

**PÉPTIDOS CÍCLICOS DERIVADOS DE CD44V6 PARA EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON CÁNCERES Y ANGIOGÉNESIS**

Campo técnico de la invención

5

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con las formas de cáncer y angiogénesis.

10

Antecedentes de la invención

15

Se ha mostrado que los diferentes tipos de cáncer se involucran al menos en parte sobre activación de receptor-tirosina-cinasas como cMET y VEGFR. Los cánceres incluyen: cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de hígado y cáncer de páncreas.

20

Se ha discutido que CD44 tiene un papel en por ejemplo en la activación dependiente de HGF y VEGF de receptor-tirosina-cinasas tal cMET, RON y VEGFR (ver entre otras cosas Ponta et al., *Nature Reviews* (2003), 4, 33-45 y Tremmel et al., *Blood* (2009), 25, 5236-5244) que activan cinasas MAP descendentes como Erk. Además, la expresión de una forma alternativamente empalmada de CD44, es decir, CD44v6 se ha demostrado que ocurre en algunos de los

25

cánceres que son caracterizados por una sobreactivación del receptor-tirosina-cinasas. Los péptidos, que son capaces de bloquear la activación mediada por CD44v6 de receptor-tirosina-cinasas se han discutido como potencialmente
5 útiles en el tratamiento de estos cánceres.

Sin embargo, hay un interés continuo por agentes farmacéuticamente activos que permiten el tratamiento de estos cánceres.

Por ejemplo, el tratamiento del cáncer de páncreas
10 por lo general depende de la etapa del cáncer. Aunque en la actualidad sólo el cáncer localizado se considera conveniente para cirugía con intención curativa, sólo alrededor del 20% de los casos se diagnostican con enfermedad localizada. La cirugía puede realizarse también
15 para el alivio, si la malignidad está invadiendo o comprimiendo el duodeno o el colon. Otras opciones de tratamiento incluyen radiación y quimioterapia paliativa. En la actualidad la quimioterapia incluye el tratamiento con gemcitabina o combinación de terapias con gemcitabina
20 como gemcitabina/oxaliplatino o gemcitabina/cisplatino. A pesar de esfuerzos intensivos de investigación, ningún tratamiento está disponible actualmente que se consideraría para proporcionar una supervivencia libre de progresión a largo plazo. El cáncer de páncreas es por lo tanto hasta
25 la fecha una de las malignidades con el peor pronóstico de

todas las neoplasias. Particularmente si la metástasis se ha extendido en todo el cuerpo como el hígado, la cavidad peritoneal y los pulmones, no hay un tratamiento eficaz disponible, que permita efectivamente la regresión de la metástasis existente.

Problemas similares existen para otros tipos de cáncer, que ya han formado metástasis. Para muchos de estos cánceres, la quimioterapia paliativa puede ser la única opción terapéutica.

La angiogénesis denota la formación de nuevos vasos sanguíneos de los vasos ya existentes. Aunque la angiogénesis es en general un proceso normal de crecimiento y desarrollo, ésta juega un papel esencial en los tumores malignos ya que se requieren nuevos vasos sanguíneos para proporcionar al tumor en crecimiento nutrientes y oxígeno. Los tumores inducen la angiogénesis secretando varios factores de crecimiento, como bFGF y VEGF que inducen el crecimiento capilar en el tumor. Por lo tanto, los reactivos anti-angiogénesis han ganado una creciente importancia en el tratamiento contra el cáncer.

Así, hay una necesidad de nuevos compuestos y métodos que pueden utilizarse para tratar cánceres tales como los cánceres de páncreas y del hígado, antes de la metástasis y cuando la propagación metastásica ha ocurrido. Además, es deseable que estos compuestos actúan como agentes anti-

angiogénesis para prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos que podrían proveer al tumor con nutrientes.

Objetivos y breve descripción de la invención

5

Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, útiles como medicamento y en el tratamiento de enfermedades relacionadas con cáncer y angiogénesis, enfermedades del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células, y trastornos inflamatorios, en particular enfermedades relacionadas con cáncer y angiogénesis, en un ser humano antes y después de la propagación metastásica. Otro objetivo es proporcionar nuevos métodos para tratar el cáncer en un ser humano antes y después de la propagación metastásica y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la angiogénesis.

Estos y otros objetivos como será evidente de la descripción consiguiente, se logran por la materia de referencia de las reivindicaciones independientes. Algunas modalidades preferidas de la presente invención son mencionadas en las reivindicaciones dependientes.

La presente invención, en cierta medida, se basa en los datos experimentales que se describen a continuación

los cuales muestran que los péptidos cíclicos descritos en el presente documento son capaces de bloquear la activación de Erk y de cMET. Con base en esto, estos péptidos también inhiben/reducen la metástasis y conducen a una regresión de las metástasis. CD44v6 también se ha implicado para otros cánceres tales como linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico y cáncer de mama, probablemente debido a su papel en la activación dependiente de HGF de receptor-tirosina-quinasas tal como cMET, RON y VEGFR.

Los experimentos descritos en lo sucesivo muestran además que un compuesto que comprende un péptido cíclico que tiene como un requisito mínimo la secuencia del péptido R-W-H, un aminoácido X_1 , y otros X_{11} , siendo seleccionados del grupo que comprende de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, o y Y es capaz de bloquear la formación de metástasis en un modelo animal de cáncer humano.

Como ya se mencionó anteriormente, se ha encontrado que los péptidos descritos en el presente documento son eficientes para la inhibición de la metástasis si la secuencia de tri-péptido R-W-H se incorpora en un péptido cíclico. Sorprendentemente, los péptidos cíclicos muestran una alta efectividad farmacológica como se demuestra en los experimentos presentados en este documento. La alta

actividad farmacológica fue sorprendente ya que péptidos
cíclicos se caracterizan por una estructura comparablemente
rígida en el círculo en comparación con los péptidos no
cíclicos. Debido a esto, se habría esperado que los
5 péptidos cíclicos menos flexibles interactúen menos
eficientemente con los receptores. Sin embargo, lo
contrario fue encontrado para ser el caso como se muestra
en la siguiente sección experimental. Sin intención de
estar unido por una teoría particular, también se cree que
10 la estructura cíclica de los péptidos reivindicados reduce
la susceptibilidad de los péptidos para la degradación
proteolítica. De tal modo, la cantidad de péptido en la
sangre se incrementa para que el péptido más activo esté
disponible para la interacción con el receptor. Esto
15 conduce a un mayor efecto farmacológico en general.

Hay dos características más que fueron encontradas
para adicionalmente mejorar la utilidad farmacológica de
los péptidos cíclicos y por lo tanto actualmente son
modalidades particularmente preferidas de la presente
20 invención. Estas dos características mejoran la actividad
farmacológica de los péptidos cíclicos reivindicados
preferentemente solos o - aún más preferido - en
combinación.

En primer lugar, los péptidos cíclicos
25 preferiblemente comprenden al menos un enlace químico entre

un primer y un segundo aminoácido, en particular dos aminoácidos adyacentes, del péptido que no es un enlace químico entre la terminal-N del primer aminoácido y la terminal C del segundo aminoácido de los dos aminoácidos, en particular de los dos aminoácidos adyacentes.

Por lo tanto, es preferible que el círculo o anillo del péptido cíclico no comprende solamente enlaces químicos entre los grupos amino terminal-N y los grupo carboxilo terminal-C de los aminoácidos en el círculo pero por ejemplo, entre un grupo amino terminal-N y una cadena lateral de aminoácido, preferiblemente el grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, un grupo carboxilo terminal-C y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, o entre (al menos) dos cadenas laterales de aminoácidos. Preferiblemente una de dichas cadenas laterales de aminoácidos porta un grupo carboxilo mientras que la otra cadena lateral de aminoácidos porta un grupo amino. Por lo tanto, es preferible que el enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes implique la cadena lateral de aminoácidos de por lo menos uno de los dos aminoácidos adyacentes. Generalmente, los péptidos cíclicos solamente comprenden enlaces peptídicos clásicos, es decir, todos los aminoácidos que participan en el círculo del péptido cíclico están conectados a través del grupo carboxilo

terminal-C de un aminoácido y el grupo amino terminal-N de un aminoácido adyacente o próximo. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención es particularmente preferido que al menos un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes en el círculo no es un enlace peptídico clásico. Es particularmente preferible que el enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes implique la cadena lateral de aminoácidos de uno de estos aminoácidos adyacentes. Dicho enlace químico forma la estructura del péptido cíclico a través de al menos una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido en el círculo peptídico. Estos enlaces químicos se asumen que influyen positivamente en la actividad farmacológica de dos maneras: (i) este tipo de enlace no se encuentra en proteínas o péptidos en la naturaleza para que - otra vez - las proteasas estándar no estén activas en estos enlaces químicos y fracciones. Por lo tanto, se reduce la escisión proteolítica. (ii) Estos enlaces químicos que preferentemente implican al menos una cadena lateral de aminoácidos parecen mejorar la flexibilidad de la estructura rígida de los péptidos cíclicos en comparación con los péptidos cíclicos que tienen sólo enlaces peptídicos clásicos dentro de la estructura de anillo. Esto aumenta el número de conformaciones accesibles para la interacción del ligando y en consecuencia provocar una mejor unión del péptido cíclico

al receptor en comparación con los péptidos cíclicos solamente con enlaces químicos entre la terminal-N y -C de aminoácidos en el círculo. Sin embargo, el aumento de la actividad farmacológica de los péptidos cíclicos que tienen
5 dicho enlace químico fue sorprendente ya que estos enlaces químicos que no son los enlaces peptídicos estándar distinguir además el péptido del péptido natural que se enlaza al receptor. Por lo tanto, preferiblemente los péptidos cíclicos incluyen al menos un enlace químico entre
10 dos aminoácidos adyacentes que implican la cadena lateral de aminoácidos de por lo menos uno de los dos aminoácidos adyacentes. En otras palabras, al menos un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes no se forma entre el grupo amino terminal-N de uno de los dos aminoácidos adyacentes y
15 el grupo carboxilo terminal-C del otro aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes. Preferiblemente, el péptido cíclico comprende un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes seleccionados del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal-N de un
20 aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal-C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de
25 aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido.

Alternativa o adicionalmente, es altamente preferible que los péptidos cíclicos incluyan al menos un aminoácido D. Se cree que la presencia de al menos un aminoácido D en los péptidos cíclicos reduce aún más la susceptibilidad del péptido a la escisión proteolítica ya que las proteasas no están diseñadas de manera evolutiva para actuar en péptidos o proteínas que contienen aminoácido-D. En particular esto es confirmado por los datos experimentales presentados a continuación. Sin embargo, también con respecto a esta característica, el efecto inhibidor farmacológico fue absolutamente sorprendente ya que la presencia de aminoácidos-D distinguen aún más el péptido del péptido natural que se enlaza al receptor. Por lo tanto, se incrementa la cantidad de péptido que está disponible para una interacción con el receptor. En particular, el pentapéptido cíclico K-R-W-H-E que tiene un aminoácido-D W (D3alga1) ha demostrado ser eficaz para inhibir la activación mediada por CD44v6 de la señalización Met. Por lo tanto, aminoácidos-D no disminuyen el efecto inhibitorio de los péptidos. De hecho, D3alga1 incluso muestra un mayor efecto inhibitorio en el ensayi de cicatrización, los resultados de los cuales se presentan en los Ejemplos y la Figura 5. Un "aminoácido-D" es un término bien entendido por el técnico. Generalmente, todos los aminoácidos derivados de proteínas naturales son de la configuración L.

Los aminoácidos D también se encuentran en la naturaleza, especialmente como componentes de ciertos antibióticos peptídicos, en las paredes de ciertos microorganismos y en cierta medida también en los mamíferos, incluyendo el homo sapiens. El convenio L y D para la configuración del aminoácido no se refiere a la actividad óptica del mismo aminoácido sino a la actividad óptica del isómero del gliceraldehído del cual ese aminoácido puede, en teoría, ser sintetizado (D-gliceraldehído es dextrorrotatorio; L-gliceraldehído es levorrotatorio).

En una modalidad particularmente preferida, el péptido cíclico se compone de un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes del péptido que no es un enlace químico entre la terminal-N del primer aminoácido y la terminal-C del segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes, preferiblemente el enlace químico entre los dos aminoácidos adyacentes que conllevan la cadena lateral de aminoácidos de por lo menos uno de dichos dos aminoácidos adyacentes, y por lo menos un aminoácido-D. Los datos experimentales presentados a continuación demuestran impresionante que la combinación de estas dos características en el péptido cíclico conduce a una incluso mayor actividad farmacológica que era claramente inesperada y sorprendente puesto que estos péptidos cíclicos difieren en muchos aspectos del péptido natural que se une al

receptor.

En una modalidad más preferida actualmente, el compuesto comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), un enlace químico entre el grupo amino
5 terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, y en donde W es un aminoácido-D (D3alga1, véase Figura 9).

En otra modalidad más preferida actualmente, el compuesto comprende un péptido que comprende la secuencia
10 de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35 y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, como alga-2 (Fig. 12).

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de
15 la invención, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID No.: 36 y comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, en donde el aminoácido H
20 es un aminoácido-D, como D6-alga-3 (véase Fig. 10).

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un
25 enlace químico entre el grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-

C del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D, como D2-epal-1 (véase Fig. 11).

Por lo tanto, la presente invención se relaciona a un compuesto que comprende:

- 5 • un péptido cíclico que comprende al menos
 - (a) un aminoácido X_1 que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, más
 - (b) una secuencia del aminoácido R-W-H y más
 - 10 (c) un aminoácido X_{11} que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, o un peptidomimético de los mismos, o
- un péptido cíclico que comprende por lo menos la secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-$
 - 15 $X_{13}-X_{14}$, en donde el aminoácido X_1 es seleccionado del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y, en donde los aminoácidos $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} son independientemente seleccionados del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G,
 - 20 H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y y en donde $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} están opcionalmente presente en la secuencia de aminoácidos, o un peptidomimético de los mismos.

Preferido, la presente invención se relaciona a un
 25 compuesto que comprende:

- un péptido cíclico que comprende al menos

(a) un aminoácido X_1 que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, más

5 (b) una secuencia del aminoácido R-W-H y más

(c) un aminoácido X_{11} que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, o un peptidomético de los mismos, o

un péptido cíclico que comprende por lo menos la
 10 secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde el aminoácido X_1 es seleccionado del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y, en donde los aminoácidos $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} son independientemente
 15 seleccionados del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W y Y y en donde $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} están opcionalmente presentes en la secuencia de aminoácidos, o un peptidomimético de los mismos. El compuesto que comprende un enlace químico entre
 20 dos aminoácidos adyacentes del péptido cíclico que no es un enlace químico entre la terminal-N de un primer aminoácido y la terminal-C de un segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes.

Preferiblemente, la presente invención se relaciona a
 25 un compuesto que comprende:

- un péptido cíclico que comprende al menos

(a) un aminoácido X_1 que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, más

5 (b) una secuencia del aminoácido R-W-H y más

(c) un aminoácido X_{11} que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, o un peptidomético de los mismos, o

un péptido cíclico que comprende al menos la
 10 secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde el aminoácido X_1 es seleccionado del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, y Y, en donde los aminoácidos $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} son independientemente
 15 seleccionados del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, y Y, y en donde $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} están opcionalmente presentes en la secuencia de aminoácidos, o un peptidomimético de los mismos, que comprende un enlace
 20 químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido y un miembro seleccionado del grupo que consiste de la terminal-C, la terminal-N y la cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido o un segundo aminoácido adyacente.

25 Opcionalmente, en el compuesto de la presente

invención, el aminoácido X_1 es un aminoácido que tiene un grupo NH_2 en la cadena lateral de aminoácidos, tal como K, R, N, o Q, X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cadenas laterales cargadas negativamente tal como E o D, o aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, X_3 , está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con un grupo NH_2 en la cadena lateral de aminoácidos, tal como K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, X_4 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cambios laterales no cargados o no polares y estructuras de anillo aromático tal como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, X_5 , está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cambios laterales no cargados o no polares y estructuras de anillo aromático tal como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, X_6 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado desde el grupo que consiste de G y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L or I, X_7 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo seleccionado de aminoácidos con un grupo NH_2 en la

cadena lateral de aminoácidos, tal como K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L or I, X_{11} está seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cadenas laterales negativamente cargadas tal como E o D, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L or I, X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de G y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L or I, X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cadenas laterales no polares o no cargadas y estructuras de anillos aromáticos tal como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, y X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con un grupo NH_2 en la cadena lateral de aminoácidos, tal como K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I.

En otra modalidad, en el compuesto de la invención, X_1 es seleccionado del grupo que consiste de K, R, N y Q, X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N y Q, X_4 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del

grupo que consiste de aminoácidos F, W e Y, X_5 está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos F, W e Y, X_6 está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 5 grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, X_7 está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N y Q, X_{11} está
 presente y opcionalmente E o D, X_{12} está opcionalmente
 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
 10 consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, X_{13} está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos F, W y Y y X_{14} está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos K, R, N y Q.

15 En otra modalidad preferida, en el compuesto de la
 invención el péptido cíclico comprende al menos la
 secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} -
 X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente
 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
 20 preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente
 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está opcionalmente
 25 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que

consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_6
 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
 5 del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en
 donde X_7 está presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11}
 está presente y E o D, en donde X_{12} está opcionalmente
 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
 10 consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, y en donde X_{14}
 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
 del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un
 15 peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la
 invención el péptido cíclico comprende al menos la
 secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} -
 X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente
 20 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
 preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente
 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 25 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y

opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la invención el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
 5 consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} es E o D,
 10 en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente
 15 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la invención el péptido cíclico comprenmde al menos la
 20 secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 25 aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente

y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y opcionalmente E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la invención el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

aminoácidos E y D, en donde X_3 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 5 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 es seleccionado del
 10 grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11}
 está presente y opcionalmente E o D, en donde X_{12} está
 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde
 X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
 15 del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, y en donde
 X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
 del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un
 peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la
 20 invención el péptido cíclico comprende al menos la
 secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-$
 $X_{13}-X_{14}$, en donde X_1 está presente y opcionalmente
 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
 preferiblemente K, en donde X_2 está presente y
 25 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

aminoácidos E y D, en donde X_3 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente presente y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y opcionalmente E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la invención el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está presente y

opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y es

5 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

10 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente presente y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} es opcionalmente E o D, en donde X_{12} está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en

15 donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los

20 mismos.

En otra modalidad preferida, en el compuesto de la invención el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente

25 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,

preferiblemente K, en donde X_2 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos E y D, en donde X_3 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 5 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y
 10 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente
 presente y seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y
 opcionalmente E o D, en donde X_{12} está presente y
 15 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, y Y, y en donde X_{14} está opcionalmente
 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
 20 consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético
 de los mismos.

En una modalidad preferida, en el compuesto de la
 invención el péptido cíclico comprende al menos la
 secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} -
 25 X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente

seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está presente y

5 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_5 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

10 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente presente y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y

15 opcionalmente E o D, en donde X_{12} está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, y en donde X_{14} está presente y es

20 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

En una modalidad más preferida, en el compuesto de la invención, X_1 es seleccionado del grupo que consiste de K,

25 R, N y Q, preferiblemente K, X_2 si está presente, se

selecciona del grupo que consiste de aminoácidos E y D, X₃ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N y Q, X₄ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W e Y, X₅ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W e Y, X₆ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, X₇ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N y Q, X₁₁ es D o E, X₁₂ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, X₁₃ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W y Y y X₁₄ si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N y Q.

En una modalidad aún más preferida de la invención, X₁ es K, X₂, si está presente, es E, X₃, si está presente, es Q, X₄, si está presente, es W, X₅, si está presente, es F, X₆, si está presente, es G, X₇, si está presente, es N, X₁₁ es E, X₁₂, si está presente, es G, X₁₃, si está presente, es Y, y X₁₄, si está presente, es R.

En una modalidad particularmente preferida de la invención, el compuesto comprende un péptido cíclico que comprende al menos la secuencia de aminoácidos X₁-X₆-X₇-R-W-H-X₁₁, en donde el aminoácido X₁ es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, o Q, preferiblemente

X₁ es el aminoácido K, en donde el aminoácido X₆ es
 opcionalmente presente y seleccionado del grupo que
 consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, preferiblemente X₆
 es el aminoácido G, en donde X₇ está opcionalmente presente
 5 y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R,
 N, y Q, preferiblemente X₇ es N, y en donde X₁₁ es el
 aminoácido D o E, preferiblemente X₁₁ es el aminoácido E, o
 un peptidomimético de los mismos, el compuesto que
 comprende un enlace químico entre dos aminoácidos
 10 adyacentes del péptido cíclico que no es un enlace químico
 entre la terminal-N de un primer aminoácido y la terminal-C
 de un segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes
 o el péptido cíclico que comprende un enlace químico
 seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico
 15 entre un grupo amino terminal-N de un aminoácido y una
 cadena lateral de aminoácido, un enlace químico entre un
 grupo carboxilo terminal-C de un aminoácido y una cadena
 lateral de aminoácido, y un enlace químico entre una
 cadenal lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del
 20 péptido cíclico y una cadena lateral de aminoácidos de un
 segundo aminoácido del péptido cíclico.

En otra modalidad muy preferida actualmente, el
 péptido cíclico comprende, opcionalmente consiste de, la
 secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-
 25 W-H-E (SEQ ID No.: 35), K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID No: 36), o un

peptidomimético de los mismos. Más preferentemente, el péptido de la invención no comprende la secuencia de aminoácidos N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 2), la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E y una modificación de DOTA, la
5 secuencia de aminoácidos K-G-N-R-W-H-E-G, la secuencia de aminoácidos K-E-Q-W-F-G-N-R-W-H-E-G-Y-R (SEQ ID No.: 6), o un 6mer o un peptidomimético de los mismos.

Opcionalmente, el péptido cíclico o peptidomimético de los mismos comprende una modificación. Opcionalmente,
10 la modificación comprende un aminoácido, derivado de aminoácido, una modificación lipofílica o una modificación hidrofóbica aromática, opcionalmente la modificación comprende ácido fenilacético o ácido 3-indol acético. Ejemplos de modificaciones lipofílicas son ácidos grasos, isoprenoides, esteroides, fosfolípidos, acilación grasa,
15 unión de un anclaje de glicosil fosfatidilinositol (GPI) o unión de palmitato, miristoilación, isoprenilación o prenilación, como con moléculas de farnesil o fracciones de geranilgeranil. En una modalidad preferida, la
20 modificación no es DOTA o un grupo miristoilo. La modificación se puede unir al círculo/anillo del péptido o a una cadena lateral de aminoácidos. Además, es posible modificar la cadena lateral de aminoácidos o cadenas laterales de aminoácidos que participan en el
25 círculo/anillo del péptido cíclico. En particular, una

cadena lateral de aminoácidos que participa en el círculo del péptido cíclico, es decir, es - después de la formación de anillo/círculo - una parte del círculo, puede ser modificada y/o truncada. "Modificado" debe entenderse de acuerdo con su significado general en el campo de la química de proteína y denota la modificación química por otra fracción química. Por una modificación un grupo químico adicional se une covalentemente a la respectiva parte del péptido. La posición de la modificación del péptido no se limita. Además, más de una modificación puede estar presente en el péptido o incluso una cadena lateral de aminoácidos.

"Truncado" significa que la cadena lateral de aminoácidos puede ser acortada con respecto a la cadena lateral natural del aminoácido.

En una modalidad particularmente preferida, el compuesto de la invención comprende un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes del péptido que no es un enlace químico entre la terminal-N del primer aminoácido y la terminal-C del segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes.

"Adyacente" en el sentido de la presente invención denota que los aminoácidos se encuentran cerca entre sí, en particular después de la formación del círculo del péptido cíclico. Por lo tanto, el término adyacente incluye que

los dos aminoácidos están cerca unos de otros cuando se cierra el círculo del péptido cíclico. Un primer aminoácido puede ser adyacente en el lado de la terminal-N o terminal-C de un segundo aminoácido. Sin embargo, es

5 preferible que el enlace químico entre al menos dos aminoácidos adyacentes no sea un enlace peptídico, pero p. ej., implica al menos la cadena lateral de aminoácidos de uno de dos aminoácidos adyacentes. En una modalidad preferida, el enlace químico que no es un enlace químico

10 entre la terminal-N del primer aminoácido y la terminal-C del segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes que forman el círculo del péptido cíclico. Por lo tanto, en una modalidad preferida dicho primer y segundo aminoácidos son los aminoácidos de la terminal-N y

15 terminal-C del péptido, respectivamente, antes de que se forme el círculo del péptido cíclico. Después de formar el círculo del péptido cíclico, dicho primer y segundo aminoácidos son adyacentes entre sí. Más preferiblemente, el enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes implique

20 la cadena lateral de aminoácidos de por lo menos uno de los dos aminoácidos adyacentes. Antes el péptido se haga cíclico, el primero de los dos aminoácidos adyacentes está en el lado terminal-N del motivo de la secuencia de aminoácido RWH central y el segundo aminoácido adyacente

25 está en el lado terminal-C de este motivo de la secuencia

central. Los números de aminoácidos que están presentes entre los dos aminoácidos adyacentes y el motivo de la secuencia central RWH es variable en el lado terminal-N o -C del motivo RWH y se explica a continuación. "Implica" en
5 relación con el enlace químico entre los dos aminoácidos adyacentes bajo participación de al menos una cadena lateral de aminoácidos indica que al menos un átomo de la cadena lateral de aminoácidos participa en un enlace covalente que se localiza entre los dos aminoácidos
10 adyacentes en el círculo formado del péptido cíclico. Del contexto también se vuelve claro que el término "enlace químico" no significa que necesariamente existe solamente un único enlace químico entre los dos aminoácidos adyacentes. En general, el término "enlace químico" debe
15 entenderse según su significado en la materia de la química y preferentemente es un enlace de átomo covalente. El enlace químico en el contexto de cómo se forma el círculo del péptido se refiere al enlace químico que une de hecho los dos aminoácidos: esto puede ser el enlace químico entre
20 el grupo amino terminal-N de un primer aminoácido y la cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del círculo, el enlace químico entre un grupo carboxilo terminal-C de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido, o el enlace químico
25 entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer

aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido. Por lo tanto, el enlace químico que se describe en la presente forma el círculo para que los dos aminoácidos que se denotan como

5 "aminoácidos adyacentes" sean adyacentes. Un péptido cíclico de la invención también comprende más de un enlace químico entre dos aminoácidos adyacentes del péptido cíclico que no es un enlace químico entre la terminal-N de un primer aminoácido y la terminal-C de un segundo

10 aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes.

En una modalidad preferida, el péptido cíclico comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal-N de un aminoácido y una cadena lateral de

15 aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal-C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del

20 péptido.

Como se ha discutido, se prefiere un enlace químico entre el grupo amino de la terminal-N (alfa) y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos (posición beta en el caso de un aminoácido D y posición gamma en el

25 caso del aminoácido E). También preferido es el enlace

químico entre un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos y el grupo carboxilo de la terminal-C. Se utilizan letras griegas para denotar los átomos de los aminoácidos y también las cadenas laterales de aminoácidos, que participan en el enlace químico entre los aminoácidos que forman el círculo, como los dos aminoácidos adyacentes, en donde se denota el primer átomo de la cadena lateral como alfa, la segunda beta, el tercero gamma, el cuarto delta, el quinto epsilon y así sucesivamente. El "círculo" o "anillo" del péptido es el anillo o círculo formado por la troncal del péptido, y si aplica, la cadena lateral de aminoácidos o cadenas laterales o uno o más grupos CH_2 que participan en el enlace químico que forma el anillo o círculo del péptido. Esto se ilustra en la Figura 9. Como paso de ciclización en general la última reacción química significa que conduce al enlace químico que finalmente cierra el círculo/anillo. "En el círculo" incluye todos los átomos que participan en la formación del círculo. Estos pueden ser la troncal y una o más cadenas laterales de aminoácidos o uno o más grupos CH_2 . El término generalmente no incluye las cadenas laterales de aminoácidos que no están vinculadas a otro aminoácido u otra cadena lateral de aminoácidos del péptido de una manera en que participan en el círculo, pero se unen a la troncal del péptido como de costumbre en péptidos y

proteínas de origen natural.

La alta actividad biológica de los péptidos cíclicos que tienen un enlace químico entre la terminal N o C y una cadena lateral de aminoácidos es probada por los compuestos que son probados en los Ejemplos, como se da en las Figuras 1, 2 y 9 a 14. Particularmente, un enlace químico que emplea el grupo amino de la terminal N y el grupo carboxilo de los aminoácidos E y D es preferida para la formación del círculo. Se prefieren los péptidos cíclicos que comprende al menos un enlace químico en el círculo que no se encuentra entre la terminal N o C, pero entre la terminal N o C de un primer aminoácido y la cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido o entre dos cadenas laterales de aminoácidos. Como ya se ha explicado anteriormente, la buena actividad farmacológica fue sorprendente ya que estos péptidos de la invención difieren significativamente en su estructura desde el péptido natural que se enlaza al receptor. Se supone que la razón de esto es que los péptidos son por un lado particularmente estables y menos susceptibles a la escisión proteolítica y por el otro lado no tienen una estructura de troncal de péptido comparablemente rígida, pero se supone que interactúan de forma más flexible y eficaz con el receptor de un péptido cíclico, en donde están conectados todos los aminoácidos mediante enlaces peptídicos estándar.

En una modalidad más preferida, el péptido cíclico comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste en un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, preferentemente de E o D, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, preferentemente de K, R, N o Q y un enlace químico entre un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido, preferentemente de K, R, N o Q y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, preferentemente de E o D. Por otra parte, el péptido cíclico del compuesto de la invención comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes del péptido cíclico y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido de los dos aminoácidos adyacentes del péptido. Alternativamente, el péptido cíclico comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un

enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido, preferiblemente que sea E o D, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un primer aminoácido y un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido, preferentemente que sea K, R, N o Q y un enlace químico entre un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido cíclico, preferiblemente que sea K, R, N o Q y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido cíclico, preferentemente que sea E o D.

En una modalidad particularmente preferida, el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) or K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), y comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una

cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido.

En una modalidad particularmente preferida, el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) or K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), y comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido, en donde el péptido comprende al menos un aminoácido-D.

En una modalidad aún más preferida, el compuesto de

la invención comprende un péptido cíclico, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido, opcionalmente de E. Preferiblemente, la cadena lateral de aminoácidos es la cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E, D, K, R, N y Q.

En una modalidad incluso más preferida, el compuesto comprende un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35 y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, como alga-2 (Fig. 12).

En una modalidad incluso más preferida, el compuesto comprende un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 36 y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y

una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E.

En una modalidad incluso más preferida, el compuesto
5 comprende un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente el grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, de un primer aminoácido, preferiblemente del
10 aminoácido K y el grupo carboxilo terminal C de un segundo aminoácido, preferiblemente de E.

En otra modalidad preferida, el enlace químico comprende el grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido E o D y/o el enlace químico
15 comprende el grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de cada uno de los aminoácidos, K, R, N o Q. Opcionalmente, la cadena lateral de aminoácidos se modifica o se trunca.

En particularmente preferidos también son los
20 compuestos, en donde el péptido cíclico en el círculo comprende al menos un grupo CH₂, preferiblemente dos grupos CH₂ o más.

En una modalidad particularmente preferida, el compuesto comprende al menos un aminoácido D,
25 alternativamente al menos un aminoácido del péptido cíclico

es un aminoácido-D, opcionalmente, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 aminoácidos del péptido cíclico son aminoácidos-D. En una modalidad preferida, en el compuesto al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos K-R-W-H, K-R-W-H-E o R-W-H es un aminoácido-D, preferiblemente H, R y/o W es un aminoácido-D, más preferiblemente W o R o H.

En una modalidad más preferida de la invención, el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) or K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), que comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido, en

donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferiblemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

En la actualidad aún más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) que comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, de preferencia un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, más preferiblemente entre el grupo amino terminal N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferentemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D, más preferiblemente W es un aminoácido-D.

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, y en donde W es un aminoácido-D, tal como D3alga1 (véase Figura 9).

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID No.: 35 y

comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un
5 segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D.

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID No.: 36 y
10 comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en
15 donde el aminoácido H es un aminoácido-D, como S6-alga-3 (véase Fig. 10).

En la actualidad lo más preferido es un compuesto de la invención, en donde el péptido comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y comprende un
20 enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente el grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido, preferiblemente del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-C de un segundo aminoácido, preferiblemente del aminoácido E, en donde el
25 aminoácido R es un aminoácido-D, como D2-epal-1 (véase Fig.

11).

El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido es seleccionado del grupo que consiste de un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID no.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, y en donde el aminoácido W es un aminoácido-D, como D3-alga-1, un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35, que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E como alga-2, un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No.: 36), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, en donde el aminoácido H es un aminoácido-D, como D6-alga-3, y un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-W (SEQ ID No.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-C del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D, como D2-epal-1.

También se proporciona una composición farmacéutica

que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, el compuesto o la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa, oral, nasal o subcutánea.

5 También se proporciona el compuesto de la invención o la composición farmacéutica de la invención para su uso como un medicamento. También se proporciona el uso de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de la invención en la fabricación de un medicamento para el
10 tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas en el presente documento a continuación.

 En una modalidad preferida, el compuesto, o la composición farmacéutica de la invención es para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que
15 consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos inflamatorios en un ser humano. Preferiblemente, el cáncer es un cáncer que se propaga por
20 metástasis. Un "cáncer que se propaga por metástasis" es un cáncer que se puede formar o a menudo forma metástasis. Un cáncer que se propaga por metástasis que ya se ha propagado de la parte del cuerpo donde empieza, es decir, el sitio primario a otras partes del cuerpo, es también
25 denominado cáncer metastásico. Cuando las células

cancerosas lejos de un tumor, pueden viajar a otras áreas del cuerpo por el torrente sanguíneo o el sistema linfático. Dichas células cancerosas entonces pueden formar nuevos tumores en otras áreas del cuerpo.

5 En otra modalidad preferida, la enfermedad es seleccionada del grupo que consiste de cáncer de mama dependiente de receptor de estrógeno, cáncer de mama independiente del receptor de estrógeno, cáncer de próstata dependiente del receptor de hormona, cáncer de próstata
10 independiente del receptor de hormonal, cáncer cerebral, cáncer renal, cáncer de colon, poliposis adenomatosa familiar (PAF), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer
15 uterino, cáncer de ovario, astrocitomas, gliomas, cáncer de piel , carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, enfermedad de Bowen, linfoma de célula T cutáneo, melanoma, carcinoma de células basales, queratosis actínica; ictiosis; acné, acné vulgar, sarcomas, sarcoma de Kaposi,
20 osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma del pulmón de células pequeñas, carcinoma del pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfomas y/u otros cánceres de células de la sangre, síndrome de resistencia a la tiroides, diabetes, talasemia, cirrosis, infección
25 protozoaria, artritis reumatoide, espondilitis reumatoidea,

todas las formas de reumatismo, osteoartritis, artritis gotosa, esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes no insulodependiente, asma, rinitis, uveitis, lupus eritematoideo, colitis ulcerosa , Morbus Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica, psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad del hueso, trastornos fibroproliferativos, aterosclerosis, anemia aplásica, síndrome de DiGeorge, enfermedad de Graves, epilepsia, estado epiléptico, enfermedad de alzheimer, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, mania, infarto cerebral, síntomas psicóticos incongruentes con el estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos afectivos, meningitis, distrofia muscular, esclerosis múltiple, agitación, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, lesión por reperfusión, retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedades alérgicas, p. ej., asma, debido al aumento en los granulocitos eosinófilos, rechazo de transplante del corazón, y obesidad en un ser humano.

Preferiblemente, dicho cáncer muestra la expresión de CD44v6.

En otra modalidad preferida, dicho cáncer es clasificable como Etapa III o Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del sistema de etapas de cáncer de *American Joint Committee on Cancer*.

Más preferiblemente, dicho cáncer es clasificable como Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del sistema de etapas de cáncer de *American Joint Committee on Cancer*.

5 En otra modalidad preferida, dicho cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis, seleccionado del grupo que consiste de formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cervical, cáncer de pulmón, cáncer de piel como
10 el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, y cáncer de mama. En otra modalidad más preferida de la invención, dicho cáncer es un cáncer que se propaga
15 por metástasis seleccionado del grupo que consiste de formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de
20 cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama, en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis del sistema de etapas de cáncer del *American Joint Committee on Cancer*, y en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis muestra expresión de CD44v6.

25 Los cánceres preferidos pueden ser en formas que se

propagan por metástasis de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama, en cuanto a estos cánceres se ha mostrado una expresión de CD44v6. En una modalidad preferida, el compuesto y la composición farmacéutica de la invención son para uso en el tratamiento de cánceres cuando las metástasis ya se han formado, tal como formas de propagarse por metástasis de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama en un ser humano.

Una persona experta en la materia entenderá que cualquier compuesto que proporciona los mismos aminoácidos o al menos la misma configuración general del péptido cíclico como péptidos cíclicos descritos en el presente documento también será eficiente en no sólo evitar la formación de la metástasis, sino también quitar la metástasis ya formada de cánceres como el linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama, así como las enfermedades relacionadas con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos

inflamatorios.

La invención por lo tanto en algunas modalidades contempla el uso de peptidomiméticos de cualquiera de los péptidos cíclicos descritos en el presente documento.

5 Estos peptidomiméticos preferentemente tendrá los mismos aminoácidos, pero una troncal alterada que proporciona para la misma configuración general del peptidomimético como lo hace por sí solo el péptido cíclico, pero que es p. ej. más resistentete a la escisión de la proteasa. Los

10 peptidomiméticos preferidos son por ejemplo peptoides isostéricos, que comprenden glicinas poly-N-sustituídas en los enlaces peptídicos de la troncal.

La presente invención también considera otras formas modificadas de los péptidos cíclicos y peptidomiméticos descritos en el presente documento. Dichos péptidos

15 cíclicos modificados o peptidomiméticos pueden comprender p. ej. modificaciones química o enzimáticamente unidas que hacen a los péptidos más estables, por ejemplo, contra la degradación de la proteasa, que permitan proporcionar los

20 péptidos o peptidomiméticos como sales farmacéuticamente aceptables, o que, por ejemplo, mejoran las propiedades biológicas de los péptidos cíclicos o peptidomiméticos como vida media. Las modificaciones ejemplares comprenden aminoácidos, derivados de aminoácidos y modificaciones

25 aromático-hidrofóbico, opcionalmente ácido fenil acético o

ácido 3-indol acético. En una modalidad preferida, la modificación no es DOTA o un grupo miristoilo. Modificaciones adicionales de los péptidos se conocen por la persona experta. Dichos péptidos cíclicos modificados o peptidomiméticos son generalmente referidos, en el contexto de la invención presente, como compuestos o compuestos peptídicos. Estos compuestos o compuestos de péptido cíclico pueden formularse para administración oral, por ejemplo, por inhalación, para administración nasal, o administración por inyección como la administración intravenosa o subcutánea.

En una modalidad la presente invención también se relaciona a compuestos y composiciones farmacéuticas para para uso en el tratamiento de cánceres cuando las metástasis ya se han formado tal como formas de propagarse por metástasis de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama en un ser humano en donde estas composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos/compuestos peptídicos como se describe a continuación. Estas composiciones farmacéuticas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables y los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral como por inhalación, administración nasal o administración por inyección.

La invención también se refiere a los métodos de tratamiento contra el cáncer, una enfermedad relacionada con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos inflamatorios en un ser humano. Además, la invención se relaciona con los métodos para tratar cánceres cuando la metástasis ya se ha formado como formas de propagación por metástasis de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama en un ser humano en necesidad del mismo administrando los péptidos cíclicos, peptidomiméticos de los mismo o formas modificadas de los mismos, es decir, los compuestos de acuerdo con la presente invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la presente invención a un ser humano en necesidad del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, es decir los péptidos cíclicos, peptidomiméticos de los mismos o formas modificadas de los mismos, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, y los métodos de acuerdo con la presente invención se consideran para tratar cánceres donde ya se ha formado metástasis y pueden haberse propagado por todo el cuerpo. Estos cánceres también son designados como cánceres que se

propagan por metástasis.

Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención incluye formas de propagación por metástasis de cánceres para los cuales se ha observado la expresión de CD44v6 en tejidos cancerosos o puede observarse en la correspondiente prueba por ejemplo con los anticuerpos CD44v6. Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención incluyen formas de propagación por metástasis de linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y cáncer de mama y otras formas de cáncer mencionadas anteriormente y en las reivindicaciones.

Dichas formas de propagación or metástasis de los diversos cánceres tal como linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama pueden ser identificadas según el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómica TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7ma edición, 2010, Springer). Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención serán normalmente clasificados como un cáncer de Etapa IV según el Sistema de grupo etapa/pronóstico

anatómico TNM, particularmente si M se define como 1. El Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer) describe el sistema de grupo de etapa/pronóstico anatómico TNM y bajo qué condiciones un
5 cáncer es considerado como de por ejemplo, Etapa I, II, III y IV para los diferentes cánceres mencionados en el presente documento y es así como se incluyeron por referencia hasta ahorita.

10 Por ejemplo, en una modalidad particularmente preferida la presente invención considera los compuestos de la presente invención, es decir, los péptidos cíclicos, preferiblemente que comprenden D2-epa11, D6-alga3, Alga-2, Alga1 y D3-alga1, peptidomiméticos de los mismos o formas
15 modificadas de los mismos, las composiciones farmacéuticas descritas en lo sucesivo y los métodos descritos a continuación para el tratamiento de cáncer de mama o cáncer colorrectal en un sujeto humano, para el cual el cáncer colorrectal o de mama es clasificable como Etapa IV de
20 acuerdo con el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer, ver páginas 145 a 166 para cáncer colorrectal y páginas 347 a 378 para cáncer de mama).

25 Debe entenderse que para todos los aspectos y

modalidades de la presente invención, es decir, los compuestos, péptidos cíclicos, composiciones farmacéuticas y métodos como se describen a continuación, siempre se prefiere utilizar los péptidos cíclicos como los descritos para el tratamiento de los cánceres que se propagan por metástasis en un ser humano y en particular para tratar los cánceres que se propagan por metástasis que son clasificables como Etapa IV de acuerdo con el Sistema de grupo de Etapa/pronóstico anatómico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer).

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), y que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, y en donde el aminoácido W es un aminoácido-D, como D3alga1 (véase Figura 9), y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente formulado para administración intravenosa, oral, nasal, o subcutánea, preferiblemente formulada para administración intravenosa. La invención también proporciona en una modalidad particularmente preferida, un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), que

comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, en donde W es un aminoácido-D, tal como D3algal (véase Figura 9) para uso como un medicamento.

5 Preferiblemente, este péptido cíclico particular es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial

10 invasor de las células, y trastornos inflamatorios en un ser humano, más preferentemente para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis y más cáncer preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis que ya ha formado metástasis.

15 En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35 y un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo

20 carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, tal como Alga-2 (véase Figura 12), y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente formulado para administración intravenosa, oral, nasal, o subcutánea, preferiblemente formulada para administración

25 intravenosa. La invención también proporciona en una

modalidad particularmente preferida, un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 35 y un enlace químico entre un grupo amino terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, como Alga-2 (véase Figura 12) para uso como un medicamento. Preferiblemente, este péptido cíclico particular es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células, y trastornos inflamatorios en un ser humano, más preferentemente para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis y más cáncer preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis que ya ha formado metástasis.

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 36 y un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E, y en donde el aminoácido H es un aminoácido-D, como D6alga3 (véase Figura 10), y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente formulado para

administración intravenosa, oral, nasal, o subcutánea, preferiblemente formulada para administración intravenosa. La invención también proporciona en una modalidad particularmente preferida, un péptido cíclico que comprende una secuencia de aminoácidos como se representa en la SEQ ID No.: 36 y un enlace químico entre el grupo amino terminal-N del aminoácido K y el grupo carboxilo del aminoácido E, en donde el aminoácido H es un aminoácido-D, tal como D6-alga3 (véase Figura 10) para uso como un medicamento. Preferiblemente, este péptido cíclico particular es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células, y trastornos inflamatorios en un ser humano, más preferentemente para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis y más cáncer preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis que ya ha formado metástasis.

En una modalidad particularmente preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 36 y un enlace químico entre el grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del

aminoácido K, y el grupo carboxilo terminal-C del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D, como D2-epal1 (véase Figura 11), y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente formulado para administración intravenosa, oral, nasal, o subcutánea, preferiblemente formulada para administración intravenosa. La invención también proporciona en una modalidad particularmente preferida, un péptido cíclico que comprende la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) y un enlace químico entre el grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido K y el grupo carboxilo terminal-C del aminoácido E, en donde el aminoácido R es un aminoácido-D, como D2-epal-1 (véase Fig. 11) para uso como un medicamento. Preferiblemente, este péptido cíclico particular es para el uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células, y trastornos inflamatorios en un ser humano, más preferentemente para uso en el tratamiento del cáncer, preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis y más cáncer preferiblemente cáncer que se propaga por metástasis que ya ha formado metástasis.

25 Leyendas de las figuras

Figura 1: La Figura 1 proporciona información estructural en los péptidos cíclicos de la presente invención. Muestra además la estructura del pentapéptido K-R-W-H-E y las posibles abreviaciones que dependen del tipo de enlaces químicos que se han utilizado en el método de producir el paso de ciclización. Por ejemplo, la primera sílaba da el grupo químico en el lado terminal-N del tripéptido R-W-H que participa en la ciclización: "al" (alfa) denota el grupo amino terminal-N y "ep" (épsilon) el grupo amino de la cadena lateral del aminoácido del aminoácido K. La letra griega es así la posición en la cadena lateral de aminoácidos donde se produce la reacción. Las letras griegas se utilizan comúnmente para numerar los átomos de carbono de las cadenas laterales de aminoácidos a partir del átomo de carbono alfa que es el átomo de carbono en la troncal del péptido. La segunda sílaba da el grupo químico que participa en la ciclización en el sitio de la terminal C del tripéptido R-W-H: "al" (alfa) denota el grupo carboxilo terminal C y "ga" (gamma) el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E. El número en las abreviaturas indica la longitud del péptido de acuerdo con la lista dada en la Figura 1.

Figura 2: Los péptidos cíclicos ejemplares de acuerdo con la presente invención y se centra en particular

en los péptidos modificados.

Figura 3: Un cíclico CD44v6 5mer (alga1, véase Fig. 1) y un cíclico CD44v6 5mer que contiene un aminoácido-D en la posición 3 (D3alga1, véase Fig. 1 y 9) bloquea la activación de c-Met y Erk. A: alga1; B: D3alga1. La primera fila muestra el estado de activación del Met, abajo del control de carga de la proteína Met total. La tercera fila muestra el estado de activación de la Erk, un objetivo descendente de la vía Met, que se presenta por debajo de la cantidad de proteína Erk total.

"ctrl péptido" = control péptido N-A-A-A-E

Figura 4: El CD44v6 cíclico 5mer que contiene aminoácido-D en las posiciones 1, 2 y 3, respectivamente (D1alga1, D2alga1, D3alga1), bloquea la activación de c-Met y Erk. La primera fila muestra el estado de activación del Met, abajo del control de carga de la proteína Met total. La tercera fila muestra el estado de activación de la Erk, un objetivo descendente de la vía Met, que se presenta por debajo de la cantidad de proteína Erk total. "ctrl péptido" = control péptido N-A-A-A-E

Figura 5: A: Ensayo de cicatrización. B: Evaluación cuantitativa del ensayo de cicatrización con el programa informático ImageJ. "ctrl pep" = control péptido N-A-A-A-E

Figura 6: La comparación lado a lado del CD44v6

14mer humano (V6 14MER), algal y D3algal para su efecto en la inhibición del crecimiento tumoral e inhibición en la metástasis tumoral. A: Inhibición del crecimiento tumoral. Gráfica de barras que representa el volumen del tumor promedio de cada grupo de tratamiento. La importancia se calculó mediante la prueba t de Student: ***p < 0,001. B: La inhibición de la propagación metastásica al hígado. Gráfica de barras que representa el número del tumor promedio de metástasis de cada grupo de tratamiento. La importancia se calculó mediante la prueba t de Student: ***p < 0,001. "ctrl pep" = control péptido N-A-A-A-E

Figura 7: La comparación lado a lado de CD44v6 14mer (V614MER) humano, algal y D3alga 1 para su efecto en la regresión de la metástasis ya establecida. A: Inhibición del crecimiento tumoral. Gráfica de barras que representa el volumen del tumor promedio de cada grupo de tratamiento. La importancia se calculó mediante la prueba t de Student: ***p < 0,001. B: Regresión de la metástasis establecida en el hígado. Gráfica de barras que representa el número del tumor promedio de metástasis de cada grupo de tratamiento. La importancia se calculó mediante la prueba t de Student: ***p < 0,001. "ctrl pep" = control péptido N-A-A-A-E.

Figura 8: Comparación de la acumulación de tumor del péptido lineal v6 14-mer y algal y D3algal después de marcarlo con ⁶⁸Ga usando formación de imágenes PET. Cada

imagen muestra una vista coronaria del xenoinjerto tumoral de células L3.6pl en comparación con los riñones (a la izquierda, los riñones aparecen como dos manchas negras, el xenoinjerto en la derecha para v6 14mer, a la izquierda para alga1 y D3alga1), en comparación con la vejiga (centro, la vejiga aparece como una mancha negra, el xenoinjerto en la derecha de la vejiga para v6 14mer, a la izquierda de la vejiga para alga1 y D3alga1), y en una vista aislada del xenoinjerto (derecha).

Figura 9: La estructura de D3 alga1 (véase Fig. 1, cíclico K-R-W-H-E, en donde la ciclización es por medio del grupo amino terminal N y el grupo carboxilo en la cadena lateral de aminoácidos de E, y en donde W es un aminoácido-D).

Figura 10: La estructura de D6-alga3 (cy[αKGNRWHEγ], en donde la ciclización es por medio del grupo amino terminal N de K y el grupo carboxilo en la cadena lateral de aminoácidos de E, y en donde H es un aminoácido-D).

Figura 11: La estructura de D2-epal1 (cy[εKRWHEα]γ], en donde la ciclización es por medio del grupo amino en la cadena lateral de aminoácidos de K y el grupo carboxilo terminal C de E, y en donde R es un aminoácido-D).

Figura 12: La estructura de alga2 (cy[αKNRWHEγ], en

donde la ciclización es por medio del grupo amino terminal N de K y el grupo carboxilo en la cadena lateral de aminoácidos de E).

Figura 13: Lista de aminoácido-D preferido que
 5 contiene péptidos cíclicos de la invención que comprende al menos un enlace no péptido entre dos aminoácidos adyacentes en el círculo. La información de la secuencia es para leerse de la siguiente manera: la parte en corchetes indica los dos aminoácidos adyacentes que están conectados por
 10 medio de un enlace químico que no es un enlace peptídico. Las letras griegas dan más información sobre el enlace químico entre los dos aminoácidos adyacentes. Por ejemplo, [ϵ K γ E] en la secuencia de D2-apga-1 denota que los péptidos cíclicos comprende un enlace entre el grupo amino en la
 15 posición- ϵ en la cadena lateral de aminoácidos de lisina (K) y el grupo carboxilo en la posición γ en la cadena lateral de aminoácidos de ácido glutámico (E) (véase Figura 1). "cy" denota que el péptido es un péptido cíclico. En los paréntesis, se da la secuencia de aminoácidos del
 20 péptido cíclico. Aquí, una letra minúscula indica que el aminoácido es un aminoácido-D, mientras que las mayúsculas indican un aminoácido-L. Por lo tanto, D2-apga-1 contiene la arginina de aminoácido D (R). En relación con el nombre indicado de los péptidos, D denota que existe al menos un
 25 aminoácido-D. La figura después de la letra "D" indica la

posición del aminoácido-D en la secuencia que empieza con la primera K en el lado terminal N del motivo R-W-H como el aminoácido en la posición 1. La primera sílaba de la segunda parte del nombre indica el grupo químico en el lado terminal N de la secuencia del motivo central R-W-H que participa en el enlace químico que no es un enlace peptídico: "al" (alfa) denota el grupo amino terminal-N y "ep" (épsilon) el grupo amino de la cadena lateral del aminoácido de K. La letra griega es así la posición en la cadena lateral de aminoácidos donde se produce la reacción de ciclización y que participa en el enlace químico que no es un enlace peptídico. La segunda sílaba da el grupo químico que participa en la ciclización en el sitio de la terminal C del tripéptido R-W-H: "al" (alfa) como segunda sílaba es el grupo carboxilo terminal C y "ga" (gamma) el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del aminoácido E. El número en las abreviaturas indica la longitud del péptido de acuerdo con la lista también dada en la Figura 1. Por lo tanto, "1" indica un "5" mer como la mínima longitud de péptido, "2" indica un 6mer, "3" indica un 7 mer y así sucesivamente.

Figura 14: Lista de péptidos cíclicos que no comprende un aminoácido-D. Los nombres y secuencias se indican como en la leyenda de Figura de la Figura 13.

Figura 15: Resultados del ensayo de cicatrización

de acuerdo con el Ejemplo 9, en donde se prueba la eficacia de bloqueo de los péptidos indicados.

Descripción detallada de la invención

5

Antes la invención se describe en detalle con respecto a algunos de sus modalidades preferidas, se proporcionan las siguientes definiciones generales.

La presente invención como se describe
10 ilustrativamente enseguida se puede practicar adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, los cuales no están específicamente descritos en el presente documento.

La presente invención se describirá con respecto a
15 modalidades particulares y con referencia a ciertas figuras, pero la invención no se limita a las mismas sin únicamente por las reivindicaciones.

En donde se usa el término "que comprende" en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros
20 elementos. A los efectos de la presente invención, el término "que consiste de" se considera ser una modalidad preferida del término "que comprende". Si en lo sucesivo se define un grupo como que comprende por lo menos un cierto número de modalidades, esto es también debe
25 entenderse como que divulga un grupo que consiste

preferiblemente solamente de estas modalidades.

A los efectos de la presente invención, el término "obtenido" se considera para ser una modalidad preferida del término "obtenible". Si en lo sucesivo, por ejemplo,
5 un anticuerpo se define como obtenible de una fuente específica, esto debe también entenderse para divulgar un anticuerpo, que se obtiene de esta fuente.

Cuando se utiliza un artículo definido o indefinido para referirse a un sustantivo singular, por ejemplo, "un",
10 "uno", "una", "el", "la", esto incluye el plural de ese sustantivo que se indique específicamente otra cosa. Los términos "alrededor de" o "aproximadamente" en el contexto de la presente invención denotan un intervalo de precisión que el experto en la materia comprenderá para todavía
15 asegurar el efecto técnico de la función en cuestión. El término normalmente indica una desviación a partir del valor numérico indicado de $\pm 20\%$, preferiblemente $\pm 15\%$, más preferiblemente $\pm 10\%$ y aún más preferiblemente $\pm 5\%$.

Además, los términos "primero", "segundo", "tercero"
20 o "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" o "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)", etc. y similares en la descripción y en las reivindicaciones, se utilizan para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los
25 términos tan utilizados son intercambiables bajo

circunstancias apropiadas y que las modalidades de la invención descrita en el presente documento son capaces de funcionar en otras secuencias que las descritas o ilustradas en el presente documento.

5 En el caso de los términos "primero", "segundo", "tercero" o "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" o "(i)", "(ii)", "(iii)", "(iv)", etc. se refieren a los pasos de un método o uso o ensayo en el que no hay coherencia de tiempo o intervalo de tiempo entre los pasos a menos que se indique lo contrario, es decir, los pasos pueden llevarse a cabo simultáneamente o puede haber intervalos de tiempo de segundos, minutos, horas, días, semanas, meses o incluso años entre estos pasos, a menos que se indique lo contrario en la aplicación como se estableció en el presente documento anteriormente o a continuación.

Los términos técnicos se utilizan por su sentido común. Si un significado específico se transporta a ciertos términos, definiciones de términos se darán en el siguiente en el contexto de los cuales se utilizan los términos.

20 Como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a péptidos cíclicos o compuestos peptídicos útiles en el tratamiento de cáncer que se propaga por metástasis en un ser humano. "Péptidos cíclicos" en el sentido de la invención son de acuerdo con el conocimiento general en el campo de las cadenas polipeptídicas químicas

de la proteína en donde el grupo amino terminal N y el grupo carboxilo de la terminal C, el grupo amino de la terminal N y una cadena lateral de aminoácidos, el grupo carboxilo terminal C y una cadena lateral de aminoácidos, o
5 dos cadenas de aminoácidos están vinculados con un enlace covalente que genera el anillo o círculo. Preferiblemente, los péptidos cíclicos de la invención son cadenas polipeptídicas en donde un enlace covalente es seleccionado de un enlace químico entre el grupo amino de la terminal N
10 y una cadena lateral de aminoácidos, entre el grupo carboxilo terminal C y una cadena lateral de aminoácidos, o entre dos cadenas laterales de aminoácidos.

La presente invención se basa en cierta medida en los resultados experimentales descritos a continuación que un
15 péptido cíclico, tal como de secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No. 34) con o sin aminoácido-D es capaz de inhibir la metástasis en un modelo animal de ratón. Por lo tanto, parece razonable asumir que se puede observar la misma eficacia en diferentes cánceres que se propagan por
20 metástasis en humanos, especialmente donde estos cánceres muestran la expresión de CD44v6. Por otra parte fue demostrado que la introducción de aminoácidos-D en el péptido cíclico incluso aumenta el efecto inhibidor del péptido en la migración celular y metástasis. Por lo
25 tanto, parece razonable suponer que un péptido cíclico como

se define en el presente y en las reivindicaciones puede ser utilizado para cánceres en general, preferentemente cánceres que se propagan por metástasis, enfermedades relacionadas con angiogénesis y otras enfermedades relacionadas. Los tumores observados en la sección experimental fueron más pequeños y menos vascularizados demostrando la efectividad de péptidos cíclicos descritos en el presente documento como reactivos antiangiogénesis. Adicionalmente, los péptidos cíclicos inhiben la migración celular en el ensayo de cicatrización (véase Ejemplo 5 (véase Fig. 5)).

El término "péptido" como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que comprende al menos los cinco aminoácidos mencionados anteriormente.

El término "compuesto que comprende un péptido cíclico" se refiere a los compuestos que comprenden un péptido cíclico opcionalmente, por ejemplo, en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Igualmente, el término se refiere a péptidos que han sido por ejemplo química o enzimáticamente modificados de manera que el péptido cíclico comprende modificaciones adicionales como se describen a continuación.

El término "compuesto que comprende un péptido" o "compuesto que comprende un péptido cíclico" y sus variaciones gramaticales como "compuesto de péptido

cíclico" o "compuesto peptídico" incluyen así sales, preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos descritos en el presente. Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos peptídicos de esta invención. Las sales y ésteres representantes incluyen los siguientes: acetato, ascorbato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, caamsilato, carbonato, citrato, dihidrocloruro, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato, quinato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluconato, glutamato, glicerofofos, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato, nitrato, n-metilglucamina, oleato, oxalato, palmoatos, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, percloratos, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilatos, estearato, succinatos, sulfato, sulfamato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y valerato. Otras sales incluyen sales Ca, Li, Mg, Na y K; sales de aminoácidos como lisina o arginina; guanidina, dietanolamina o colina; amonio, sales de amonio sustituido o sales de aluminio. Las sales son preparadas por métodos convencionales.

Es preferible que el componente peptídico de la invención es un péptido cíclico aislado. El término "aislado" significa alterado "por la mano del hombre" del estado natural. Si una sustancia o composición "aislada" se produce en la naturaleza, se ha cambiado o quitado de su ambiente original, o ambos. Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido naturalmente presente en un animal vivo no es "aislado", pero el mismo polinucleótido o polipéptido separado de los materiales coexistentes de su estado natural es "aislado", como el término se emplea en este documento.

También es preferido que el péptido cíclico de la invención sea en estado puro. Preferiblemente, el péptido es $\geq 80\%$ puro, preferiblemente $\geq 90\%$ puro, más preferiblemente $\geq 95\%$ puro, aún más preferiblemente $\geq 99\%$ puro y particularmente preferido es un estado farmacéuticamente puro que es mayor de 99.9% puro con respecto a la contaminación de macromoléculas, particularmente otros péptidos. Es preferible que el péptido esté libre de agentes infecciosos y pirógenos.

Preferiblemente, un péptido cíclico purificado está substancialmente libre de otros péptidos. Cuando se utiliza en este contexto, el término "puro" no excluye la presencia del mismo péptido en otras formas físicas, tales como dímeros.

Los péptidos de la invención pueden prepararse por síntesis química o por expresión recombinante en células anfitrionas. La preparación por síntesis química es preferida (véase Ejemplos 1 y 2). Como los productos de

5 proteína, compuestos o cualquiera de los otros péptidos de la presente invención son susceptible a la producción por la técnica de síntesis de péptidos en fase de solución o sólida. El enfoque de la síntesis de péptidos sintéticos generalmente implica el uso de sintetizadores automatizados

10 y resina adecuada como fase sólida, a la que se une el aminoácido terminal C del péptido deseado. La extensión del péptido en la dirección terminal N se logra entonces acoplando sucesivamente una forma convenientemente protegida del siguiente aminoácido deseado, usando

15 normalmente cualesquiera de los protocolos químicos a base de FMOC o BOC, hasta que se complete la síntesis. Los grupos de protección son entonces escindidos del péptido, generalmente de manera simultánea con la escisión del péptido de la resina, y el péptido después se aísla y

20 purifica usando técnicas convencionales, tales como por HPLC de fase inversa usando acetonitrilo como disolvente y ácido tri-fluoroacético como agente de apareo de iones. Estos procedimientos generalmente se describen en numerosas publicaciones y puede hacerse referencia, por ejemplo, a

25 Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2da

Edición, Pierce Chemical Company, Rockford, III. (1984).

El término "peptidomimético" se refiere a una cadena similar a proteína pequeña diseñada para imitar un correspondiente péptido. Los peptidomiméticos típicamente pueden presentarse ya sea por modificación de un péptido existente, o mediante el diseño de sistemas similares que imitan péptidos, como peptoides y β -péptidos. Independientemente del enfoque, la estructura química alterada está diseñada para ajustar ventajosamente las propiedades moleculares tales como biodisponibilidad y estabilidad metabólica sin afectar negativamente la actividad biológica.

Típicamente un peptidomimético tiene una troncal alterada como un grupo amida metilado en lugar del grupo amida de un enlace peptídico para aumentar la estabilidad del peptidomimético contra la degradación por proteasas. Además o alternativamente, el peptidomimético también puede comprender aminoácidos no naturales o enantiómeros-D. Un tema común de peptidomiméticos es que los cambios moleculares en la estructura de la troncal y/o en los aminoácidos no deberían tener un efecto sustancial en la conformación general del peptidomimético en comparación con el correspondiente péptido con el fin de no afectar de manera negativa la actividad biológica del peptidomimético. Así, un peptidomimético es un isómero del péptido

correspondiente. Los peptidomiméticos preferidos son por ejemplo peptoides isostéricos, que comprenden glicinas poly-N-sustituidas en los enlaces peptídicos de la troncal. De acuerdo con la invención, el peptidomimético por lo tanto tendrá la misma actividad en los experimentos descritos a continuación como los péptidos descritos a continuación, tal como, por ejemplo, un péptido de la SEQ ID NO. 1-36. Los peptidomiméticos más preferidos son los que tienen cinco aminoácidos como un peptidomimético de un péptido de la SEQ ID No. 37, 6 aminoácidos (como un peptidomimético de la SEQ ID NO: 35) o 7 aminoácidos (véase de la SEQ ID NO: 36). Dichos peptidomiméticos son preferiblemente peptoides isostéricos, que comprenden glicinas poly-N-sustituidas en los enlaces peptídicos de la troncal.

La presente invención también considera las formas modificadas de los péptidos cíclicos o peptidomiméticos. Dichas formas modificadas se refieren por ejemplo a péptidos cíclicos o peptidomiméticos que han sido modificados químicamente en sus cadenas laterales de aminoácidos, tales como por alquilación tales como metilación para reducir la degradación de los péptidos y peptidomiméticos p. ej., por proteasas y aumentar su estabilidad. Otras modificaciones incluyen aminoácidos, derivados de aminoácidos o modificaciones hidrofóbicas

aromáticas; en donde opcionalmente la modificación comprende ácido fenil acético o ácido 3-indol acético; acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de flavina, unión covalente de una fracción de hemo, unión covalente de un nucleótido o derivado de nucleótido, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfotidilinositol, reticulación, ciclización, es decir, un péptido cíclico, formación del enlace de disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de anclaje GPI, hidroxilación , yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos mediada por ARN de transferencia a las proteínas como arginilación, ubiquitinación y sumoilación. Un típico peptidomimético pueden tener una o más modificaciones, es decir, puede comprender aminoácidos-D y tener una modificación aromática o hidrofóbica. Ejemplos típicos de peptidomiméticos incluyen aquellos que tienen la SEQ ID Nos: 1 a 36 con aminoácidos L y/o D.

La ciclización de péptidos se realiza por métodos generalmente conocidos por una persona experta en la materia, tal como se describe en Zitzmann et al. (2005,

Journal of Nuclear Medicine, 46(5):782). Información más detallada también puede tomarse del Ejemplo 1 y 2.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en combinación con compuestos citotóxicos, inmunofarmacuticos, anticuerpos contra un receptor de cinasa tirosina (RTK), y/o agentes quimioterapéuticos, preferentemente el compuesto de la invención es administrado en combinación con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de gefitinib, erlotinib, lapatinib, cetuximab, panitumumab, vandetanib y mezclas de los mismos, un inhibidor del receptor de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF/c-Met), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de ficlatuzumab, crizotinib, tivantinib, cabozantinib, capmatinib, MGCD265, volitinib, MK8033, MK-2461 y mezclas de los mismos, un inhibidor de proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de nivolumab/BMS-936558, lambrolizumab, pidilizumab, AMP-224, pembrolizumab y mezclas de los mismos, un inhibidor de ligando de muerte programado 1 (PD-L1), preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de BMS-936559, RG7446/MPDL3280A. MEDI4736, MSB0010718C/Avelumab y mezclas de los mismos, un inhibidor de proteína asociada a

linfocitos T citotóxica 4 (CTLA-4), preferiblemente el ipilimumab, inhibidores del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bevacicumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, ponatinib, regorafenib, vandetanib, cabozantinib, lenvatinib, ramucirumab y mezclas de los mismos, un agente quimioterapéutico, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de un agente alquilante, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de una mostaza nitrogenada, como mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán, nitrosourea, como estreptozocina, carmustina (BCNU) y lomustina, un sulfonato de alquilo, como busulfán, una triazina, como dacarbazina (DTIC) y temozolomida, un etilenimina, como tiotepa y altretamina (hexametilmelamina) y mezclas de los mismos, un fármaco de platino, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de cisplatino, carboplatino, oxalaplatino y una mezcla de los mismos, un antimetabolito, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de 5-fluorouracilo (5-FU) , 6-mercaptopurina (6-MP), capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, pemetrexed y mezclas de los mismos, un taxano, una eribulina, folfirinox, folfox, una antraciclina, preferiblemente seleccionada del

grupo que consiste de daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y una mezcla de los mismos; y combinaciones de los mismos. Además o alternativamente las formas modificadas preferidas de los péptidos o peptidomiméticos de acuerdo con la invención incluyen por ejemplo formas modificadas química o enzimáticamente de las mismas que mejoraron las propiedades biológicas tales como mayor solubilidad, absorción, vida media biológica, etc. Las modificaciones pueden alternativamente disminuir la toxicidad de la molécula, eliminar o atenuar cualquier efecto secundario indeseable de la molécula, etc. Las modificaciones que aumentan por ejemplo la vida media biológica incluyen pegilación, hesilación, pasilación, glicosilación con estructura glicosil que tiene residuos de ácido siálico en su extremo, etc.

A continuación se establece cómo los compuestos de acuerdo con la presente invención, es decir, los péptidos cíclicos, peptidomiméticos de los mismos y formas modificadas de los mismos, las composiciones farmacéuticas que comprende estos compuestos y métodos que hacen uso de estos compuestos puede usarse para el tratamiento contra el cáncer, una enfermedad relacionada con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos inflamatorios en un ser humano, preferentemente

cáncer que se propaga por metástasis en un ser humano. Es de entenderse que, cuando se hace referencia en el siguiente para el tratamiento contra el cáncer que se propaga por metástasis, esta referencia, como una modalidad preferida, siempre contempla utilizar los péptidos cíclicos como describe a continuación, preferentemente los de la SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35 y SEQ ID NO: 36.

Como puede tomarse de los experimentos descritos en lo sucesivo, los péptidos cíclicos utilizados en los experimentos fueron capaces de inhibir la formación de metástasis en modelos de adenocarcinoma. Como se mencionó, la invención se relaciona además con el uso de compuestos, composiciones farmacéuticas y la aplicación de métodos como los descritos en el presente documento para el tratamiento de los cánceres que se propagan por metástasis.

Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención incluye formas de propagación por metástasis de cánceres para los cuales se ha observado la expresión de CD44v6 en tejidos cancerosos o puede observarse en la correspondiente prueba por ejemplo con los anticuerpos CD44v6. Así, con el fin de ver si un paciente es elegible para el tratamiento con compuestos y composiciones farmacéuticas como se describen en este documento, se puede tomar una biopsia del tejido tumoral y prueba para la expresión de CD44v6. Si el tumor puede ser

demostrado para expresar CD44v6 y si la metástasis ha comenzado a formar o ya formado y tal vez incluso propagarse a través del cuerpo, este tumor se considera como un cáncer que se propaga por metástasis de acuerdo con la invención. Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención incluyen formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cervical, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama y otros.

Dichas formas de propagación or metástasis de los diversos cánceres tal como linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como cáncer de células escamosas o carcinoma de células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de mama pueden ser identificadas según el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómica TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7ma edición, 2010, Springer).

Los cánceres que se propagan por metástasis de acuerdo con la invención pueden ser clasificados como cánceres de Etapa III o Etapa IV de acuerdo con el sistema

de grupo etapa/pronóstico anatómica TNM del cáncer Staging Manual del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7th edition, 2010, Springer). El sistema de etapas de TNM (tumor nodo metástasis) del American Joint Committee on Cancer permite la escala, es decir la clasificación de cánceres por el tamaño y la extensión del tumor primario (T), la pregunta de si están afectados los ganglios linfáticos regionales (N) y si la metástasis a distancia puede ser ya detectada (M). Esta indicación luego es normalmente tomada como una indicación para diferentes vías para tomar en tratamiento al paciente y también permite un pronóstico confiable de las enfermedades. Por esta razón el sistema TNM se ha convertido en una herramienta indispensable para oncólogos. El parámetro M recibe un valor de 0, es decir, M0 si la metástasis a distancia no se puede detectar clínicamente, aunque se ha empezado a desarrollar. Si M se establece a M0, un paciente que depende de los valores de T y N puede ser clasificado como Etapa III. Así, por ejemplo, cualquier T, N3 y M0, un paciente puede ser clasificado como Etapa III o Etapa IIIC en caso de por ejemplo, el cáncer de mama (ver la página 362, Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer). Si dicho paciente Etapa III o un paciente

que tiene la subclase mayor de Etapa III (como Etapa IIIC para cáncer de mama) adicionalmente muestra circulación de células tumorales y micrometástasis en la médula ósea, esto empeorará el pronóstico. Así, para los efectos de la presente invención un cáncer que se propaga por metástasis puede ser clasificable como Etapa III de acuerdo con el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer).

Preferiblemente, para un cáncer que se propaga por metástasis de acuerdo con la invención M es M1, es decir, que la metástasis distante puede ser clínicamente detectada de manera que un tumor que se propaga por metástasis se puede clasificar como Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer).

Debe entenderse que en donde sea que la presente invención haga referencia a un cáncer que se propaga por metástasis, esto más preferiblemente se relaciona con un cáncer como el linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer

de páncreas o cáncer de mama, que se clasifica como Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo etapa/pronóstico anatómico TNM del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edición, 2010, Springer). Los requisitos específicos para la clasificación de cada cáncer de acuerdo con este sistema, que puede encontrarse en los capítulos respectivos del Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer (7^{ma} edition, 2010, Springer), véase la página por ejemplo 143 a 146 para el cáncer colorrectal, página 241 a la 250 para el cáncer pancreático, página 301 a 314 para cáncer de células escamosas, página 347 a 376 etc.), se incorporan en el presente por referencia.

Una modalidad particularmente preferida se refiere así al uso de los péptidos cíclicos que se describe en adelante, por ejemplo la SEQ ID NO: 19 - 36 y más preferentemente de la SEQ ID NO: 34 - 36, peptidomiméticos de los mismos o formas modificadas de los mismos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para el tratamiento de cánceres que se propagan por metástasis como el linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer

de páncreas o cáncer de mama, que son clasificables como Etapa IV según el Manual de la determinación de estadía del cáncer de la Comisión conjunta estadounidense del cáncer.

Los compuestos y sales de los mismos pueden ser
5 formulados como se mencionó anteriormente como composiciones farmacéuticas (por ejemplo, líquidos, suspensiones, emulsiones, pastillas, sobres, ampollas, aerosoles, polvos, gránulos, tabletas, píldoras, cápsulas, inyecciones, soluciones, etc.) que comprende al menos un
10 compuesto solo u opcionalmente en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos/sales de los mismos y composiciones farmacéuticas pueden formularse para la administración
15 intravenosa u oral, por ejemplo, por inhalación, para administración nasal o para la administración por inyección como inyección subcutánea.

Los siguientes párrafos son modalidades preferidas de la invención:

- 20 1. Un compuesto que comprende:
- un péptido cíclico que comprende al menos
 - (a) un aminoácido X_1 que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, más
 - 25 (b) una secuencia del aminoácido R-W-H y más

(c) un aminoácido X_{11} que se selecciona del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W e Y, o un peptidomético de los mismos, o

• un péptido cíclico que comprende al menos la
 5 secuencia de aminoácidos $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-R-W-H-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}$, en donde el aminoácido X_1 es seleccionado del grupo que consiste de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, en donde los aminoácidos $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} son independientemente
 10 seleccionados del grupo que consisten de A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, e Y, y en donde $X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_{12}, X_{13}$, y X_{14} están opcionalmente presented en la secuencia de aminoácidos, o un peptidomimético de los mismos.

15 2. El compuesto del párrafo 1, en donde el aminoácido X_1 es un aminoácido que tiene un grupo NH_2 , tal como K, R, N o Q, y/o

en donde X_2 está opcionalmente presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 20 aminoácidos con cadenas laterales cargadas negativamente tal como E o D, o aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, en donde X_3 , está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con un grupo NH_2 tal como
 25 K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no

polares tal como A, V, L o I, en donde X_4 está
opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
grupo que consiste de aminoácidos con cambios laterales no
cargados o no polares y estructuras de anillo aromático tal
5 como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no
polares tal como A, V, L o I, en donde X_5 , está
opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del
grupo que consiste de aminoácidos con cambios laterales no
cargados o no polares y estructuras de anillo aromático tal
10 como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no
polares tal como A, V, L o I, en donde X_6 está
opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado desde
el grupo que consiste de G y aminoácidos con cadenas
laterales no polares tal como A, V, L or I, en donde X_7
15 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
del grupo seleccionado de aminoácidos con un grupo NH_2 tal
como K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no
polares tal como A, V, L or I, en donde X_{11} está
seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con
20 cadenas laterales negativamente cargadas tal como E o D, y
aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V,
L or I, en donde X_{12} está opcionalmente presente y
opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de G y
aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V,
25 L or I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y

opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con cadenas laterales no polares o no cargadas y estructuras de anillos aromáticos tal como F, W, o Y, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos con un grupo NH_2 tal como K, R, N, o Q, y aminoácidos con cadenas laterales no polares tal como A, V, L o I.

10 3. El compuesto del párrafo 1 ó 2,
 en donde X_1 es seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está
15 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
20 del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_6 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L e I, en donde X_7 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N,
25 y Q, en donde X_{11} está presente y opcionalmente E o D, en

donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente
seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V,
L e I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y
opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
5 aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente
presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos K, R, N, y Q.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende
10 al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-
W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente
seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente
y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
15 aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y
opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente
20 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está
presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está
presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
25 consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está

presente y E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
 5 consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
 10 párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente
 15 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 20 aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está
 25 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que

consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está

presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} es E o D,
en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente
seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V,
5 L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y
opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente
presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético
10 de los mismos.

7. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende
al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-
W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente
15 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente
y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
20 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y
opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está opcionalmente
presente y opcionalmente seleccionado del grupo que
consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está
25 presente y opcionalmente seleccionado del grupo que

consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está opcionalmente presente E o D, en donde X_{12} está

5 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado

10 del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

8. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-

15 W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente

20 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

25 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y

opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está opcionalmente presente E o D, en donde X_{12} está
 5 opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado
 10 del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-
 15 W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
 20 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y es opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 25 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y

opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente presente y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está opcionalmente presente E o D, en donde X_{12} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.

10. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente
 presente y seleccionado del grupo que consiste de
 5 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} es opcionalmente E o
 D, en donde X_{12} está presente y opcionalmente seleccionado
 del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en
 donde X_{13} está opcionalmente presente y opcionalmente
 seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e
 10 Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los
 mismos.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
 15 párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende
 al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-
 W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente
 seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q,
 preferiblemente K, en donde X_2 está presente y
 20 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente
 y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 25 aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y

- opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente presente y seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y opcionalmente E o D, en donde X_{12} está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los mismos.
12. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende al menos la secuencia de aminoácidos X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7 -R-W-H- X_{11} - X_{12} - X_{13} - X_{14} , en donde X_1 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de K, R, N, y Q, preferiblemente K, en donde X_2 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos E y D, en donde X_3 está opcionalmente presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_4 está presente y opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de

aminoácidos F, W, e Y, en donde X_5 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, y Y, en donde X_6 está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 5 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 está opcionalmente
 presente y seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, en donde X_{11} está presente y
 opcionalmente E o D, en donde X_{12} está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 10 aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} está presente y
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos F, W, e Y, y en donde X_{14} está presente y es
 opcionalmente seleccionado del grupo que consiste de
 aminoácidos K, R, N, y Q, o un peptidomimético de los
 15 mismos.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
 párrafos anteriores, en donde X_1 es seleccionado del grupo
 que consiste de K, R, N y Q, preferiblemente K, en donde X_2
 si está presente, se selecciona del grupo que consiste de
 20 aminoácidos E y D, en donde X_3 si está presente, es
 seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N
 y Q, en donde X_4 si está presente, es seleccionado del
 grupo que consiste de aminoácidos F, W e Y, en donde X_5 si
 está presente, es seleccionado del grupo que consiste de
 25 aminoácidos F, W e Y, en donde X_6 si está presente, es

seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_7 si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos, K, R, N y Q, en donde X_{11} es D o E, en donde X_{12} si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos G, A, V, L y I, en donde X_{13} si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos F, W y Y y en donde X_{14} si está presente, es seleccionado del grupo que consiste de aminoácidos K, R, N y Q.

10 14. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde X_1 es K, en donde X_2 , si está presente, es E, en donde X_3 , si está presente, es Q, en donde X_4 , si está presente, es W, en donde X_5 , si está presente, es F, en donde X_6 , si está presente, es G, en donde X_7 , si está presente, es N, en donde X_{11} es E, en donde X_{12} , si está presente, es G, en donde X_{13} , si está presente, es Y, y en donde X_{14} , si está presente, es R.

20 15. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende, opcionalmente consiste de, la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35), K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID No: 36), o un peptidomimético de los mismos.

25 16. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde dicho péptido no comprende la

secuencia de aminoácidos N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 2), la
secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E y una modificación de
DOTA, la secuencia de aminoácidos K-G-N-R-W-H-E-G, la
secuencia de aminoácidos K-E-Q-W-F-G-N-R-W-H-E-G-Y-R (SEQ
5 ID No.:6), o un peptidomiméticos de los mismos.

17. El compuesto de cualquiera de los párrafos
anteriores, en donde el péptido cíclico o peptidomimético
de los mismos comprende una modificación.

18. El compuesto del párrafo 17, en donde la
10 modificación comprende un aminoácido, derivado de
aminoácido, una modificación lipofílica o una modificación
hidrofóbica aromática, opcionalmente la modificación
comprende ácido fenilacético o ácido 3-indol acético.

19. El compuesto del párrafo 17 ó 18, en donde la
15 modificación no es DOTA o un grupo miristoil.

20. El compuesto de conformidad con cualquiera de los
párrafos anteriores, que comprende un enlace químico entre
dos aminoácidos adyacentes del péptido cíclico que no es un
enlace químico entre la terminal-N del aminoácido y la
20 terminal-C de un segundo aminoácido de los dos aminoácidos
adyacentes.

21. El compuesto del párrafo 20, en donde el enlace
químico entre dos aminoácidos adyacentes implique la cadena
lateral de aminoácidos de por lo menos uno de los dos
25 aminoácidos adyacentes.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal-N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal-C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido cíclico comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente de E o D, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, preferentemente de K, R, N o Q y un enlace químico entre un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido, preferiblemente de K, R, N o Q y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, preferentemente de E o D.

24. El compuesto de cualquiera de los párrafos

anteriores, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) o K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), que comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un
5 enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y una cadena lateral de
10 aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo
15 carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido.

25. El compuesto del párrafo 23, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.:
20 34) y comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, preferiblemente entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmete de E.

25 26. El compuesto de conformidad con cualquiera de los

párrafos 21 a 25, en donde la cadena lateral de aminoácidos es la cadena lateral de aminoácidos de unos aminoácidos seleccionados del grupo que consiste de aminoácidos E, D, K, R, N y Q.

5 27. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 20 a 26, en donde el enlace químico comprende el grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos de un aminoácido E o D y/o el enlace químico comprende el grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos de cada uno de
10 los aminoácidos, K, R, N o Q.

28. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 21 a 27, en donde la cadena lateral de aminoácidos se modifica o se trunca.

15 29. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde al menos un aminoácido del péptido cíclico es un aminoácido-D.

30. El compuesto del párrafo 29, en donde 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 aminoácidos son aminoácidos-D.

20 31. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores, en donde al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

32. El compuesto de conformidad con cualquiera del párrafo 31, en donde al menos W es un aminoácido-D.

25 33. El compuesto de conformidad con cualquiera de los

párrafos anteriores, en donde al menos W es un aminoácido-D.

34. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), K-N-R-W-H-E (SEQ ID No.: 35) or K-G-N-R-W-H-E (SEQ ID NO.: 36), que comprende un enlace químico seleccionado del grupo que consiste de un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, un enlace químico entre un grupo carboxilo terminal C de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, opcionalmente un grupo amino de una cadena lateral de aminoácidos, y un enlace químico entre una cadena lateral de aminoácidos de un primer aminoácido del péptido y una cadena lateral de aminoácidos de un segundo aminoácido del péptido, opcionalmente entre un grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos del primer aminoácido y un grupo amino de la cadena lateral de aminoácidos del segundo aminoácido, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferiblemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

35. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido tiene la secuencia de

aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34) que comprende un enlace químico entre un grupo amino terminal N de un aminoácido y una cadena lateral de aminoácidos, de preferencia un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácidos, más preferiblemente entre el grupo amino terminal N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, en donde al menos un aminoácido es un aminoácido-D, preferentemente al menos un aminoácido de la secuencia de aminoácidos R-W-H es un aminoácido-D.

36. El compuesto de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde el péptido tiene la secuencia de aminoácidos K-R-W-H-E (SEQ ID No.: 34), que comprende un enlace químico entre el grupo amino terminal-N de K y el grupo carboxilo de la cadena lateral de aminoácidos de E, y en donde W es un aminoácido-D.

37. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable.

38. El compuesto de conformidad con cualquier de los párrafos 1 a 36 o la composición farmacéutica del párrafo 37, en donde el compuesto es formulado para administración intravenosa, oral, nasal o subcutánea.

39. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 1 a 36 ó 38 o la composición farmacéutica del párrafo 37 ó 38 para el uso como un medicamento.

40. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 1 a 36, 38 ó 39 o la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los párrafos anteriores 37 a 39 para uso en el tratamiento de una enfermedad
5 seleccionada del grupo que consiste de cáncer, una enfermedad relacionada con la angiogénesis, una enfermedad del campo de la oftalmología, enfermedades asociadas con un mayor potencial invasor de las células y trastornos inflamatorios en un ser humano.

10 41. El compuesto del párrafo 40 o la composición farmacéutica del párrafo 40, en donde el cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis.

42. El compuesto de conformidad con el párrafo 40 o 41, o la composición farmacéutica del párrafo 40 ó 41, en
15 donde la enfermedad es seleccionada del grupo que consiste de cáncer de mama dependiente de receptor de estrógeno, cáncer de mama independiente del receptor de estrógeno, cáncer de próstata dependiente del receptor de hormona, cáncer de próstata independiente del receptor de hormonal,
20 cáncer cerebral, cáncer renal, cáncer de colon, poliposis adenomatosa familiar (PAF), cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer uterino, cáncer de ovario, astrocitomas, gliomas,
25 cáncer de piel , carcinoma de células escamosas,

queratoacantoma, enfermedad de Bowen, linfoma de célula T
cutáneo, melanoma, carcinoma de células basales, queratosis
actínica; ictiosis; acné, acné vulgar, sarcomas, sarcoma de
Kaposi, osteosarcoma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma
5 del pulmón de células pequeñas, carcinoma del pulmón de
células no pequeñas, leucemia, linfomas y/u otros cánceres
de células de la sangre, síndrome de resistencia a la
tiroides, diabetes, talasemia, cirrosis, infección
protozoaria, artritis reumatoide, espondilitis reumatoidea,
10 todas las formas de reumatismo, osteoartritis, artritis
gotosa, esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente
de insulina, diabetes no insulodependiente, asma, rinitis,
uveitis, lupus eritematoideo, colitis ulcerosa , Morbus
Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica,
15 psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad del hueso,
trastornos fibroproliferativos, aterosclerosis, anemia
aplásica, síndrome de DiGeorge, enfermedad de Graves,
epilepsia, estado epiléptico, enfermedad de alzheimer,
depresión, esquizofrenia, trastorno esquizofrénico, mania,
20 infarto cerebral, síntomas psicóticos incongruentes con el
estado de ánimo, trastorno bipolar, trastornos afectivos,
meningitis, distrofia muscular, esclerosis múltiple,
agitación, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca,
lesión por reperfusión, retinopatía diabética, degeneración
25 macular relacionada con la edad y obesidad en un ser

humano.

43. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 42 o composición farmacéutica para el uso de cualquiera de los párrafos 40 a 42, en donde dicho cáncer
5 muestra la expresión de CD44v6.

44. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 43 o composición farmacéutica para el uso de conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 43, en donde dicho cáncer es clasificable como Etapa III o Etapa
10 IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del cancer staging system of the American Joint Committee on Cancer.

45. El compuesto de conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 43 o composición farmacéutica para el uso de
15 conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 43, en donde dicho cáncer es clasificable como Etapa IV de acuerdo con el sistema de grupo anatómico/pronóstico TNM del cancer staging system of the American Joint Committee on Cancer.

46. El compuesto para uso de conformidad con
20 cualquiera de los párrafos 40 a 45 o composición farmacéutica para uso de conformidad con los párrafos 40 a 45, en donde dicho cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis, seleccionado del grupo que consiste de formas en que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin,
25 cáncer colorrectal, cáncer de cervical, cáncer de pulmón,

cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, y cáncer de mama.

5 47. El compuesto para uso de conformidad con cualquiera de los párrafos 40 a 46 o composición farmacéutica para uso de conformidad con los párrafos 40 a 46, en donde dicho cáncer es un cáncer que se propaga por metástasis seleccionado del grupo que consiste de formas en
10 que se propaga por metástasis del linfoma de Hodgkin, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de piel como el cáncer de células escamosas o carcinoma de las células basales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de
15 mama, en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis del sistema de etapas de cáncer del *American Joint Committee on Cancer*, y en donde dicho cáncer que se propaga por metástasis muestra expresión de CD44v6.

20 La invención ahora se describe con respecto a los experimentos que, sin embargo, no deben interpretarse en un sentido limitante.

Ejemplos

25 *Ejemplo 1 - Protocolo de síntesis de D3alga1 (véase Fig. 1 y 9) por ciclización de fase sólida*

Carga de resina: 200 mg (aprox. 320 μmol) de 2-clorotritil de cloruro (Iris Biotech GmbH, Marktredwitz, Alemania; Código BR-1060) en un filtro equipado con jeringa de 5 mL se hinchan con aprox. 3 mL de diclorometano durante 10 min; se retira el exceso de disolvente antes de la incubación con 40.9 mg (100 μmol) de Fmoc-Glu(OAll)-OH y 70 μL (51.9 mg, 402 μmol) de DIPEA en 2 mL de diclorometano durante 90 min; después cubrirlo con 10% de metanol, 5% de DIPEA en diclorometano durante 2x10 min; el lavado final con cada uno de 2x de DMF, diclorometano & dietiléter seguido por secado (corto) en línea de vacío.

SPPS: la resina se transfiere a un recipiente de reacción (ABI 433A), usando la química FastmocUV0.05mmol estándar (disolvente: NMP; aminoácidos: cada 500 μmol ponderados en cartuchos; activación de HBTU; base: DIPEA; desprotección: 20% de piperidineina NMP) bloques de construcción usados: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-D-Trp(Boc)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH (todos obtenidos de Orpegen Peptide Chemicals GmbH, Heidelberg, Alemania); 158 mg (300 μmol) de Fmoc-D-Trp(Boc)-OH se activan con 110 mg (290 μmol) HATU, que se pesan en un cartucho de aminoácido, entonces se agrega la cantidad estándar de DIPEA y el tiempo de acoplamiento se alarga por 15 min; desprotección final de Fmoc.

OAll-deprot.: la resina del producto es transferida a

un filtro equipado con jeringa de 5 mL y se hincha en diclorometano; se retira el exceso de disolvente antes de la incubación con aprox. 5 mg (aprox. 4 μ mol) de paladio-tetrakis(trifenilfosfina) y aprox. 50 mg (aprox. 850 μ mol) de dimetilamina borano en 2 mL de diclorometano por 25 min en la jeringa taponada; se retira la solución, la resina lavada con diclorometano e incubada 2 x 5 minutos con 3 mL de 5% de 2-aminoetanol en diclorometano en la jeringa taponada; el lavado con cada uno de 3x de diclorometano, NMP, metanol, diclorometano y éter dietílico.

Ciclización: (al día siguiente) la resina es hinchada en diclorometano y lavada con NMP 3x3 mL; después del retiro del exceso de disolvente se agregan 130 mg (250 μ mol) de PyAOP en 2 mL de NMP; 5 min más tarde 100 μ L (74.2 mg, 574 μ mol) de DIPEA en 500 μ L de NMP se agregan y toda la mezcla de reacción se agita durante 30 min; la resina se lava en cada 3x de NMP, metanol, diclorometano y éter dietílico antes del secado en la línea de vacío (300 mg de resina del producto).

Desprotección: la resina seca se trata directamente con 5 mL de agua de 2.5% de agua, 2.5% de triisopropilsilano en TFA por 45 min; después de la filtración se retira el TFA por coevaporación con 2x20 mL de diclorometano; el péptido natural es precipitado y lavado con dietiléter, recolectado por centrifugación y

secado en vacío (aprox. 70 mg).

Purificación: el péptido natural es absorbido en 5 mL de agua y calentado hasta 45 °C durante 90 minutos antes de la separación en una columna de aguas XBridge BEH130Prep C18 (5 µm, 19x150 mm) columna; gradiente: 820% de
5 acetonitrilo/agua (0.1% de TFA) en 10 min de flujo: 20 mL/min; temperatura ambiente

Rendimiento: 21.65 mg (29.4 µmol; 29.4% basado en la carga de resina) después de la liofilización.

10 Gradiente: 0-66% de acetonitrilo/agua (0.05% de TFA) en 20 minutos; Thermo Scientific Hypersil gold (1.9 µm 200x2.1 mm), flujo: 200 µL/min Temp: 60°C.

El producto correcto se confirmó por espectronomía de masas.

15 *Ejemplo 2 - Protocolo de síntesis de algal (véase Fig. 1) por ciclización de fase en solución*

Carga de resina: 200 mg (aprox. 320 µmol) de 2-clorotritil de cloruro en un filtro equipado con jeringa de 5 mL se hinchan con aprox. 3 mL de diclorometano durante 10
20 min; se retira el exceso de disolvente antes de la incubación con 40.9 mg (100 µmol) de Fmoc-Glu(OH)-OtBu y 70 µL (51.9 mg, 402 µmol) de DIPEA en 2 mL de diclorometano durante 90 min; después cubrirlo con 10% de metanol, y 5% de DIPEA en diclorometano durante 2x10 min; el lavado final
25 con cada uno de 2x de NMP, diclorometano y dietiléter

seguido por secado (corto) en la línea de vacío.

SPPS: la resina se transfiere a un recipiente de reacción (ABI 433A), usando la química FastmocUV0.05mmol estándar (disolvente: NMP; aminoácidos: cada 500 μ mol ponderados en cartuchos; activación de HBTU; base: DIPEA; desprotección: 20% de piperidina) bloques de construcción usados: Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH (véase Ejemplo 1); desprotección final Fmoc.

Escisión: la resina del producto se transfiere a un filtro equipado con jeringa de 10 mL y se hinchó en diclorometano; se retiró el exceso de disolvente antes de la incubación con 7.5 mL de 10% de ácido acético y 20% de trifluoroetanol en diclorometano durante 2x60 min en la jeringa taponada; se retiraron el trifluoroetanol y diclorometano en vacío de los filtrados recolectados, el ácido acético se retiró por coevaporación con 2x30 mL de tolueno.

Ciclización: el residuo se absorbió en 30 mL de DMF y 69.7 μ L (50.6 mg, 500 μ mol) de trietilamina antes se agregaron 130 mg (250 μ mol) de PyAOP; la reacción se lleva a cabo durante 30 minutos después de que la solución se vuelve amarilla intensa (de lo contrario se agregan 250 μ mol de trietilamina adicional); la reacción se mitiga por la adición de 50 μ L de agua; se retiran el disolvente y

triethylamina en alto vacío.

Desprotección: el residuo del retiro de DMF se trata directamente con 5 mL de 2.5% de agua, 2.5% de triisopropilsilano en TFA durante 45 min; TFA se retira por
 5 2x de coevaporación con 20 mL de diclorometano; el péptido natural es precipitado y lavado con dietiléter, recolectado por centrifugación y secado en la línea de vacío. (aprox. 100 mg).

Purificación: el péptido natural es absorbido en 5 mL
 10 de agua y calentado hasta 45 °C durante 90 minutos antes de la separación en una columna de aguas XBridge BEH130Prep C18 (5 µm, 19x150 mm) columna; gradiente: 8-20% de acetonitrilo/agua (0.1% de TFA) en 10 min.

Rendimiento: 42.84 mg (58.1 µmol; 58.1% basado en la
 15 carga de resina) después de la liofilización.

El péptido de control en los siguientes Ejemplos es N-A-A-A-E.

Ejemplo 3 - Un cíclico CD44v6 5mer (alga1, véase Fig. 1) y un cíclico CD44v6 5mer que contiene un aminoácido-D en la posición 3 (D3alga1, véase Fig. 1 y 9) bloquea la
 20 *activación de c-Met y Erk (véase Fig. 3).*

Las células de adenocarcinoma humano, Panc1, fueron sembradas a 2×10^5 células por pocillo en una placa de 6 pocillos. El día después de la siembra de las células,
 25 estuvieron en ayuno durante 24 h. Al día siguiente, las

células fueron tratadas como se indica con algal1 o D3algal1, un péptido control (N-A-A-A-E) en una concentración de 30 nM durante 5 min a 37 °C antes de la inducción con HGF (10 ng/ml) a 37 °C durante 5 minutos. Los resultados se dan en la Figura 3 (A: algal1; B: D3algal1).

Ejemplo 4 - CD44v6 5mers cíclico que contiene un aminoácido-D en las posiciones 1, 2 ó 3, respectivamente (aminoácido-D en la posición 1: D1algal1, en la posición 2: D2algal1, en la posición 3: D3algal1) bloquea la activación de c-Met y Erk (Fig. 4)

Las células de adenocarcinoma humano, Panc1, fueron sembradas a 2×10^5 células por pocillo en una placa de 6 pocillos. El día después de la siembra de las células, estuvieron en ayuno durante 24 h. Al día siguiente, las células fueron tratadas como se indica con D1algal1, D2algal1 o D3algal1, un CD44v6 14mer (h14mer) humano o péptido control (N-A-A-A-E) en una concentración de 30 nM durante 5 min a 37 °C antes de la inducción con HGF (10 ng/ml) a 37 °C durante 5 minutos. Los resultados se dan en la Fig. 4.

Ejemplo 5 - Ensayo de cicatrización (véase Fig. 5)

Un ensayo de cicatrización se utiliza para demostrar la capacidad de bloqueo de los reactivos probados respecto a la migración de las células. La migración celular está conectada a la angiogénesis donde las células necesitan migrar con el fin de formar nuevos vasos sanguíneos. Por lo

tanto, si un reactivo bloquea la migración celular en un ensayo de cicatrización, esto también indica la capacidad del reactivo para prevenir la angiogénesis. Fig. 5A: Las células Panc 1 se sembraron en placas de 12 pocillos a una concentración de 2.5×10^5 células por pocillo. Después de 24 horas, las células forman una monocapa confluyente en la que se inserta una rasgadura utilizando una punta de pipeta estéril. El medio fue aspirado para eliminar las células rasgadas y reemplazado por el nuevo medio de crecimiento que contiene reactivos como se indicó (v6 14mer, D1alga1, D2alga1 o D3alga1) a una concentración de 30 nM probados por su calidad de bloqueo. Después de un tiempo de incubación de 10 min a 37 °C, el factor de crecimiento HGF fue añadido al inducir la migración (HGF 20 ng/ml). Las fotos de las células fueron tomadas 24 horas después de la inducción usando una cámara digital Canon Power Shot S620. Fig. 5B: Se utilizó el programa de computadora ImageJ para la evaluación cuantitativa. Se definió un área en la herida y se midió el área invadida por la célula. La eficacia de la cicatrización se representa como porcentaje de invasión en la rasgadura. En particular, D3alga1 bloquea la migración celular de manera más eficiente.

Ejemplo 6 - La comparación lado a lado del CD44v6 14mer humano (V6 14MER), alga1 y D3alga1 para su efecto en la inhibición del crecimiento tumoral e inhibición en la

metástasis tumoral (Fig. 6)

Para evaluar la inhibición del crecimiento tumoral, las células L3.6pl eran ortotópicamente implantado en ratones desnudos. El tratamiento de todos los animales comenzó una semana después del crecimiento tumoral. Los grupos consistieron de 8 animales, el grupo PBS de 6 animales. Este experimento de inhibición muestra que el tumor primario fue drásticamente inhibido con una dosis de 20µg 3x semana (véase Fig. 6A). La reducción de la frecuencia de aplicación a una vez semanal de 60µg resultó también en la reducción del crecimiento tumoral. Todos los tratamientos fueron exitosos y significativos en comparación con el grupo control (PBS 3 x semanalmente).

Para evaluar la inhibición de la propagación metastásica al hígado, los grupos consistieron de 8 animales, el grupo PBS de 6 animales. Con una aplicación de 3 x por semana, no se observó metástasis macroscópica. La aplicación una vez por semana con todos los compuestos resultó en metástasis tumoral al hígado con la clasificación V6 14MER<D3alga1<alga1, y el número de metástasis por animal fue inferior en comparación con el grupo de control. "ctrl pep" = control péptido N-A-A-A-E

Ejemplo 7 - La comparación lado a lado de CD44v6 14mer (V614MER) humano, alga1 y D3alga 1 para su efecto en la regresión de la metástasis ya establecida (Fig. 7)

Las células L3.6pl fueron ortotópicamente implantadas en ratones desnudos. En contraste con el Ejemplo 6 (Figura 6), el tratamiento se inició tres semanas después de la implantación del tumor; en este momento todos los animales
5 presentaron metástasis hepática. La Figura 7A muestra inhibición del crecimiento tumoral. Los grupos consistieron de 8 animales, el grupo PBS de 6 animales. Este experimento de inhibición muestra que el tumor primario fue drásticamente inhibido con una dosis de 20 µg 3x semana. La
10 reducción de la frecuencia de aplicación a una vez semanal de 60 µg resultó en la reducción del crecimiento tumoral también. Todos los tratamientos fueron exitosos y significativos en comparación con el grupo control (PBS 3 x semanalmente).

15 La figura 7B representa la regresión de la metástasis hepática del hígado. Los grupos consistieron de 8 animales, el grupo PBS de 6 animales. Con una aplicación de 3 x por semana, no se pudo detectar metástasis macroscópica. La aplicación una vez por semana con todos los compuestos
20 resultó en una regresión de la metástasis con la clasificación V6 14MER<D3algal<algal, y el número de metástasis por animal fue inferior en comparación con el grupo de control PBS. "ctrl pep" = control péptido N-A-A-A-E.

25 Ejemplo 8 - Comparación de la acumulación de tumor

del péptido lineal 14-mer y algal y D3algal después de marcarlo con ^{68}Ga usando formación de imágenes PET.

Las células L3.6pl fueron subcutáneamente implantadas en ratones desnudos. Los animales fueron tratados usando formas marcadas de ^{68}Ga del péptido lineal 14-mer (V6 14MER), algal, y D3alga y se realizó una formación de imágenes PET 4hrs. después del tratamiento. Dada una acumulación similar en el riñón (Fig. 8 imágenes a la izquierda), se puede mostrar, que la acumulación tumoral de las sustancias está aumentando con el orden v6 14mer < algal < D3algal.

Ejemplo 9 - Ensayo de cicatrización (véase Fig. 15)

Un ensayo de cicatrización se utiliza para demostrar la capacidad de bloqueo de los reactivos indicados respecto a la migración de las células. La migración celular está conectada a la angiogénesis donde las células necesitan migrar con el fin de formar nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis se relaciona con metástasis cancerígena. Por lo tanto, si un reactivo bloquea la migración celular en un ensayo de cicatrización, esto también indica la capacidad del reactivo para prevenir la angiogénesis. Las células Panc 1 fueron sembradas en placas de 6 pocillos a una concentración de 3×10^5 células por pocillo y se les permitió adherirse y formar una monocapa confluyente. Después de un período de ayuno de 24 horas, se le insertó

una rasgadura usando una punta de pipeta estéril. El medio fue aspirado para eliminar las células rasgadas y reemplazado por el nuevo medio en ayuno que contiene reactivos como se indicó a una concentración de 30 nM probados por su calidad de bloqueo.

Se agregaron los siguientes reactivos al medio a una concentración de 500 nM para probar su eficacia de bloqueo: D3-epga1, D4-epga1, D2-epal1, D3-epal1, D4-epal1, D3-alga1, D3-alga2, D4-alga2, D5-alga2, D6-alga3, Epga-1, Epal-1, Alga-2 and Alga-3. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C, el factor de crecimiento HGF fue añadido al inducir la migración (HGF 100 ng/ml). Las fotos de las células fueron tomadas inmediatamente después de la rasgadura (Día 1), 24 horas (Día 2) y 48 horas (D3) después de la inducción usando una cámara digital Canon Power Shot G12. Como puede ser tomado de la serie de foto, todos los péptidos probados son eficientes en el bloqueo de la migración celular. El bloqueo más eficiente de la migración celular se observó para D2-epal1, D3-alga1, D6-alga3 y Alga 2.

20 *Ejemplo 10 - Estudio clínico*

Se lleva a cabo la monoterapia con infusión intravenosa de D2-epal1, D3-alga1, D6-alga3 y Alga-2 (véase Figuras 9-12). En un primer paso, esto incluye un estudio de escala de dosis de Fase 1 de tolerabilidad, seguridad y farmacocinética en pacientes con varios tipos de cáncer

epitelial de etapa final y estudios correlativos en la expresión CD44v6. Además, la cohorte de expansión para la eficacia preliminar en tipos de cáncer epitelial seleccionados se prueba de los péptidos cíclicos ya mencionados. Posteriormente, se realiza un estudio europeo (n = 2-4) de centros múltiples.