидролитических ферментов (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, Chapter 7, p. 257-279). Кинетическое разделение с помощью гидролитических ферментов включает гидролиз амидов и нитрилов посредством аминопептидаз или нитрилаз,

расщепление N-ацильных групп посредством ацилаз, и гидролиз сложного эфира посредством липаз или протеаз. Хорошо известно, что некоторые ферменты приводят специфически к чистым (L)-энантиомерам, в то время как другие дают соответствующие (D)-энантиомеры (например: 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).

β -Шпилечные пептидомиметики по настоящему изобретению могут быть использованы в широком диапазоне применений для того, чтобы ингибировать рост или убивать микроорганизмы, что приводит к желаемому терапевтическому эффекту у человека, или, вследствие их подобной этиологии, у других млекопитающих. В частности, они могут быть использованы для ингибирования роста или уничтожения грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* и/или *Acinetobacter baumannii* и/или *Escherichia coli*.

Они могут быть использованы, например, в качестве дезинфицирующих средств или в качестве консервантов для материалов, таких как продукты питания, косметика, лекарственные средства и других материалов, содержащих питательные вещества.

β -Шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению также могут быть использованы для лечения или профилактики заболеваний, связанных с микробиальной инфекцией у растений и животных.

Для использования в качестве дезинфицирующих средств и консервантов β -шпилечные пептидомиметики могут быть добавлены к желаемым материалам по отдельности, в виде смесей нескольких β -шпилечных пептидомиметиков или в комбинации с другими антимикробными агентами.

β -Шпилечные пептидомиметики по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения или профилактики инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями, особенно нозокомиальные инфекции,

вызываемые грам-отрицательными бактериями, относящимися к заболеваниям, таким как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), нозокомиальная пневмония (НАР), пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи (НСАР); катетер-связанными и не связанными с катетером инфекциями, такими как инфекции мочевых путей (ИМП) или инфекции кровотока (BSI); инфекции, связанные с респираторными заболеваниями, такими как муковисцидоз, эмфизема, астма или пневмония; инфекции, связанные с заболеваниями кожи или заболеваниями мягких тканей, такими как хирургические раны, травматические раны или ожоги; инфекции, связанные с желудочно-кишечными заболеваниями, такие как эпидемический понос, некротический энтероколит, воспаление слепой кишки, панкреатит или гастроэнтерит; инфекции, связанные с глазными заболеваниями, такие как кератит и эндофтальмит; инфекции, связанные с заболеваниями уха, такие как отит; инфекции, связанные с заболеваниями ЦНС, такие как абсцесс мозга и менингит или энцефалит; инфекции, связанные с заболеваниями костей, такие как остеохондрит и остеомиелит; инфекции, связанные с сердечнососудистыми заболеваниями, такие как эндокардит и перикардит; или инфекции, связанные с мочеполовой заболеваний, таких как эпидидимит, простатит и уретрит. Они могут быть введены по отдельности, в виде смеси нескольких β -спилечных пептидомиметиков, в комбинации с другими антимикробными или антибиотическими средствами, или противоопухолевыми агентами или противовирусными (например анти-ВИЧ) агентами, или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами. ®-Шпилечные пептидомиметики могут быть введены сами по себе или в виде фармацевтических композиций.

β -Шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть введены сами по себе или могут быть применены в составе соответствующей композиции вместе с носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, хорошо известными в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью обычных процессов смешения, растворения, гранулирования, изготовления таблеток,

покрытых оболочкой, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата (в полимер) или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или вспомогательных средств, которые облегчают превращение активных β -спилечных пептидомиметиков в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильное приготовление составов зависит от выбранного способа введения.

Для местного введения β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т. д., которые хорошо известны в данной области техники.

Препараты для системного введения включают такие препараты, которые предназначены для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также такие препараты, которые предназначены для трансдермального, трансмукозального перорального, легочного или ингаляционного введения.

Для инъекций β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде адекватных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хинка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Растворы могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут перед использованием смешиваться в форме порошка для комбинации с подходящим носителем, например стерильной апирогенной водой.

Для трансмукозального введения в композициях используются пенетранты, известные в данной области техники, соответствующие барьеру, через который должны проникнуть.

Для перорального введения соединения могут быть легко приготовлены путем комбинирования активных β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители позволяют ввести β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению в таблетки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т. п., для перорального приема пациентом, подлежащего лечению. Для пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы и таблетки, подходящие наполнители включают наполнители, такие как сахара, например, лактоза, сахароза, маннит и сорбит; целлюлозные препараты, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагаканта, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон (PVP); гранулирующие агенты и связующие агенты. Если желательно, могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитые поливинилпирролидоны, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Если желательно, твердые лекарственные формы могут быть покрыты сахаром или покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием стандартных методик.

Для пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители, вспомогательные вещества или разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты и т. п. Кроме того, могут быть добавлены вкусовые агенты, консерванты, красители и т. п.

Для трансбуккального введения композиция может принимать форму таблеток, таблеток для рассасывания и т. д., составленных обычным образом.

Для введения посредством ингаляции β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению обычно вводят в виде аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлордифторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может

быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, желатиновые, могут быть составлены для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащими порошкообразную смесь β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Соединения также могут быть составлены в композициях для ректального или вагинального введения, таких как суппозитории, вместе с соответствующей основой суппозиториев, такой как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к композициям, описанным выше, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в виде депо-препаратов. Такие длительно действующие препараты могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Для изготовления таких депо-препаратов β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть комбинированы с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых солей.

Кроме того, могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки такие, как липосомы и эмульсии, хорошо известные в данной области техники. Также могут быть использованы некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Кроме того, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых полимеров, содержащих терапевтический агент (например, для покрытых стентов). Различные материалы с замедленным высвобождением были созданы и хорошо известны специалистам в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы, высвобождать соединения в течение от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности

терапевтического агента могут быть использованы дополнительные стратегии для стабилизации белка.

Так как β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут содержать заряженные остатки, они могут быть включены в любую из описанных выше композиций, как таковые или в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли, как правило, более растворимы в водных и других протонных растворителях, чем соответствующие свободные формы.

β -Шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению или их композиции, как правило, будут использоваться в количестве, эффективном для достижения поставленной цели. Следует понимать, что используемое количество будет зависеть от конкретного применения.

Например, для использования в качестве дезинфицирующего средства или консерванта β -шпилечный пептидомиметик согласно настоящему изобретению или его композиция, в количестве, эффективном для антимикробного эффекта, наносят или добавляют к материалу, который нужно дезинфицировать или предохранить. Под эффективным количеством для антимикробного действия подразумевается количество β -шпилечного пептидомиметика согласно настоящему изобретению или его композиции, которое ингибирует рост или является летальной для целевой популяции микробов. В то время как количество, эффективное в качестве антимикробного средства, будет зависеть от конкретного применения, для использования в качестве дезинфицирующих средств и консервантов β -шпилечные пептидомиметики по настоящему изобретению или их композиции, как правило, добавляются или наносятся на материал, в качестве дезинфектантов или предохраняющих средств в относительно малых количествах. Как правило, β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению содержат менее чем около 5% по массе дезинфицирующего раствора или материала для сохранения, предпочтительно менее чем 1% по массе и более предпочтительно менее чем 0,1% по массе. Обычный опытный специалист сможет определить количества конкретных β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению, которые эффективны в

качестве антимикробных средств, для конкретных применений без излишнего экспериментирования с использованием, например, результатов анализов *in vitro*, обеспеченных в примерах.

Для использования для лечения или предупреждения микробных инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению или их композиции, вводятся или применяются в терапевтически эффективном количестве. Терапевтически эффективное количество означает количество, эффективное для улучшения симптомов или для улучшения, лечения или профилактики микробных инфекций или заболеваний, связанных с ними. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах возможностей специалиста в данной области техники, в особенности с учетом подробного описания, обеспеченного в настоящем документе.

Как и в случае дезинфицирующих и предохраняющих средств для местного введения для лечения или предупреждения бактериальных инфекций и/или вирусных инфекций, терапевтически эффективная доза может быть определена с использованием, например, результатов анализов *in vitro*, обеспечиваемых в примерах. Лечение может быть применено в то время как инфекция просматривается, или даже, когда она не проявляется. Обычный опытный специалист сможет определить терапевтически эффективные количества для лечения местных инфекций без излишнего экспериментирования.

Для системного введения терапевтически эффективная доза может быть оценена первоначально в анализах *in vitro*. Например, доза может быть выбрана на моделях животных для достижения диапазона концентраций циркулирующего β -спилечного пептидомиметика, который включает IC_{50} , как определенный в клеточной культуре (т. е. концентрация испытуемого соединения, которая является летальной для 50% клеточной культуры). Такая информация может быть использована для более точного определения доз у человека.

Начальные дозы также могут быть определены из данных *in vivo*, например, на животных моделях, с использованием методов, которые хорошо известны в данной области техники. Специалист в данной области техники может легко оптимизировать введение человеку на основе данных, полученных на животных.

Величину дозы для применения в качестве антиинфекционных веществ можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней в плазме β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению, которые достаточны для поддержания терапевтического эффекта. Терапевтически эффективные уровни в сыворотке могут быть достигнуты посредством введения нескольких доз в день.

В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению может быть не связана с концентрацией в плазме. Любой специалист, имеющий обычную квалификацию в данной области техники, сможет оптимизировать терапевтически эффективные локальные дозы без чрезмерного экспериментирования.

Вводимое количество β -спилечных пептидомиметиков будет, конечно, зависеть от субъекта, которого лечат, от массы субъекта, тяжести заболевания, способа введения и решения лечащего врача.

Антимикробная терапия может повторяться периодически, до тех пор пока инфекции могут быть обнаружены, или даже, когда они не могут быть обнаружены. Терапия может обеспечиваться отдельно или в комбинации с другими препаратами, такими как, например, анти-ВИЧ агенты или противоопухолевые агенты или другие антимикробные агенты.

Как правило, терапевтически эффективная доза β -спилечных пептидомиметиков, описанных в настоящем документе, обеспечит терапевтический эффект, не вызывая существенной токсичности.

Токсичность β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению может быть определена с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, путем определения LD₅₀ (дозы, летальной для 50% популяции) или LD₁₀₀ (дозы, летальной для 100% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительными являются соединения, которые проявляют высокие терапевтические индексы. Данные, полученные на этих клеточных культурах и исследований на животных, могут быть использованы при разработке диапазонов доз, которые не проявляют токсичность при применении у людей. Дозировка β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению заключается предпочтительно в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают эффективную дозу с отсутствием токсичности или небольшой токсичности. Дозировка может варьироваться в пределах диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения. Точный состав, способ введения и доза может быть выбрана лечащим врачом с учетом состояния пациента (см, например, Fingl et al. 1975, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1).

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но они не должны быть истолкованы как ограничивающие его объем каким-либо образом.

Сокращения:

Ac	ацетил;
BSA	бычий сывороточный альбумин;
Boc	трет-бутилоксикарбонил;
DCHA	дициклогексилламин;
DEAD	диэтилазодикарбоксилат;
DIPEA	диизопропилэтиламин;
DMEM	модифицированная среда Дульбекко-Игла;
DODT	3,6-диокса-1,8-октандитиол 3,6-диокса-1,8-октандитиол;
FCS	эмбриональная телячья сыворотка;
Fmoc	флуоренилметилоксикарбонил;

HATU	O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат;
HBSS	забуференный солевой раствор Хэнка;
HBTU	O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат;
HCTU	O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат;
Hepes	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота;
HOAt	1-гидрокси-7-азабензотриазол;
IMDM	среда Дульбекко, модифицированная по способу Исков;
PuVor®	(бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат;
TIS	триизопропилсилан;
TRP	трифенилфосфин;
RPMI	среда Мемориального института Roswell Park;
rt	комнатная температура.

Примеры

1. Пептидный синтез

1.1 Общие синтетические методики

Общий метод синтеза пептидомиметиков по настоящему изобретению иллюстрируется в следующих примерах. Это предназначено для того, чтобы продемонстрировать основную концепцию, но не лимитировать или ограничивать настоящее изобретение каким-либо образом. Специалист в данной области техники легко сможет изменить эти методики, главным образом, но не ограничиваясь этим, выбрав другую стартовую позицию в кольцевой системе, чтобы все-таки достичь получение заявленных циклических пептидомиметических соединений по настоящему изобретению.

Взаимодействие первого защищенного аминокислотного остатка со смолой

В высушенной колбе позволили набухать 2-хлортритилхлоридной смоле (поперечно сшитый полистирол, 1%, нагрузка: 1,4 ммоль/г) в сухом CH_2Cl_2 в течение 30 мин (7 мл CH_2Cl_2 на г смолы). Добавляли раствор 0,8 экв. Fmoc-защищенной аминокислоты и 6 экв. DIPEA в сухом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (4/1) (10 мл на г смолы). После встряхивания в течение 2-4 ч при комнатной температуре смолу отфильтровывали и последовательно промывали CH_2Cl_2 , DMF, CH_2Cl_2 , DMF и CH_2Cl_2 . Затем добавляли раствор сухих $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DIPEA}$ (17: 2: 1) (10 мл на г смолы). После встряхивания 3 x 30 мин смолу отфильтровывали в предварительно взвешенный сосуд для фильтрования с дном из пористого стекла и последовательно промывали CH_2Cl_2 , DMF, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 , MeOH, CH_2Cl_2 (2x) и Et_2O (2x). Смолу сушили в высоком вакууме в течение ночи. Конечную массу смолы рассчитывали перед качественным контролем.

Получали следующие предварительно нагруженные смолы: Fmoc-Dab (Boc)-2-хлортритильная смола, Fmoc-Pro-2- хлортритильная смола, Fmoc-^DPro-2-хлортритильная смола, Fmoc *allo*Thr-2-хлортритильная смола и Fmoc-Тур(Me)-2-хлортритильная смола.

Синтез полностью защищенного пептидного фрагмента

Синтез проводили на синтезаторе Syro-peptide synthesizer (MultiSynTech GmbH с использованием от 24 до 96 реакционных сосудов. В каждый сосуд помещали около 80 мг вышеуказанной смолы (масса смолы перед загрузкой). Были запрограммированы и осуществлены следующие реакционные циклы:

Стадия	Реагент	Время
1	CH_2Cl_2 , промывка и набухание (вручную)	1 x 3 мин
2	DMF, промывка и набухание	2 x 30 мин
3	20 % пиперидин/DMF	1 x 5 мин и 1 x 15 мин
4	DMF, промывка	5 x 1 мин

5	3.5 экв. Fmoc аминокислота/DMF + 3.5 экв. PyBOP + 7 экв. DIPEA	1 x 60 мин
6	3.5 экв. Fmoc аминокислота /DMF + 3.5 экв. HATU или PyBOP или HCTU + 7 экв. DIPEA	1 x 60 мин
7	DMF, промывка	5 x 1 мин
8	20 % пиперидин/DMF	1 x 5 мин и 1 x 15 мин
9	DMF, промывка	5 x 1 мин
10	CH ₂ Cl ₂ , промывка (в конце синтеза)	3 x 1 мин

Стадии 5 - 9 повторяются, чтобы присоединить каждый аминокислотный остаток.

После того, как синтез полностью защищенного пептидного фрагмента был закончен, были использованы методики расщепления, циклизации и обработки, как описано ниже, для получения конечных соединений.

Расщепление, циклизация основной цепи и удаление защитных групп

После сборки линейного пептида смолу суспендировали в 1 мл 1% TFA в CH₂Cl₂ (объем/объем; 0,14 ммоль) в течение 3 минут и фильтровали, и фильтрат нейтрализовали 1 мл 20% DIPEA в CH₂Cl₂ (объем/объем; 1,15 ммоль). Эту процедуру повторяли четыре раза, чтобы обеспечить полноту расщепления. Смолу промывали три раза 1 мл CH₂Cl₂. Слои CH₂Cl₂, содержащие продукт, упаривали досуха.

Полностью защищенный линейный пептид сольбилизировали в 8 мл сухого DMF. Затем добавляли к пептиду 2 экв. HATU и 2 экв. HOAt в сухом DMF (1-2 мл) и 4 экв. DIPEA в сухом DMF (1-2 мл) с последующим перемешиванием в течение приблизительно 16 ч. Летучие вещества удаляли посредством упаривания. Сырой циклический пептид растворяли в 7 мл CH₂Cl₂ и промывали

три раза 4,5 мл 10% ацетонитрила в воде (объем/объем). Слой CH_2Cl_2 упаривали досуха.

Чтобы полностью удалить защитные группы с пептида, добавляли 7 мл расщепляющей смеси TFA/DODT/тиоанизол/ H_2O (87,5:2,5:5:5), и смесь выдерживали в течение 2,5-4 ч при комнатной температуре до тех пор, пока реакция не была завершена. Реакционную смесь упаривали практически досуха, и пептид осаждали 7 мл холодного Et_2O . Осадок промывали 3 раза 4 мл холодного Et_2O .

Методика очистки (препаративная обращенно-фазовая ЖХ-МС)

Соединения очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Phenomenex Gemini NX-C18, 30 x 100 мм, 5 мкм (Cat No. 00D-4435-U0-AX) или колонки Waters XBridge C18 OBD, 30 x 100 мм, 5 мкм (Cat No. 186002982).

Использовали подвижные фазы:

А: 0,1% TFA в вода/ацетонитрил 95/5 объем/объем.

В: 0,1% TFA в ацетонитриле.

Наклоны градиента при препаративном проведении опытов адаптировали каждый раз на основе аналитического анализа ЖХ-МС неочищенного продукта. В качестве примера, типичный опыт (очистка из примера 11) был выполнен с использованием колонки Phenomenex со скоростью потока 35 мл/мин, изменение градиента от 0-1 мин 0% В, при 1,1 мин 25% В до конечного 8 мин 45% В (время удерживания: 5,96 мин в данном случае).

Обнаружение: МС и УФ при 220 нм.

Собранные фракции упаривали с использованием испарителя Genevac HT4 или системы Buchi.

В качестве альтернативы для больших количеств использовали следующую систему ЖХ-очистки:

Колонка: Waters XBridge C18 OBD 50 x 250 мм, 10 мкм (Cat No. 186003900)

Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде

Подвижная фаза В: ацетонитрил

Скорость потока: 150 мл/мин

Детектирование: УФ при 220 нм

После лиофилизации продукты получали, как правило, в виде от белого до грязно-белого порошка и анализировали с помощью методов ВЭЖХ-ЭРИ-МС, как описано ниже. Аналитические данные после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ приведены в таблице 1.

1.2 Аналитические методы

Аналитический метод А:

Время удерживания аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли с использованием колонки Ascentis Express C18, 50 x 2,1 мм, 2,7 мкм со следующими растворителями А (H₂O + 0,1% TFA) и В (CH₃CN + 0,085% TFA) и градиентом: 0-0,05 мин: 97% А, 3% В; 3,3 мин: 15% А, 85% В; 3,32 мин: 3% А, 97% В; 3,32-3,55 мин: 3% А, 97% В; 3,57-3,7 мин: 97% А, 3% В. Скорость потока = 1,6 мл/мин при 55°C.

Аналитический метод В:

Время удерживания аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли с использованием колонки Ascentis Express C18, 50 x 3,0 мм, 2,7 мкм, со следующими растворителями А (H₂O + 0,1% TFA) и В (CH₃CN + 0,085% TFA) и градиентом: 0-0,05 мин: 97% А, 3% В; 4,95 мин: 3% А, 97% В; 4,95-5,35 мин: 3% А, 97% В; 5,37-5,4 мин: 97% А, 3% В. Скорость потока = 1,3 мл/мин при 55°C.

Аналитический метод С:

Время удерживания аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли с использованием колонки Gemini NX C18, 50 x 2,0 мм, 3,0 мкм, со следующими растворителями А (H₂O + 0,1% TFA) и В (CH₃CN + 0,085% TFA) и градиентом: 0-0,1 мин: 97% А, 3% В; 2,7 мин: 3% А, 97% В; 2,7-3,0 мин: 3% А, 97% В; 3,05-3,3 мин: 97% А, 3% В. Скорость потока = 0,8 мл/мин при 45°C.

1.3 Синтез пептидных последовательностей

Примеры 1 - 13, 18 - 38, показаны в таблице 1.

Пептиды синтезировали в соответствии с общим методом, начиная с аминокислоты L-пролин, который присоединяли к полимеру (Fmoc-Pro-2-хлортритильная смола). Линейные пептиды синтезировали на твердом носителе в соответствии с процедурой, описанной выше в следующей последовательности: смола-Pro-T¹-P¹²-P¹¹-P¹⁰-P⁹-P⁸-P⁷-P⁶-P⁵-P⁴-P³-P²-P¹. Продукты отщепляли от смолы, циклизовали, удаляли защитные группы, и наконец, очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, как описано выше.

После лиофилизации продукты получали в виде от белого до грязно-белого цвета порошков и характеризовали с помощью ВЭЖХ-МС. Для аналитических данных, см. примеры 1 - 13, 18 - 38 в Таблице 1.

Пример 14 показан в таблице 1.

Пептид синтезировали в соответствии с общим методом, начиная с аминокислоты D-пролин, которую присоединяли к полимеру (Fmoc-D^DPro-2-хлортритильная смола). Линейный пептид синтезировали на твердом носителе в соответствии с процедурой, описанной выше в следующей последовательности: смола-D^DPro-Ser-Ser-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-Pip-Orn-Dab-Cha-His-Trp-Pro((3*S*)OH). Продукт отщепляли от смолы, циклизовали, удаляли защитные группы и, наконец, очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, как описано выше.

После лиофилизации продукт получали в виде от белого до грязно-белого порошка и характеризовали с помощью ВЭЖХ-МС. Аналитические данные см. в таблице 1 пример 14.

Пример 15 приведен в таблице 1.

Пептиды синтезировали в соответствии с общим методом, начиная с аминокислоты (S)-2-амино-4-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты, которую присоединяли к полимеру (Fmoc-Dab(Boc)-2-хлортритильная смола). Линейный пептид синтезировали на твердом носителе в соответствии с процедурой, описанной выше, в следующей последовательности: смола-Dab-Cha-Trp-Trp-Pro((3*S*)OH)-D^DPro-Ser-Ser-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-D^DDab-Orn. Продукт отщепляли от смолы, циклизовали, удаляли защитные группы и, наконец, очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, как описано выше.

Пример 16 показан в таблице 1.

Пептид синтезировали в соответствии с общим методом, начиная с аминокислоты (S)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропановой кислоты, которую присоединяли к полимеру (Fmoc-Tyr(Me)-2-хлортритильная смола). Линейный пептид синтезировали на твердом носителе в соответствии с процедурой, описанной

выше, в следующей последовательности: смола-Tyr(Me)-His-Trp-Pro-^DPro-Ser-Ala-*t*BuGly-Hse-Trp-Dab-^DDab-Orn-Dab. Продукт отщепляли от смолы, циклизовали, удаляли защитные группы и, наконец, очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, как описано выше.

После лиофилизации получали продукт в виде от белого до грязно-белого цвета порошка и характеризовали с помощью ВЭЖХ-МС. Аналитические данные см. в таблице 1 пример 16.

Пример 17 показан в таблице 1.

Пептид синтезировали в соответствии с общим методом, начиная с аминокислоты (2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутановая кислота, которую присоединяли к полимеру (Fmoc-*allo*Thr-2-хлортритильная смола). Линейный пептид синтезировали на твердом носителе в соответствии с процедурой, описанной выше, в следующей последовательности: смола-*allo*Thr-Ala-*t*BuGly-Dab-Trp-Dab-^DDab-Orn-Dab-Cha-His-Leu-^DPro-Pro. Продукт отщепляли от смолы, циклизовали, удаляли защитные группы и, наконец, очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, как описано выше.

После лиофилизации получали продукт в виде от белого до грязно-белого цвета порошка и характеризовали с помощью ВЭЖХ-МС. Аналитические данные см. в таблице 1 пример 17.

1.4 Данные о последовательностях

Таблица 1: Примеры (Прим.)

Прим.	P ¹ а)	P ² а)	P ³ а)	P ⁴ а)	P ⁵ а)	P ⁶ а)	P ⁷ а)	P ⁸ а)	P ⁹ а)	P ¹⁰ а)	P ¹¹ а)	P ¹² а)	T ¹ а)	T ² а)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
1	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Hse	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	827,3	1,81	87
2	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	827,0	1,82	88
3	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Nva	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	815,2	1,93	93
4	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Val	Ser	^D P ro	Pro	А	558,0	1,33	82
5	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	790,5	1,80	87
6	Leu	His	Cha	Dab	Orn	Pip	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Alb	Ser	^D P ro	Pro	В	827,4	1,98	85

Прим.	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)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
7	Val	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuGly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	522,6	1,73	95
8	Nva	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuGly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	В	783,5	1,72	89
9	Trp	His	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Alb	Ser	^D P ro	Pro	А	576,4	1,33	68
10	Trp	Trp	Cha	Dab	Lys	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^D P ro	Pro	С	578,1	1,60	94
11	Trp	Trp	Cha	Dab	Lys	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuGly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	С	569,4	1,57	99
12	Trp	Trp	<i>t</i> Bu Gly	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^D P ro	Pro	С	847,0	1,57	92
13	Trp	Trp	Leu	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Val	Ala	Val	^D P ro	Pro	А	550,6	1,53	88

Прим.	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)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
14	Trp	His	Cha	Dab	Orn	Pip	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ser	Ser	^D P ro	Pro((3 <i>S</i>) OH)	B	851,0	1,90	90
15	Trp	Trp	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ser	Ser	^D P ro	Pro((3 <i>S</i>) OH)	C	575,5	1,51	98
16	Trp	His	Tyr(Me)	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Hse	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	B	557,6	1,89	83
17	Leu	His	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	<i>all</i> <i>o</i> T hr	^D P ro	Pro	A	528,9	1,35	89
18	Trp	His	Tyr	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	827,4	1,14	90
19	Trp	His	Cha	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	822,4	1,29	82

Прим.	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)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
20	Ile	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	B	790,8	1,8	85
21	Ile	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Ile	Ala	Ser	^D P ro	Pro	B	790,7	1,79	92
22	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^D P ro	Pro	B	803,7	1,79	90
23	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	803,8	1,23	91
24	Leu	His	Trp	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	802	1,25	89
25	Leu	His	Tyr	Dab	Lys	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	797,9	1,17	87
26	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	835,3	1,33	95

Прим.	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)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
27	Leu	Trp	Trp	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	826,7	1,31	94
28	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	815,3	1,2	95
29	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Trp	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	827	1,15	87
30	Leu	His	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ser	Ser	^D P ro	Pro	A	798,5	1,18	82
31	Leu	Trp	Tyr	Dab	Lys	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ser	Ser	^D P ro	Pro	A	850,2	1,3	94
32	Leu	Trp	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ser	Ser	^D P ro	Pro	A	843,2	1,32	94
33	Leu	Tyr	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Asn	Ser	^D P ro	Pro	A	825,3	1,21	88

Прим.	P ¹ а)	P ² а)	P ³ а)	P ⁴ а)	P ⁵ а)	P ⁶ а)	P ⁷ а)	P ⁸ а)	P ⁹ а)	P ¹⁰ а)	P ¹¹ а)	P ¹² а)	T ¹ а)	T ² а)	Ана- лит. мет.	МС b)	RT [мин]	Чисто- та [%]
34	Leu	Trp	<i>t</i> Bu Gly	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	803,2	1,26	94
35	Ile	Trp	<i>t</i> Bu Gly	Dab	Lys	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Cha	Ala	Ser	^D P ro	Pro	A	817,3	1,32	90
36	Leu	Trp	<i>t</i> Bu Gly	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	Chg	Ser	Ser	^D P ro	Pro	A	811,3	1,27	95
37	Leu	Trp	Cha	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Ser	Ser	^D P ro	Pro	A	818,3	1,35	89
38	Leu	Tyr	Tyr	Dab	Orn	^D Dab	Dab	Trp	Dab	<i>t</i> BuG ly	Tyr	Ser	^D P ro	Pro	A	849,8	1,26	87

а) Сокращения аминокислоты см. список выше.

б) МС: либо $[M+2H]^{2+}$ или $[M+3H]^{3+}$.

2. Биологические методы

2.1. Получение пептидов

Лиофилизированные пептиды взвешивали на микровесах (Mettler MT5) и растворяли в стерильной воде до конечной концентрации 1 мг/мл. Сток-растворы хранили при + 4°C, защищенном от света месте.

2.2. Антимикробная активность пептидов

Селективную антимикробную активность пептидов определяли в 96-луночных планшетах (Greiner, полистирол) по стандартному методу NCCLS микроразведений в бульоне (National Committee for Clinical Laboratory Standards 1993. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd ed. Approved standard M7-A6; National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA) с незначительными изменениями. Инокуляты микроорганизмов разводили в бульоне Мюллера-Хинтона II (МН, скорректированном по катионам) + 0,02% БСА и сравнивали с 0,5 стандарта Макфарланда, получая приблизительно 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Аликвоты (50 мкл) инокулята добавляли к 50 мкл бульона МН + 0,02% БСА, содержащем пептид в серийных двукратных разведениях. Следующие микроорганизмы были использованы для определения селективности пептидов по антибиотикам: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 и *Acinetobacter baumannii* DSM 30008. Противомикробную активность пептидов выражали как минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в мкг/мл, при которой не наблюдалось видимого роста после 18-20 ч инкубации при 35°C.

2.3. Гемолиз

Пептиды были испытаны на их гемолитическую активность в отношении человеческих эритроцитов (hRBC). Свежие hRBC промывали три раза забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS) и центрифугировали в течение 10 мин при 2000 x g. Соединения (100 мкг/мл) инкубировали с 20%

hRBC (объем/объем) в течение 1 ч при 37°C и встряхивании при 300 оборотах в минуту. Конечная концентрация эритроцитов была приблизительно $0,9 \times 10^9$ клеток/мл. Значения 0% и 100% лизиса клеток, соответственно, определяли посредством инкубации hRBC в присутствии PBS, содержащим 0,001% уксусной кислоты и 2,5% Triton X 100 в H₂O, соответственно. Образцы центрифугировали, супернатанты разводили в 8 раз в PBS-буфере и измеряли оптические плотности (OD) при 540 нм. Значение 100% лизиса (OD₅₄₀H₂O) давало OD₅₄₀ приблизительно 0,5-1,0.

Процент гемолиза рассчитывали следующим образом: $(OD_{540} \text{пептида} / OD_{540} \text{H}_2\text{O}) \times 100\%$.

Результаты экспериментов, описанных в 2.2 – 2.3, приведены в таблице 2 ниже.

Таблица 2: Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в бульоне Мюллера-Хинтона II и гемолиз

Прим.	<i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 МИК [мкг/мл]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> АТСС 13883 МИК [мкг/мл]	<i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 МИК [мкг/мл]	Гемолиз при 100 мкг/мл [%]
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	n.d.	1
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

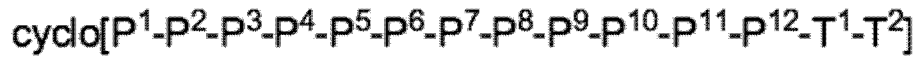
Таблица 2, продолжение

Прим.	<i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 МИК [мкг/мл]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> АТСС 13883 МИК [мкг/мл]	<i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 МИК [мкг/мл]	Гемолиз при 100 мкг/мл [%]
35	1	1	4	1
36	2	1	4	1
37	2	2	4	1
38	2	2	2	0

n.d.: не определяли

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I),



(I)

в которой отдельные элементы T или P связаны в любом направлении от точки присоединения карбонила (C = O) к азоту (N) следующего элемента, и в которой

T¹ представляет собой природную или неприродную D-α-аминокислоту, содержащую необязательно замещенную боковую цепь, которая образует пятичленный гетероцикл или бициклическую систему, содержащую альфа-углерод и альфа-амино атом;

T² представляет собой природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую необязательно замещенную боковую цепь, которая образует пяти- или шестичленный гетероцикл или бициклическую систему, содержащую альфа-углерод и альфа-амино атом;

P¹, P³ и P¹⁰ представляют собой независимо друг от друга

природную или неприродную алифатическую или ароматическую L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

P² и P⁸ представляют собой независимо друг от друга

природную или неприродную ароматическую L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

R^4 и R^9 представляют собой независимо друг от друга

природную или неприродную основную L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну аминофункциональную группу; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

R^5 и R^7 представляют собой независимо друг от друга

природную или неприродную основную L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну аминофункциональную группу;

R^6 представляет собой природную или неприродную основную L- или D- α -аминокислоту или циклическую α,α -дизамещенную α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну аминофункциональную группу;

R^{11} представляет собой природную или неприродную алифатическую или ароматическую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи; или

природную или неприродную L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи, содержащей по меньшей мере одну мочевиновую функциональную группу, амидную функциональную группу,

сложноэфирную функциональную группу, сульфоновую группу или функциональную группу простого эфира; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

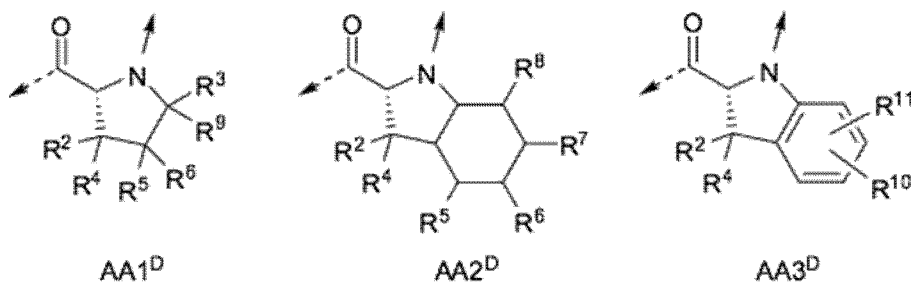
P¹² природную или неприродную алифатическую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи; или

природную или неприродную гидроксилсодержащую L- α -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 атомов углерода и/или гетероатомов в единственной боковой цепи;

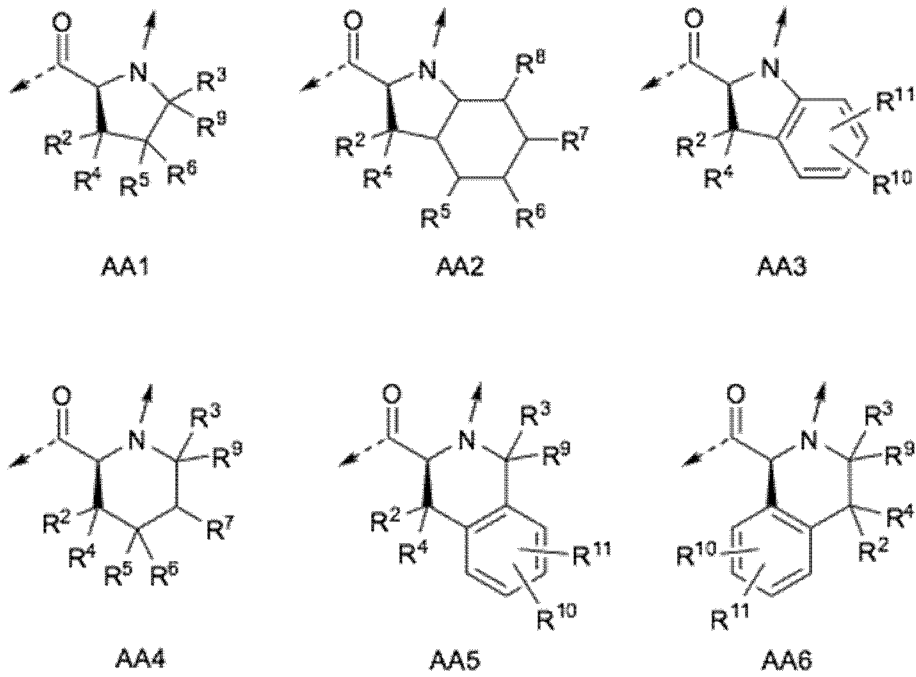
или его таутомер или ротамер, или его соль, или гидрат, или сольват;

2. Соединение по п. 1, в котором

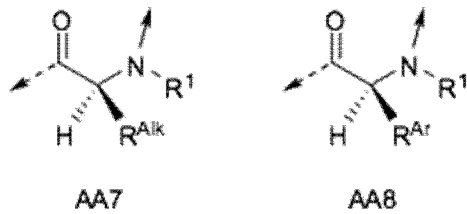
T¹ представляет собой D- α аминокислотный остаток одной из формул



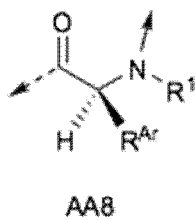
T² представляет собой L-α-аминокислотный остаток одной из формул



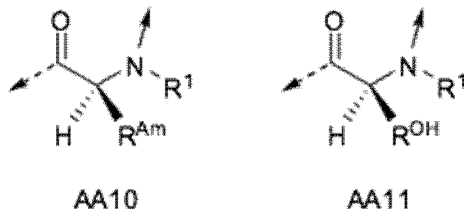
R¹, R³ и R¹⁰ представляют собой независимо друг от друга L-α-аминокислотный остаток одной из формул



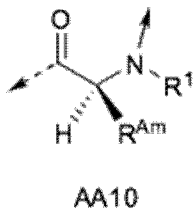
R² и R⁸ представляют собой независимо друг от друга L-α-аминокислотный остаток формулы



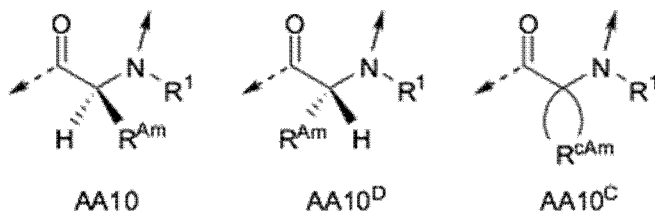
P^4 и P^9 представляют собой независимо друг от друга α -L-аминокислотный остаток одной из формул



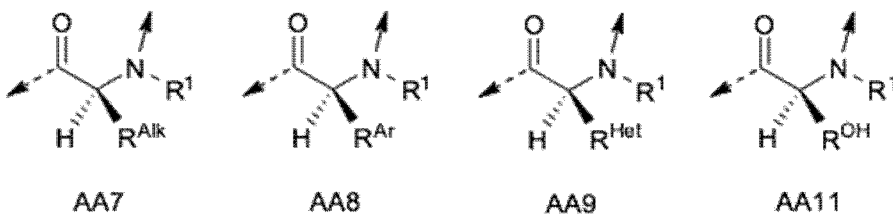
P^5 и P^7 представляют собой независимо друг от друга L- α -аминокислотный остаток формулы



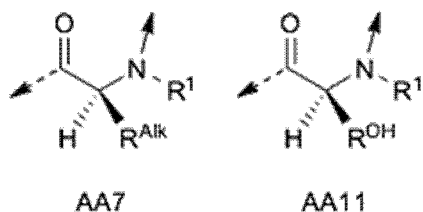
P^6 представляет собой L- или D- α -аминокислотный остаток одной из формул



P^{11} представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул



R^{12} представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул



R^{Alk} представляет собой, при условии содержания менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,

C_{1-12} -алкил; C_{2-12} -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; или C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкил;

R^{Ar} представляет собой, при условии содержания менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$; $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$; или
 $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$;

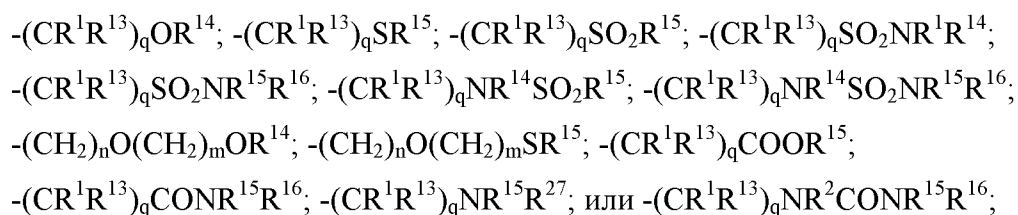
R^{Am} представляет собой, при условии содержания менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,

гетероциклоалкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} алкил;

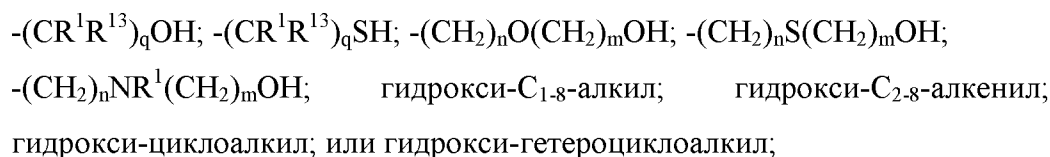
$-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_qC(=NOR^{17})NR^{15}R^{16}$;
 $-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$;
 $-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$; $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$;
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$;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

R^{cAm} представляет собой $-(CH_2)_nNR^{15}(CH_2)_m-$;

R^{Het} представляет собой, при условии содержания менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,



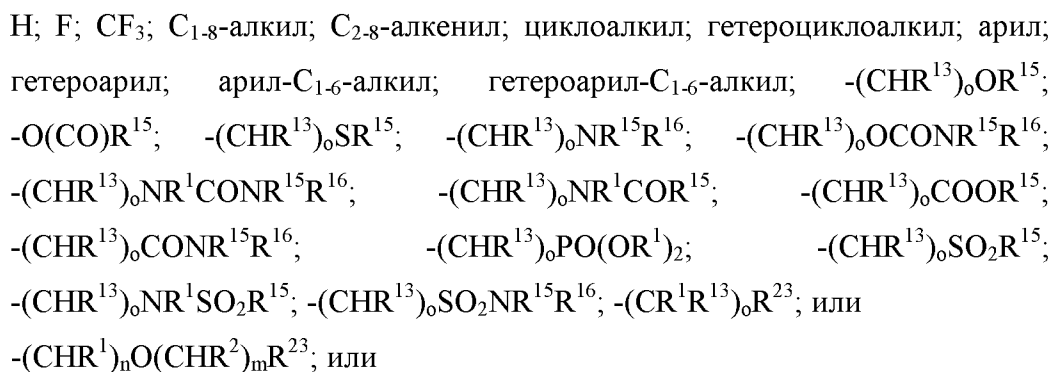
R^{OH} представляет собой, при условии содержания менее 26 атомов углерода и/или гетероатомов,



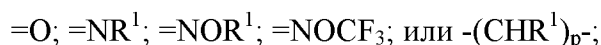
R^1 , R^2 и R^3 представляют собой независимо друг от друга



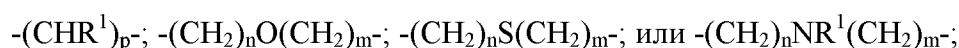
R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и R^8 представляют собой независимо друг от друга



R^4 и R^2 ; или R^5 и R^6 , взятые вместе, могут образовывать:



R^4 и R^5 ; R^6 и R^7 ; R^7 и R^8 ; или R^6 и R^9 , взятые вместе, могут образовывать:



R^9 представляет собой H; F; CF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -

алкил; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{OR}^{15}$; $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{SR}^{15}$; $-(\text{CHR}^{10})_r\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;
 $-(\text{CHR}^{13})_r\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{NR}^1\text{COR}^{15}$;
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{PO}(\text{OR}^1)_2$;
 $-(\text{CHR}^{13})_r\text{SO}_2\text{R}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_r\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{23}$;
или $-(\text{CHR}^1)_r\text{O}(\text{CHR}^1)_o\text{R}^{23}$;

R^{10} , R^{11} и R^{12} представляют собой независимо друг от друга

H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; OCF_3 ; OCHF_2 ; CN; NO_2 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; арил;
гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OR}^{15}$;
 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SR}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OCONR}^{15}\text{R}^{16}$;
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$;
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$;
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$; $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; или $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{23}$;

R^{13} представляет собой H; F; CF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил;
гетероциклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил;
арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$;
 $-\text{OCOR}^1$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{COOR}^{15}$; $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$; или
 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{14} представляет собой H; CF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; циклоалкил;
гетероциклоалкил; циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил;
арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил; циклоалкил-
арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-
гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-
циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;
 $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$;
 $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$; или $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$;

R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} представляют собой независимо друг от друга

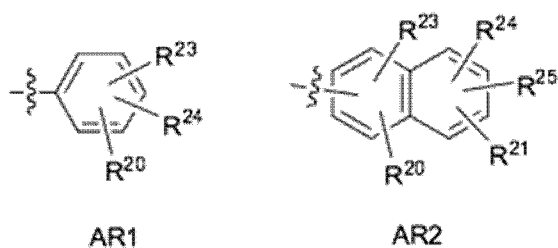
H; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; C_{1-6} -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил;
циклоалкил- C_{1-6} -алкил; гетероциклоалкил- C_{1-6} -алкил; арил; гетероарил;

арил-С₁₋₆-алкил; гетероарил-С₁₋₆-алкил; циклоалкил-арил;
 гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-
 гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-
 циклоалкил; или гетероарил-гетероциклоалкил;

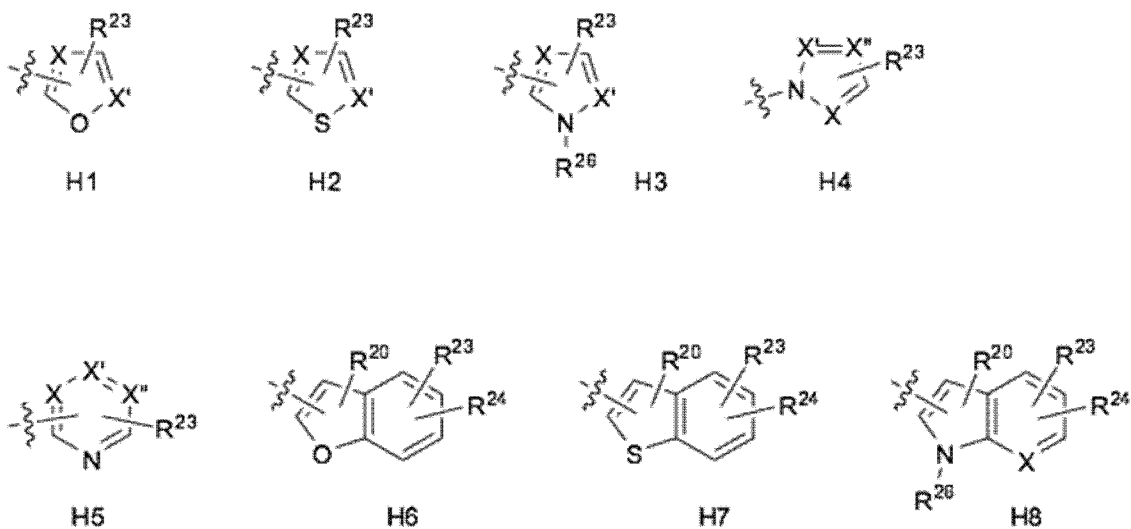
или структурные элементы $-NR^{15}R^{16}$ и $-NR^{17}R^{18}$ могут образовывать независимо друг от друга:

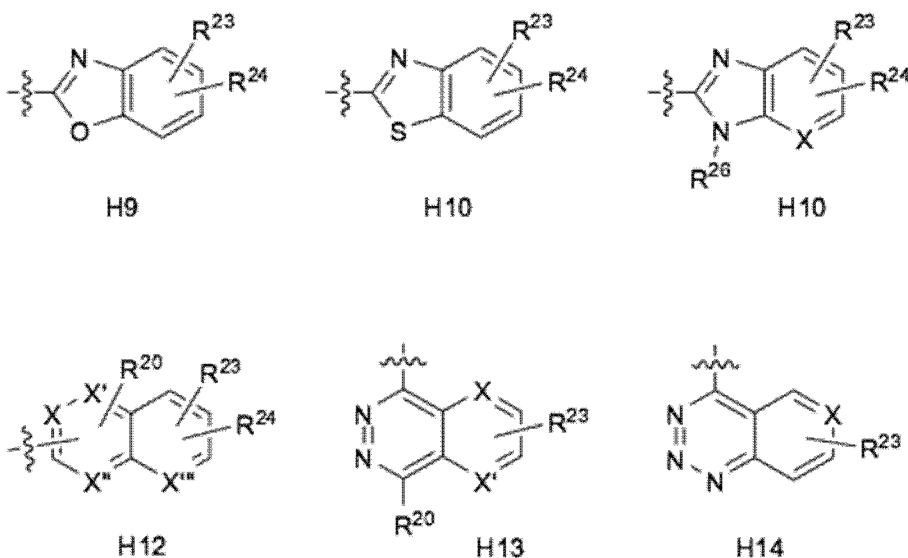
гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил; или гетероарил-
 гетероциклоалкил;

R^{19} представляет собой арильную группу одной из формул



или группу одной из формул



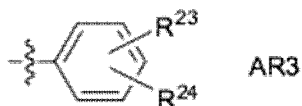


X, X', X'' и X''' представляют собой независимо друг от друга $-CR^{20}$; или N;

R^{20} и R^{21} представляют собой независимо друг от друга

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; арил; гетероарил; арил- C_{1-6} -алкил; гетероарил- C_{1-6} -алкил;
 $-(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-O(CH_2)_oR^{22}$; $-(CH_2)_oSR^{15}$;
 $-(CH_2)_oNR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oNR^1CONR^{15}R^{16}$;
 $-(CH_2)_oNR^1COR^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$; $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{16}$; $-(CH_2)_oPO(OR^1)_2$;
 $-(CH_2)_oSO_2R^{14}$; или $-(CH_2)_oCOR^{15}$;

R^{22} представляет собой арильную группу формулы



R^{23} , R^{24} и R^{25} представляют собой независимо друг от друга

H; F; Cl; Br; I; OH; NH_2 ; NO_2 ; CN; CF_3 ; $OCHF_2$; OCF_3 ; C_{1-8} -алкил; C_{2-8} -алкенил; $-(CH_2)_oOR^{15}$; $-O(CO)R^{15}$; $-(CH_2)_oNR^1R^{15}$; $-(CH_2)_oCOOR^{15}$;
 $-(CH_2)_oCONR^1R^{15}$;

R^{26} представляет собой H; Ac; C_{1-8} -алкил; или арил- C_{1-6} -алкил;

n и m представляют собой независимо целое число от 0 до 5, при условии, что $n+m \leq 6$;

o равно от 0 до 4; p равно от 2 до 6; q равно от 1 до 6; и r равно от 1 до 3;

или его фармацевтически приемлемая соль;

3. Соединение по любому из п. 1 или 2, в котором

T^1 представляет собой D- α -аминокислотный остаток AA1^D; и

T^2 представляет собой L- α -аминокислотный остаток AA1;

или его фармацевтически приемлемая соль;

4. Соединение по любому одному из пп. 1 – 3, в котором

R^{11} представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул

AA7; AA9; или AA11;

или его фармацевтически приемлемая соль;

5. Соединение по любому одному из пп. 1 – 4, в котором

R^4 представляет собой L- α -аминокислотный остаток AA10;

R^6 представляет собой L- α -аминокислотный остаток одной из формул

AA10^D; или AA10^C; и

P¹⁰ представляет собой L-α-аминокислотный остаток AA7;

или его фармацевтически приемлемая соль;

P⁶ представляет собой Dab; Dap; ^DDab; ^DDap; или Pip;

6. Соединение по любому одному из пп. 1 – 5, в котором

T¹ представляет собой ^DPro; ^DPro((3*R*)OH); ^DPro((3*S*)OH); ^DPro((4*R*)OH);
^DPro((4*S*)OH); ^DPic; или ^DTic;

T² представляет собой Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH);
Pro((3*R*)OH); Pro((3*S*)OH); Pro((4*S*)OBn); Pic; Oic; Tic; или Tic(7OH);

P¹, P³ и P¹⁰ представляют собой независимо друг от друга

Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *i*BuGly; OctGly; Phe;
Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P² и P⁸ представляют собой независимо друг от друга

His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P⁴ и P⁹ представляют собой независимо друг от друга

Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁵ и P⁷ представляют собой независимо друг от друга

Dab; Dab(2PyrMe); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁶ представляет собой Dab; Dap; ^DDab; ^DDap; или Pip;

P¹¹ представляет собой Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *t*BuGly; OctGly; Alb; Ser; Hse; Asn; Thr; или Tyr; и

P¹² представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; или *allo*Thr;

или его фармацевтически приемлемая соль;

7. Соединение по любому одному из пп. 1-6, в котором

T¹ представляет собой ^DPro; ^DPro((3*R*)OH); ^DPro((3*S*)OH); ^DPro((4*R*)OH); ^DPro((4*S*)OH); ^DPic; или ^DTic;

T² представляет собой Pro; Pro((4*R*)NH₂); Pro((4*S*)NH₂); Pro((4*R*)OH); Pro((4*S*)OH); Pro((3*R*)OH); Pro((3*S*)OH); Pro((4*S*)OBn); Pic; Oic; Tic; или Tic(7OH);

P¹, P³ и P¹⁰ представляют собой независимо друг от друга

Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *t*BuGly; OctGly; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P² и P⁸ представляют собой независимо друг от друга

His; Phe; Trp; Tyr; Tyr(Me); или Tza;

P⁴ и P⁹ представляют собой независимо друг от друга

Ser; Hse; Thr; Dab; Dab(*i*Pr); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁵ и P⁷ представляют собой независимо друг от друга

Dab; Dab(2PyrMe); Dap; Lys; Orn; или Orn(*i*Pr);

P⁶ представляет собой Dab; Dap; ^DDab; ^DDap или Pip;

P¹¹ представляет собой Ala; Abu; Ala(CF₃); Leu; Nle; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; *t*BuGly; OctGly; Alb; Ser; Hse; Asn; или Thr; и

P¹² представляет собой Ala; Leu; Ile; Val; Nva; Ser; Hse; Thr; или *allo*Thr;

или его фармацевтически приемлемая соль;

8. Соединение по любому одному из пп. 1-7, в котором

T¹ представляет собой DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ представляет собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой Dab; D^DDab; или Pip;

P⁷ представляет собой Dab;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; или Trp;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; Asn; или Tyr; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или его фармацевтически приемлемая соль;

9. Соединение по любому одному из пп. 1-8, в котором

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ представляет собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой Dab; ^DDab; или Pip;

P⁷ представляет собой Dab;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; Chg; или Trp;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; или Asn; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или его фармацевтически приемлемая соль;

10. Соединение по любому одному из пп. 1-9, в котором

T¹ представляет собой ^DPro;

T² представляет собой Pro; или Pro((3*S*)OH);

P¹ представляет собой Leu; Ile; Val; Nva; или Trp;

P² представляет собой His; Trp; или Tyr;

P³ представляет собой Leu; Cha; *t*BuGly; Trp; Tyr; или Tyr(Me);

P⁴ и P⁷ представляют собой Dab;

P⁵ представляет собой Orn; или Lys;

P⁶ представляет собой ^DDab; или Pip;

P⁸ представляет собой Trp;

P⁹ представляет собой Hse; или Dab;

P¹⁰ представляет собой *t*BuGly; Ile; Val; Nva; Cha; или Chg;

P¹¹ представляет собой Ala; Val; Alb; Ser; Asn; или Tyr; и

P¹² представляет собой Val; Ser; или *allo*Thr;

или его фармацевтически приемлемая соль;

11. Соединение по любому одному из пп. 1-10, которое выбирается из

цикло(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Nva-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Val-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Alb-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Val-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Nva-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Alb-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-Trp-Leu-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Val-Ala-Val-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Pip-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro((3*S*)OH)-) ;
 цикло(-Trp-Trp-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro((3*S*)OH)-) ;
 цикло(-Trp-His-Tyr(Me)-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Hse-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-*allo*Thr-^DPro-Pro-);
 или их фармацевтически приемлемой соли;

12. Соединение по любому одному из пп. 1-10, которое выбирается из

цикло(-Trp-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Trp-His-Cha-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp -Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Ile-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Ile-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-Dab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Trp-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
 цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);

цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-Trp-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Trp-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-His-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Asn-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Ile-Trp-*t*BuGly-Dab-Lys-^DDab-Dab-Trp-Dab-Cha-Ala-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-*t*BuGly-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-Chg-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
цикло(-Leu-Trp-Cha-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Ser-Ser-^DPro-Pro-);
или их фармацевтически приемлемой соли;

13. Соединение по любому одному из пп. 1 - 3, 5 - 6, 8 или 10, которое представляет собой

цикло(-Leu-Tyr-Tyr-Dab-Orn-^DDab-Dab-Trp-Dab-*t*BuGly-Tyr-Ser-^DPro-Pro-);

или его фармацевтически приемлемая соль;

14. Диастереомер или эписомер соединения формулы (I) по п. 1, на основе одного или более хиральных центров, явно не указанных в формуле (I), или энантиомер соединения формулы (I).

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или смесь соединений по любому одному из пп. 1-14, и по меньшей мере один фармацевтически инертный носитель.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15 в форме, пригодной для перорального, местного, трансдермального, инъекционного, трансбуккального, трансмукозального, ректального, легочного или ингаляционного введения,

особенно в виде таблеток, драже, капсул, растворов, жидкостей, гелей, пластырей, кремов, мазей, сиропа, взвесей, суспензий, спрея, небулайзера или суппозитория.

17. Соединение формулы (I) по любому одному из пп. 1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

18. Применение соединения по любому одному из пп. 1-14 в качестве фармацевтически активного вещества, имеющего антибиотическую активность.

19. Применение соединения по любому одному из пп. 1-14, или композиции по п. 15 или п. 16, для лечения или профилактики инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; особенно инфекций, связанных с заболеваниями органов дыхания или кожи или заболеваниями мягких тканей или желудочно-кишечными заболеваниями или глазными заболеваниями или заболеваниями ушей или заболеваниями ЦНС или заболеваниями костей или сердечнососудистыми заболеваниями или мочеполовыми заболеваниями, или внутрибольничных инфекций, или катетер-связанных и не связанных с катетером инфекций, или инфекций мочевых путей, или инфекций кровотока; или в качестве дезинфицирующих средств или консервантов для пищевых продуктов, косметических средств, лекарственных средств и других материалов, содержащих питательные вещества.

20. Способ получения соединения по любому одному из пп. 1-14, который включает

(a) связывание соответствующего функционализированного твердого носителя с соответствующим N-защищенным производным той аминокислоты, которая в целевом конечном продукте находится в положении T¹ или T² или R¹ - R¹², как определено выше; причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном аминокислотном производном, аналогично соответствующим образом защищена;

- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);
 - (c) связывание полученного таким образом продукта с соответствующим образом N-защищенным производным той аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении следующего элемента (Т или Р), следуя против часовой стрелки или по часовой стрелке последовательности в соответствии с общей формулой (I), в ориентации от -COOH к -NH₂; причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N- защищенном аминокислотном производном, аналогично соответствующим образом защищена;
 - (d) удаление N-защитной группы из полученного таким образом продукта;
 - (e) повторение этапов (c) и (d) до тех пор пока все аминокислотные остатки не будут введены;
 - (f) если желательно, селективное удаление одной или нескольких защитных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение реакционноспособной группы (групп), освобожденной таким образом;
 - (g) отщепление полученного таким образом продукта от твердого носителя;
 - (h) циклизация отщепленного от твердого носителя продукта;
 - (i) удаление любых защитных групп, присутствующих на функциональных группах любых членов цепи аминокислотных остатков, и если желательно, любой защитной группы (групп), которые могут дополнительно присутствовать в молекуле;
 - (j) если желательно, проведение дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- и

(к) если желательно, превращение полученного таким образом продукта в его фармацевтически приемлемую соль, или превращение фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли, полученной таким образом, в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую, фармацевтически приемлемую соль.

21. Применение соединения по любому одному из пп. 1 - 14 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики инфекции или заболеваний, связанных с такими инфекциями; особенно инфекций, связанных с заболеваниями органов дыхания или кожи или заболеваниями мягких тканей или желудочно-кишечными заболеваниями или глазными заболеваниями или заболеваниями ушей или заболеваниями ЦНС или заболеваниями костей или сердечнососудистыми заболеваниями или мочеполовыми заболеваниями, или внутрибольничных инфекций, или катетер-связанных и не связанных с катетером инфекций, или инфекций мочевых путей, или инфекций кровотока; или в качестве дезинфицирующих средств, или консервантов для пищевых продуктов, косметических средств, лекарственных средств и других материалов, содержащих питательные вещества.

22. Способ лечения инфекции, особенно инфекций, таких как внутрибольничные инфекции, катетер-связанные и не связанные с катетером инфекции, инфекции мочевых путей, инфекции кровотока, или заболевания или расстройства, связанного с инфекцией, особенно заболевания или расстройства, такого как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), нозокомиальная пневмония (НАР), пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи (НСАР), кистозный фиброз, эмфизема, астма, пневмония, эпидемический понос, некротический энтероколит, воспаление слепой кишки, гастроэнтерит, панкреатит, кератит, эндофтальмит, отит, абсцесс мозга, менингит, энцефалит, остеохондроз, перикардит, эпидидимит, простатит, уретрит, хирургические раны, травматические раны, ожоги, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически приемлемого количества соединения по любому одному из п.п. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 15 или 16.