



(10) **DE 601 05 547 T3** 2014.12.31

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 246 638 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 05 547.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/00719**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 90 0978.6**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/051078**

(86) PCT-Anmeldetag: **09.01.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **30.07.2014**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.12.2014**

(51) Int Cl.: **A61K 38/22** (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:

175365 P 10.01.2000 US

(73) Patentinhaber:

**Amylin Pharmaceuticals, LLC, San Diego,
US; AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 19803
Wilmington, Del., US**

(74) Vertreter:

**Lorenz Seidler Gossel Rechtsanwälte
Patentanwälte Partnerschaft mbB, 80538
München, DE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR, AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT,
SE, TR**

(72) Erfinder:

**KOLTERMAN, Orville, Gene, Poway, US; YOUNG,
Andrew, A., San Diego, US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON EXENDINEN UND DEREN AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON
HYPERTRIGLYCERIDÄMIE**

Beschreibung

FACHGEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von Medikamenten zur Verwendung in der Behandlung von Hypertriglyceridämie. Auch pharmazeutische Zusammensetzungen werden beschrieben.

HINTERGRUND

[0002] In der folgenden Beschreibung sind Informationen zusammengestellt, die für die vorliegende Erfindung relevant sein können. Es wird nicht zugestanden, dass jegliche der hierin bereitgestellten Informationen Stand der Technik für die vorliegend beanspruchte Erfindung, oder relevant ist, noch dass jegliche der spezifisch oder ausdrücklich genannten Veröffentlichungen Stand der Technik sind.

Triglyceride und Triglyceridmengen

[0003] Bei Triglyceriden handelt es sich um eine Art von Fett, genannt Lipide, in der chemischen Form, in der die meisten Fette in Nahrungsmitteln als auch im Körper vorhanden sind. Mehr als 90% des Fettes in den Nahrungsmitteln, die Menschen zu sich nehmen, und in dem in ihrem Körper eingelagerten Fett besteht in Triglyceriden. Die Leber stellt Triglyceride außerdem aus Alkohol und überschüssigen Kohlehydraten her. Bei einer Mahlzeit aufgenommene Kalorien, die von den Geweben nicht sofort verwertet werden, werden zu Triglyceriden umgebaut und zur Einlagerung an Fettzellen transportiert. Wenn die Triglyceride die Fettzellen erreichen, trennt sie ein Enzym namens Lipoproteinlipase von den Trägermolekülen, so dass sie als Fett eingelagert werden können. Hormone regulieren die Freisetzung der Triglyceride aus dem Fettgewebe, um den Energiebedarf des Körpers zwischen den Mahlzeiten abzudecken. Die anderen beiden Hauptklassen der Fette sind Phospholipide, wie zum Beispiel Lecithin, und Sterole wie Cholesterol.

[0004] Wie auch Cholesterol sind Triglyceride ein notwendiger Bestandteil der Chemie des Körpers. Triglyceride zirkulieren ständig im Blut, wobei sie die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K an Orte befördern, wo sie gebraucht werden, was die Synthese bestimmter Hormone unterstützt und Zellmembranen schützt. Anders als Cholesterol sind Triglycerid-Partikel groß und treten nicht in die Blutgefäße über, weshalb sie nicht in einer Weise zu Arterienverschlüssen beitragen, wie es dies das Cholesterol tut. Hohe Triglyceridspiegel weisen jedoch auf einen Defekt im System hin und sind vor kurzem als Frühwarnung für Herzprobleme bestätigt worden.

[0005] Eine überschüssige Menge an Triglyceriden im Plasma wird als Hypertriglyceridämie bezeichnet. Hypertriglyceridämie ist bei einigen Menschen mit dem Auftreten von koronaren Herzerkrankungen verbunden. Erhöhte Triglyceride können die Folge einer anderen Erkrankung sein, wie etwa Diabetes mellitus. Siehe z. B. "Management of Dyslipidemia in Adults With Diabetes" Diabetes Care 22: 556–559 (Januar 1999). Wie bei Cholesterol können ansteigende Triglyceridspiegel durch Plasmamessungen nachgewiesen werden. Die Triglyceridspiegel variieren von Tag zu Tag und als Reaktion auf Mahlzeiten, weshalb diese Messungen nach einer nahrungsmittel- und alkoholfreien Nacht vorgenommen werden sollen. Um eine exakte Ablesung zu erhalten, sollten zumindest zwei getrennte Tests vorgenommen werden. Der Triglyceridspiegel in einem Patienten ist indikativ für verschiedene potenzielle Störungen.

[0006] Herkömmlicherweise wurde beispielsweise eine Triglyceridmenge von unter 200 mg/dl als normal erachtet. Allerdings legen jüngere Forschungen nahe, dass zur Vermeidung einer Herzerkrankung die optimale Menge an Triglyceriden weniger als 150 mg/dl, und bevorzugter weniger als 100 mg/dl betragen sollte. Forscher berichteten, dass bei einer an der University of Maryland Medical Center in Baltimore durchgeführten Studie Patienten mit Triglyceridmengen von über 100 mg/dl ein erhöhtes Risiko von Herzerkrankungen aufwiesen (mehr als zweifach). Von einer anderen Studie, durchgeführt am Rush Medical College in Chicago, wurde berichtet, dass Triglyceridmengen von über 190 das Blut beträchtlich visköser werden ließ. Weitere Studien haben berichtetermaßen eine Korrelation zwischen der Viskosität des Bluts und Herzerkrankungen ergeben.

[0007] Demgemäß wird von Triglyceridmengen von zwischen 200–700 mg/dl angenommen, dass sie ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen darstellen. Bei diesen Mengen ist das Enzym Lipoproteinlipase vorhanden, arbeitet aber nicht richtig. Die Triglyceridmengen steigen im Blut und werden Teil der Plaque, das Arterien verschließt. Oftmals weisen Menschen mit hohen Triglyceridmengen auch geringe Mengen an dem schützenden HDL-Cholesterol auf, was das Risiko einer Herzerkrankung weiter erhöht. Dieses Muster ist auch häufig bei Diabetes zu finden.

[0008] Triglyceridmengen von 1000 mg/dl oder mehr stellen ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis dar. In dieser Situation ist Lipoproteinlipase abwesend und können die Triglyceride eine Entzündung des Pankreas (Pankreatitis) hervorrufen. Das Risiko einer Herzerkrankung ist hierbei eine geringere Sorge, da die Triglycerid-Partikel an die Trägermoleküle gebunden bleiben, die zu groß sind, um Teil der Arterien-verschließenden Plaques zu werden.

[0009] Zusammengefasst wurden, basierend auf Messungen der Plasma-Triglyceridmengen im Fastenzustand die Triglyceridmengen wie folgt charakterisiert:

normale Triglyceride	weniger als 100–200 mg/dl
im Grenzbereich zu hohen Triglyceriden	200–400 mg/dl
hohe Triglyceride	400–1000 mg/dl
sehr hohe Triglyceride	größer als 1000 mg/dl

[0010] Erhöhte Triglyceridmengen können durch die Ernährung (fette Speisen, Süßigkeiten, Fruchtsäfte und Alkohol können alle die Mengen erhöhen) als auch durch genetische Faktoren bewirkt werden. Daher stellen Änderungen der Lebensgewohnheiten eine Haupttherapie bei höheren als normalen Triglyceridmengen im Fastenzustand dar. Zu den Änderungen zählt ein Herabsetzen der Kalorienaufnahme, Senken des Gehalts an gesättigten Fetten und Cholesterol in der Ernährung, Reduzieren des Alkoholkonsums und Einhalten eines regelmäßigen Körperübungsprogramms. Da andere Risikofaktoren für Herzkrankgefäßerkrankungen die Gefahren durch Hyperlipidämie multiplizieren, sind auch Bluthochdruck und Zigarettenkonsum zu kontrollieren. Selbst wenn Arzneimittel zur Behandlung der Hypertriglyceridämie eingesetzt werden, ist eine Ernährungskontrolle nach wie vor wichtig.

[0011] Es wurde berichtet, dass erhöhte postprandiale Triglyceridspiegel mit einer kardiovaskulären Erkrankung verbunden sind. Siehe z. B. Karpe, J. Internal Med. 246: 341–355 (1999); Karpe et al., Metabolism 48: 304–307 (1999), Karpe et al. Atherosclerosis 141: 304–314 (1998), Nikkila et al., Artherosclerosis 106: 149–157 (1994) und Patsch et al., Atherosclerosis and Thrombosis 12: 136–1345 (1992).

Derzeitige klinische Therapie für erhöhte Triglyceridmengen

[0012] Wie angemerkt, bemühen sich viele Menschen, erhöhte Triglyceridmengen durch Körperertüchtigung und eine fettarme, zuckerarme Ernährung zu senken. Der derzeitige therapeutische Ansatz bei erhöhten Triglyceridmengen besteht in einer Kontrolle der Plasmatriglyceride durch Medikation. Eine große Zahl von Menschen mit koronarer Herzerkrankung zeigt erhöhte Triglycerid-Werte. Daher empfehlen Ärzte oftmals, dass die Patienten zusätzlich zur Veränderung ihrer Ernährung Arzneimittel einnehmen, um diese Werte zu senken. Derzeit sind mehrere Triglycerid-senkende Arzneimittel verfügbar. In der folgenden Tabelle sind einige der wichtigen Therapien aufgelistet, die zur Behandlung der Hyperlipidämie, einschließlich erhöhter Triglyceridmengen, eingesetzt werden.

Arzneimittel oder Arzneimittel-Typ	Hauptindikationen	Mechanismus	häufige Nebenwirkungen
Gallensäure-Absonderungen Cholestyramin Colestipol	Erhöhtes LDL	Fördern Gallensäure-Exkretion und Erhöhen LDL-Rezeptoren in Leber	Blähung, Verstopfung, erhöhte Triglyceride
Nicotinsäure	Erhöhtes LDL, VLDL	vermindert VLDL-Synthese	Hautrötungen, Magen-Darm-Verstimmung, erhöhte Glucose, Harnsäure und Leberfunktions-tests

HMG CoA-Reduktase-Hemmer ("Statine") Pravastatin Simvastatin Atorvastatin Fluvastatin Lovastatin	Erhöhtes LDL	Hemmen Cholesterol-Synthese und regulieren LDL-Rezeptoren in Leber herauf	Myositis (Muskelentzündung), Arthralgias (Gelenksschmerzen), Magen-Darm-Verstimmung, erhöhte Leberfunktions-tests
Fibrinsäure-Derivate Gemfibrozil	Erhöhte Triglyceride, erhöhte Reste	Stimulieren Lipoproteinlipase (ein Enzym, das Lipide in Lipoproteine abbaut), kann VLDL-Synthese vermindern	Myositis (Muskelentzündung), Magen-Darm-Verstimmung, Gallensteine, erhöhte Leberfunktionstests
Fischöle	Erhöhte Triglyceride	vermindert Synthese und erhöht Abbau von Triglyceriden	Diarrhöe, Magen-Darm-Verstimmung, Atem mit Fischgeruch

[0013] Daraus ist zu erkennen, dass ein wirksames Mittel zur Kontrolle der Triglycerid- und anderer Lipidmengen eine wichtige und große Herausforderung ist. Eine hervorragende Behandlungsmethode wäre von großem Nutzen. Medikamente zur Kontrolle der Triglycerid- und anderer Lipidmengen, und folglich zur Behandlung der Hypertriglyceridämie, als auch Verbindungen und Zusammensetzungen, die dafür von Nutzen sind, wurden erfunden und sind hierin beschrieben und beansprucht.

Exendine und Exendin-Agonisten

[0014] Exendine sind Peptide, die zuerst aus den Speichelsekretionen der Krustenechse (*Heloderma suspectum*), einer in Arizona zu findenden Eidechse, und der Skorpions-Krustenechse (*Heloderma horridum*) isoliert wurden. Exendin-3 ist in den Speichelsekretionen von *Heloderma horridum* vorhanden, und Exendin-4 ist in den Speichelsekretionen von *Heloderma suspectum* vorhanden (Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265: 20259–62, 1990; Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267: 7402–05, 1992). Die Exendine weisen eine gewisse Sequenzähnlichkeit zu mehreren Mitgliedern der Glucagon-artigen Peptidfamilie auf, wobei die höchste Homologie von 53% zu GLP-1[7-36]NH₂ besteht (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268: 19650–55, 1993). GLP-1[7-36]NH₂ ist auch bekannt als Proglucagon [78-107] und am häufigsten als "GLP-1". GLP-1 besitzt eine insulinotrope Wirkung, wobei es die Insulinsekretion aus pankreatischen β -Zellen stimuliert. GLP-1 hemmt auch die Glucagonsekretion aus pankreatischen α -Zellen (Orskov, et al., Diabetes, 42: 658–61, 1993; D'Alessio, et al., J. Clin. Invest., 97: 133–38, 1996). Von GLP-1 wird berichtet, dass es die Magenentleerung hemmt (Williams B., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 (1): 327–32, 1996; Wettergren A., et al., Dig Dis Sci 38 (4): 665–73, 1993), ebenso wie die Magensäuresekretion. (Schjoldager BT, et al., Dig Dis Sci 34 (5): 703–8, 1989; O'Halloran DJ, et al., J. Endocrinol. 126 (1): 169–73, 1990; Wettergren A, et al., Dig Dis Sci 38 (4): 665–73, 1993). GLP-1[7-37], welches einen zusätzlichen Glycin-Rest an seinem Carboxy-Terminus aufweist, stimuliert auch die Insulinsekretion beim Menschen (Orskov, et al., Diabetes, 42: 658–61, 1993). Ein transmembraner G-Protein-Adenylatcyclasegekoppelter Rezeptor, der für die insulinotrope Wirkung von GLP-1 verantwortlich gehalten wird, ist berichtetermaßen aus einer β -Zelllinie kloniert worden (Thorens, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8641–45 (1992)).

[0015] Exendin-4 bindet potenziell an GLP-1-Rezeptoren an Insulin-sekretierenden β TC1-Zellen bei dispergierten Azinuszellen von Meerschweinchen-Pankreas und an Parietalzellen aus dem Magen; das Peptid soll auch die Somatostatin-Freisetzung stimulieren und die Gastrinfreisetzung in isolierten Mägen hemmen (Goke et al., J. Biol. Chem. 268: 19650–55, 1993; Schepp, et al. Eur. J. Pharmacol., 69: 183–91, 1994; Eissete, et al. Life Sci., 55: 629–34, 1994). Exendin-3 und Exendin-4 stimulieren berichtetermaßen die cAMP-Produktion in, ebenso wie die Amylase-Freisetzung aus pankreatischen Azinuszellen (Malhotra, R., et al., Regulatory Peptides, 41: 149–56, 1992; Raufman, et al., J. Biol. Chem., 267: 21432–37, 1992; Singh, et al., Regul. Pept. 53: 47–59, 1994). Die Verwendung von Exendin-3 und Exendin-4 als insulinotropen Mitteln für die Behandlung von Diabetes mellitus und die Verhütung von Hyperglycämie wurde vorgeschlagen (Eng, US-Patent Nr. 5.424.286).

[0016] C-terminal verkürzte Exendin-Peptide wie Exendin-4[9–39], ein carboxyamidiertes Molekül, und Fragmente 3–39 bis 9–39 wurden als potente und selektive Antagonisten von GLP-1 berichtet (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268: 19650–55, 1993; Raufman, J. P., et al., J. Biol. Chem. 266: 2897–902, 1991; Schepp, W., et al., Eur. J. Pharm. 269: 183–91, 1994; Montrose-Rafizadeh, et al., Diabetes, 45 (Ergänz. 2): 152A, 1996). Exendin-4[9–39] soll endogenes GLP-1 in vivo blockieren, was zu einer reduzierten Insulinsekretion führt. Wang, et al., J. Clin. Invest., 95: 417–21, 1995; D'Alessio, et al., J. Clin. Invest., 97: 133–38, 1996). Der scheinbar für die

insulinotrope Wirkung von GLP-1 verantwortliche Rezeptor wurde berichtetermaßen aus Ratten-Pankreasinseln kloniert (Thorens, B., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 8641–8645, 1992). Exendin und Exendin-4 [9–39] sollen an den klonierten GLP-1-Rezeptor (Ratten-Pankreas- β -Zell-GLP-1-Rezeptor (Fehmann HC, et al., Peptides 15(3): 453–6, 1994) und humanen GLP-1-Rezeptor binden (Thorens B., et al., Diabetes 42(11): 1678–82, 1993)). In mit dem klonierten GLP-1-Rezeptor transfizierten Zellen ist Exendin-4 berichtetermaßen ein Agonist, d. h. es erhöht das cAMP, wohingegen Exendin[9–39] als ein Antagonist identifiziert ist, d. h. es blockiert die stimulatorischen Wirkungen von Exendin-4 und GLP-1. Id.

[0017] Exendin-4[9–39] wirkt berichtetermaßen auch als ein Antagonist von Exendinen der vollen Länge, indem die Stimulation der pankreatischen Azinuszellen durch Exendin-3 und Exendin-4 gehemmt wird (Raufman, et al., J. Biol. Chem, 266: 2897–902, 1991; Raufman, et al., J. Biol. Chem., 266: 21432–37, 1992). Es wird ebenfalls berichtet, dass Exendin[9–39] die Stimulation der Plasmainsulinspiegel durch Exendin-4 hemmt und die Somatostatinfreisetzung-stimulierenden und Gastrinfreisetzung-hemmenden Aktivitäten von Exendin-4 und GLP-1 hemmt (Kolligs, F., et al., Diabetes, 44: 16–19, 1995; Eissele, et al., Life Sciences, 55: 629–34, 1994).

[0018] Methoden zur Regulierung der gastrointestinalen Motilität unter Verwendung von Exendin-Agonisten sind beschrieben und beansprucht in der US-Anmeldung der laufenden Nummer 08/908.867, eingereicht am 08. August 1997 mit dem Titel "Methods for Regulating Gastrointestinal Motility", welche Anmeldung eine teilweise Fortsetzung der US-Anmeldung der laufenden Nummer 08/694.954, eingereicht am 08. August 1996, ist, welche demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung gehört.

[0019] Methoden zur Reduzierung der Nahrungsmittelaufnahme unter Verwendung von Exendin-Agonisten sind beschrieben und beansprucht in US-Anmeldung der laufenden Nummer 09/003.869, eingereicht am 07. Januar 1998, mit dem Titel "Use of Exendin and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake", welche den Nutzen der Vorläufigen Anmeldungen Nrn. 60/034.905, eingereicht am 7. Januar 1997, 60/055.404, eingereicht am 07. August 1997, 60/065.442, eingereicht am 14. November 1997, und 60/066.029, eingereicht am 14. November 1997, beansprucht. Diese Anmeldungen gehören ebenfalls demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung.

[0020] Von Exendinen wurden auch inotrope und diuretische Wirkungen berichtet. Internationale Anmeldung Nr. PCT/US99/02554, eingereicht am 05. Februar 1999, 1998, die den Nutzen der Vorläufigen Anmeldung Nr. 60/075.122, eingereicht am 13. Februar 1998, beansprucht. Diese Anmeldungen gehören ebenfalls demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung.

[0021] Außerdem ist von Exendinen eine Unterdrückung der Glucagonsekretion berichtet worden (Vorläufige US-Anmeldung Nr. 60/132.017, mit dem Titel "Methods for Glucagon Suppression", eingereicht am 30. April 1999, welche demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung gehört.

[0022] Exendin [9–39] wurde zur Untersuchung der physiologischen Relevanz von zentralem GLP-1 bei der Kontrolle der Nahrungsmittelaufnahme verwendet (Turton, M. D. et al. Nature 379: 69–72, 1996). Durch intrazerebroventrikuläre Injektion verabreichtes GLP-1 hemmt die Nahrungsaufnahme bei Ratten. Dieses Sättigungsgefühl hervorrufende Wirkung von GLP-1, wie ICV verabreicht, wird berichtetermaßen durch ICV-Injektion von Exendin [9–39] gehemmt (Turton, supra). Es wurde jedoch berichtet, dass GLP-1 die Nahrungsaufnahme bei Mäusen nicht hemmt, wenn es durch periphere Injektion verabreicht wird (Turton, M. D., Nature 379: 69–72, 1996; Bhavsar, S. P., Soc. Neurosci. Abstr. 21: 460 (188.8), 1995).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0023] Die vorliegende Erfindung stellt wie folgt bereit:

[1] Verwendung eines Exendins oder eines Exendin-Agonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem menschlichen oder einem tierischen Patienten, wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist aus Exendin 4-säure, Exendin 4 (1–30), Exendin 4-(1–30)-amid, Exendin 4-(1–28)-amid, 14Leu,25Phe-Exendin 4, 14Leu,25Phe-Exendin 4-(1–28)-amid, Exendin-3 oder Exendin-4 ausgewählt ist und wobei die genannte Hypertriglyceridämie der postprandiale Triglycerid-Spiegel ist.

[2] Verwendung gemäß [1], wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist kontinuierlich verabreicht werden soll.

[3] Verwendung gemäß [1], wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist durch Injektion verabreicht werden soll.

[4] Verwendung gemäß [3], wobei die Injektion eine subkutane Injektion ist.

[5] Verwendung gemäß einem der [1] bis [4], wobei etwa 1 µg bis etwa 1 mg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.

[6] Verwendung gemäß [5], wobei etwa 1 µg bis etwa 500 µg des Exendins oder Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.

[7] Verwendung gemäß [6], wobei etwa 1 µg bis etwa 100 µg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.

[8] Verwendung gemäß [7], wobei etwa 3 µg bis etwa 50 µg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.

[9] Verwendung gemäß einem der [1] bis [8], wobei der genannte Patient ein Mensch ist.

[10] Verwendung gemäß einem der [1] bis [9], wobei eine therapeutisch wirksame Menge eines Statins zusammen mit dem Exendin oder dem Exendin-Agonisten verabreicht werden soll.

[11] Verwendung gemäß einem der [1] bis [10], wobei der genannte Patient an einer Herzerkrankung leidet.

[0024] Die vorliegende Erfindung betrifft die Entdeckung, dass Exendin und Exendin-Agonisten eine signifikante Wirkung auf die Verminderung der Triglyceridkonzentrationen im Blutserum zeigt, was sie zu idealen Agenzien für die Herstellung von Medikamenten zur Behandlung erhöhter Triglyceridmengen macht, die mit einem erhöhten Risiko einer koronaren Herzerkrankung einhergehen.

[0025] Die vorliegende Offenbarung richtet sich auf neuartige Medikamente zur Modulierung der Triglyceridmengen, als auch auf neuartige Medikamente für die Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie (d. h. erhöhtem LDL-Cholesterol, erhöhtem VLDL-Cholesterol und/oder HDL-Cholesterol), wobei die Medikamente ein Exendin, zum Beispiel Exendin-3, umfassen [SEQ ID NR. 1: His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂] oder Exendin-4 [SEQ ID NR. 2: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂], oder andere Verbindungen, die wirksam an einen Rezeptor binden, an dem Exendin seine Wirkungen ausübt, die zur Behandlung unerwünschter Triglyceridmengen günstig sind.

[0026] Die Offenbarung stellt die Verwendung eines Exendins oder eines Exendin-Agonisten in der Herstellung eines Medikaments zur Anwendung bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem Menschen oder Tier bereit. Mit einem "Exendin-Agonisten" ist eine Verbindung gemeint, die die Wirkungen des Exendin in der Modulation der Triglyceridmengen nachahmt, indem sie zum Beispiel an den Rezeptor oder die Rezeptoren bindet, an denen Exendin eine oder mehrere dieser Wirkungen ausübt, oder durch Aktivieren der Signalkaskade, durch die Exendin eine oder mehrere dieser Wirkungen ausübt.

[0027] Zu Exendin-agonistischen Verbindungen zählen Exendinsäuren, zum Beispiel Exendin-3-Säure [SEQ ID NR. 185: His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser] und Exendin-4-Säure [SEQ ID NR. 186: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser]. Zu Exendin-agonistischen Verbindungen zählen solche, die in der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/US98/16387 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Compounds", eingereicht am 06. August 1998, beschrieben sind, welche den Nutzen der Vorläufigen US-Patentanmeldung der laufenden Nummer 60/055.404, eingereicht am 08. August 1997; Internationale Anmeldung Nr. PCT/US98/24220 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Compounds", eingereicht am 13. November 1998, beansprucht und dabei die Priorität für die Vorläufige US-Patentanmeldung der laufenden Nummer 60/065.442, eingereicht am 14. November 1997; und Internationale Anmeldung Nr. PCT/US98/24273 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Compounds", eingereicht am 13. November 1998, beansprucht, und dabei die Priorität für die Vorläufige US-Patentanmeldung der laufenden Nummer 60/066.029, eingereicht am 14. November 1997, beansprucht, die alle demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung gehören. Weitere Exendin-agonistische Verbindungen können solche sein, die in der Vorläufigen US-Anmeldung der laufenden Nummer 60/132.018 mit dem Titel "Modified Exendins and Exendin Agonists", eingereicht am 30. April 1999, beschrieben und beansprucht sind, welche demselben Inhaber der vorliegenden Anmeldung gehört. Exendin-Agonisten können Exendin-Analoga und Derivate sein. Mit Exendin-Analogon oder Derivat ist eine Variante des Exendin-Moleküls gemeint. Die Variante kann eine natürlich vorkommende allele Variante eines Exendins oder eine nicht-natürlich vorkommende Variante eines Exendins sein, wie etwa die hierin angegebenen. Zu Varianten zählen Deletionsvarianten, Substitutionsvarianten und Addition- oder Insertionsvarianten. Exendin-Analoga oder Derivate weisen normalerweise eine Aktivität von etwa 1% bis etwa 10.000% der Aktivität des Exendins, von dem es ein Analogon oder Derivat ist, auf. Andere Exendin-Analoga oder Derivate werden vorzugsweise eine Aktivität von 10% bis etwa 1.000% der Aktivität des Exendins aufweisen, von dem es ein Analogon oder De-

riyat ist, bevorzugter eine Aktivität von etwa 50% bis etwa 500% der Aktivität des Exendins, von dem es ein Analogon oder Derivat ist. Exendin-Analoga oder Derivate können mindestens etwa 50% Sequenzähnlichkeit zum Exendin aufweisen, von dem es ein Analogon oder Derivat ist. Exendin-Analoga oder Derivate können mindestens etwa 70%, oder mindestens etwa 90%, oder 95%, Sequenzähnlichkeit zum Exendin aufweisen, von dem es ein Analogon oder Derivat ist.

[0028] Mit "erhöhte Triglyceridmengen" oder "ETL" ist jeglicher Grad der Triglyceridmengen gemeint, der als unerwünscht bestimmt ist oder zur Modulation angezielt wird.

[0029] Daher stellt die vorliegende Offenbarung die Verwendung eines Exendins oder eines Exendin-Agonisten in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem Menschen oder Tier bereit.

[0030] Die Modulation der Triglyceridmengen kann bei einem Patienten durch das Medikament in der Modulation der Triglyceridmengen im Fastenzustand bestehen. Die Modulation der Triglyceridmengen kann bei einem Patienten in der Modulation der postprandialen (nach Mahlzeiten) Triglyceridmengen bestehen. Die Modulation der Triglyceridmengen kann bei einem Patienten in der Modulation der Triglyceridmengen sowohl im Fastenzustand als auch postprandial bestehen.

[0031] Hierin beschriebene Exendin-agonistische Verbindungen beinhalten solche, die beschrieben sind in den Internationalen Anmeldungen Nrn. PCT/US98/16387, PCT/US98/24220 und PCT/US98/24273. Vorzugsweise ist das Wesen ein Wirbeltier, bevorzugter ein Säuger, und am bevorzugtesten ein Mensch. Das Medikament, das das Exendin oder Exendin-Agonisten umfasst, kann parenteral verabreicht, bevorzugter durch Injektion, z. B. durch periphere Injektion. Vorzugsweise sind etwa 1 µg–30 µg bis etwa 1 mg des Exendins oder Exendin-Agonisten pro Tag zu verabreichen. Bevorzugter sind etwa 1–30 µg bis etwa 500 µg, oder etwa 1–30 µg bis etwa 50 µg des Exendins oder Exendin-Agonisten pro Tag zu verabreichen. Am bevorzugtesten sind, in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten und der Potenz der zu verabreichenden Verbindung, etwa 3 µg bis etwa 50 µg des Exendins oder Exendin-Agonisten pro Tag zu verabreichen. Bevorzugte Dosen, basierend auf dem Körpergewicht des Patienten, für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 liegen im Bereich von etwa 0,005 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,2 µg/kg pro Dosis. Bevorzugter liegen die Dosen, basierend auf dem Gewicht des Patienten, für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 im Bereich von etwa 0,02 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,1 µg/kg pro Dosis. Am bevorzugtesten liegen die Dosen, basierend auf dem Körpergewicht des Patienten, für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 im Bereich von etwa 0,05 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,1 µg/kg pro Dosis. Die Dosen sind 1- bis 4-mal pro Tag zu verabreichen, bevorzugt 1- bis 2-mal pro Tag. Die Dosen der Exendine oder Exendin-Agonisten werden normalerweise geringer sein, wenn sie durch kontinuierliche Infusion verabreicht werden. Die Dosen der Exendine oder Exendin-Agonisten werden normalerweise höher sein, wenn sie durch andere als Injektionsmethoden verabreicht werden, wie z. B. oral, bukkal, sublingual, nasal, pulmonal oder durch Hautpflaster.

[0032] In einem Aspekt ist das Exendin oder der Exendin-Agonist, wie in den Medikamenten der vorliegenden Erfindung verwendet, Exendin-3. In einem anderen bevorzugten Aspekt ist das Exendin Exendin-4. Zu weiteren bevorzugten Exendin-Agonisten zählen Exendin-4 (1-30) [SEQ ID NR. 6: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val kg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly], Exendin-4-(1-30)-Amid [SEQ ID NR. 7: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂], Exendin-4-(1-28)-Amid [SEQ ID NR. 40: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂], ¹⁴Leu, ²⁵Phe-Exendin-4 [SEQ ID NR. 9: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂], ¹⁴Leu, ²⁵Phe-Exendin-4-(1-28)-Amid [SEQ ID NR. 41: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂] und ⁷⁴Leu, ²²Ala, ²⁵Phe-Exendin-4-(1-28)-Amid [SEQ ID NR. 8: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val kg Leu Ala Ile Glu Phe Lou Lys Asn-NH₂].

[0033] Die Medikamente, die die Exendine und Exendin-Agonisten umfassen, können zur getrennten Verabreichung oder gemeinsam mit einer oder mehreren anderen Verbindungen und Zusammensetzungen vorgesehen sein, die eine langfristige oder kurzfristige Triglycerid-kontrollierende Wirkung aufweisen, einschließlich, doch nicht beschränkt auf andere Verbindungen und Zusammensetzungen, die ein Statin, einen HMGCoA-Reduktasehemmer und/oder ein Triglycerid-senkendes Fibrinsäure-Derivat umfassen. Zu geeigneten Statinen zählen zum Beispiel Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin. Zu geeigneten Triglycerid-senkenden Fibrinsäure-Derivaten zählt Gemfibrozil.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0034] In **Fig. 1** sind die Aminosäuresequenzen für bestimmte Exendin-agonistische Verbindungen dargestellt, die bei der vorliegenden Offenbarung nützlich sind [SEQ ID NRN. 9–39].

[0035] In **Fig. 2** sind die durchschnittlichen Konzentrationen des Triglycerids in Plasma an Tagen 1, 3 und 5 einer klinischen Studie bei Menschen dargestellt, um die Wirkung von Exendin-4 auf Triglyceride auszuwerten.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0036] Exendine und Exendin-Agonisten sind wie hierin beschrieben im Hinblick auf ihre pharmakologischen Eigenschaften nützlich. Wie durch die in unten stehendem Beispiel 186 beschriebene klinische Humanstudie gezeigt, werden zum Beispiel Exendin-4 und dessen Agonisten in der Herstellung eines Medikaments zur Senkung der Plasmatriglyceridkonzentrationen bei ELT-Patienten, als auch in der Herstellung von Medikamenten zur Verwendung in der Behandlung von Patienten mit Dyslipidämie (d. h. erhöhtem LDL-Cholesterot, erhöhtem VLDL-Cholesterot und/oder vermindertem HDL-Cholesterot) nützlich sein.

[0037] Bei der in den untenstehenden Beispielen beschriebenen klinischen Studie wurde ein einfachblindes, Placebo-kontrolliertes Crossover-Protokoll befolgt, um die Wirkung multipler Dosen von synthetischem Exendin-4 auf die Plasmatriglyceridkonzentrationen bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu bestimmen. In der Studie wurden die Wirkungen multipler Dosen von synthetischem Exendin-4 und Placebo bei zweimal täglicher Gabe (vor dem Frühstück und dem Abendessen) für fünf Tage verglichen.

[0038] Am Morgen der Tage 1 und 5 erhielt jeder Patient ein standardisiertes Frühstück zehn Minuten nach Verabreichung der Studienmedikation (Placebo oder synthetisches Exendin-4), wobei 3 Stunden später Blutproben entnommen wurden. Die Patienten, die Placebo erhalten hatten, zeigten einen charakteristischen Anstieg der Serumtriglyceride im Anschluss an die Mahlzeit. Bei den Patienten, die synthetisches Exendin-4 erhalten hatten, war dieser Anstieg der Serumtriglyceride jedoch statistisch signifikant unterdrückt. Daher war am Tag 5 der Spitzenanstieg bei den Triglyceriden um 24% ($P < 0,001$) reduziert, und die Triglycerid-Gesamtfläche unter der Drei-Stunden-Kurve war um 15% reduziert ($P = 0,0024$). Wie in **Fig. 2** gezeigt, wurden ähnliche Ergebnisse am Tag 1 beobachtet.

[0039] Am Tag 3 erhielten die Patienten ein standardisiertes Mittagessen, das sich aus fester Nahrung zusammensetzte, 4,5 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation und einem standardisierten Frühstück. Drei Stunden nach dem Mittagessen wurden Blutproben entnommen (d. h. 4,5 bis 7,5 Stunden nach Verabreichung von Exendin-4 oder Placebo). Die Serumtriglycerid-Konzentrationen stiegen als Reaktion auf das Mittagessen hin an. Die Triglycerid-Gesamtfläche unter der Drei-Stunden-Kurve war jedoch bei jenen Patienten statistisch signifikant vermindert, die synthetisches Exendin-4 gegenüber dem Placebo erhalten hatten, in diesem Fall um etwa 20%. Diese Experimente weisen die Fähigkeit der Exendin-Agonisten zum Senken der Triglyceride, insbesondere der Triglyceride nach der Mahlzeit, neben weiteren Dingen nach, wie hierin beschrieben und beansprucht.

[0040] Die Aktivität als Exendin-Agonisten kann durch die Aktivität, wie sie im Fachgebiet beschrieben sind, in Assays angegeben werden. Die Aktivität als Exendin-Agonisten kann auch durch ihre Fähigkeit zur Verzögerung der Magenentleerung, Unterdrückung der Nahrungsaufnahme oder Unterdrückung von Glucagon bestimmt werden, wie hierin darauf verwiesen. Die Aktivität als Exendin-Agonisten kann, ebenso durch ihre Affinität zu Exendin-Rezeptoren bestimmt werden (Vorläufige US-Anmeldung Nr. 60/166.899 mit dem Titel "High Affinity Exendin Receptors", eingereicht am 22. November 1999, welche demselben Inhaber der vorliegenden Erfindung gehört. Die Wirkungen der Exendine oder Exendin-Agonisten bei der Modulierung der Triglyceridmengen können unter Verwendung der hierin beschriebenen oder darauf verwiesenen Methoden oder anderer im Fachgebiet bekannter Methoden zur Bestimmung der Wirkungen von Plasmatriglyceridkonzentrationen identifiziert, ausgewertet oder gescreent werden.

Exendin-agonistische Verbindungen

[0041] Exendin-agonistische Verbindungen sind solche, wie sie in der Internationalen Anmeldung Nr. PCT/US 98/16387, eingereicht am 06. August 1998, mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Compounds", beschrieben sind, welche den Nutzen der Vorläufigen US-Anmeldung Nr. 60/055.404, eingereicht am 08. August 1997, beansprucht, einschließlich Verbindungen der Formel (I) [SEQ ID NR. 3]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈
 Ser Lys Gln Xaa₉ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Leu Lys Asn Gly Gly Xaa₁₄
 Ser Ser Gly Ala Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈-Z

worin Xaa₁ His, Arg oder Tyr ist; Xaa₂ Ser, Gly, Ala oder Thr ist; Xaa₃ Asp oder Glu ist; Xaa₄ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist; Xaa₅ Thr oder Ser ist; Xaa₆ Ser oder Thr ist; Xaa₇ Asp oder Glu ist; Xaa₈ Leu, Ile, Val, Pentyglycin oder Met ist; Xaa₉ Leu, Ile, Pentyglycin, Val oder Met ist; Xaa₁₀ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist; Xaa₁₁ Ile, Val, Leu, Pentyglycin, tert-Butylglycin oder Met ist; Xaa₁₂ Glu oder Asp ist; Xaa₁₃ Trp, Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ und Xaa₁₇ unabhängig Pro, Homoprolin, 3Hyp, 4Hyp, Thioprolin, N-Alkylglycin, N-Alkylpentyglycin oder N-Alkylalanin sind; Xaa₁₈ Ser, Thr oder Tyr; ist und Z -OH oder -NH₂ ist; unter der Voraussetzung, dass die Verbindung nicht Exendin-3 oder Exendin-4 ist.

[0042] N-Alkylgruppen für N-Alkylglycin, N-Alkylpentyglycin und N-Alkylalanin beinhalten niedere Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Zu geeigneten Verbindungen zählen die in **Fig. 1** aufgelisteten mit den Aminosäuresequenzen von SEQ ID NRN. 9 bis 39.

[0043] Zu Exendin-agonistischen Verbindungen zählen solche, worin Xaa₁ His oder Tyr ist. Bevorzugt ist Xaa₁ His.

[0044] Offenbart sind solche Verbindungen, worin Xaa₂ Gly ist.

[0045] Offenbart sind solche Verbindungen, worin Xaa₉ Leu, Pentyglycin oder Met ist.

[0046] Zu offenbarten Verbindungen zählen solche, worin Xaa₁₃ Trp oder Phe ist.

[0047] Ebenso offenbart sind Verbindungen, worin Xaa₄ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₁₁ Ile oder Val ist und Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ und Xaa₁₇ unabhängig voneinander gewählt sind aus Pro, Homoprolin; Thioprolin oder N-Alkylalanin. Bevorzugt weist N-Alkylalanin eine N-Alkylgruppe von 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen auf.

[0048] Xaa₁₅, Xaa₁₆ und Xaa₁₇ können dieselben Aminosäure-Reste sein.

[0049] Offenbart sind Verbindungen, worin Xaa₁₈ Ser oder Tyr ist, bevorzugter Ser.

[0050] Z kann -NH₂ sein.

[0051] Offenbart sind Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, worin Xaa₁ His oder Tyr ist, bevorzugter His; Xaa₂ Gly ist; Xaa₄ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₉ Leu, Pentyglycin oder Met ist; Xaa₁₀ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₁₁ Ile oder Val ist; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ und Xaa₁₇ unabhängig ausgewählt sind aus Pro, Homoprolin, Thioprolin oder N-Alkylalanin; und Xaa₁₈ Ser oder Tyr ist, möglicherweise Ser. Z kann -NH₂ sein.

[0052] Offenbart Verbindungen umfassen solche der Formel (I), worin: Xaa₁ His oder Arg ist; Xaa₂ Gly ist; Xaa₃ Asp oder Glu ist; Xaa₄ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₅ Thr oder Ser ist; Xaa₅ Ser oder Thr ist; Xaa₇ Asp oder Glu ist;

Xaa₈ kann Leu oder Pentyglycin sein; Xaa₉ ist Leu oder Pentyglycin; Xaa₁₀ kann Phe oder Naphthylalanin sein; Xaa₁₁ kann Ile, Val oder t-Butylglycin sein; Xaa₁₂ kann Glu oder Asp sein; Xaa₁₃ kann Trp oder Phe sein; Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆ und Xaa₁₇ können unabhängig Pro, Homoprolin, Thioprolin oder N-Methylalanin sein; Xaa₁₈ kann Ser oder Tyr sein; und Z kann -OH oder -NH₂ sein; unter der Voraussetzung, dass die Verbindung nicht die Formel von SEQ ID NR. 1 oder 2 aufweist. Bevorzugter kann Z -NH₂ sein. Zu den offenbarten Verbindungen zählen solche mit der Aminosäuresequenz der SEQ ID NRN. 9, 10, 21, 22, 23, 26, 28, 34, 35 und 39.

[0053] Es werden Verbindung bereitgestellt, worin Xaa₉ Leu, Ile, Val oder Pentyglycin ist, bevorzugter Leu oder Pentyglycin, und Xaa₁₃ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist, bevorzugter Phe oder Naphthylalanin. Diese Verbindungen werden vorteilhafte Wirkdauern zeigen und werden weniger einem oxidativen Abbau, sowohl in vitro als auch in vivo, noch während der Synthese der Verbindung, unterliegen.

[0054] Exerdin-agonistische Verbindungen umfassen auch solche, die beschrieben sind in der internationalen Anmeldung Nr. PCT/US98/24210, eingereicht am 13. November 1998 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist".

Compounds", welche den Nutzen der Vorläufigen US-Anmeldung Nr. 60/065.442, eingereicht am 14. November 1997, beansprucht, einschließlich der Verbindungen der Formel (II) [SEQ ID NR. 4]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀

Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₈ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀

Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁; worin

Xaa₁ His, Arg oder Tyr ist;

Xaa₂ Ser, Gly, Ala oder Thr ist;

Xaa₃ Asp oder Glu ist;

Xaa₅ Ala oder Thr ist;

Xaa₆ Ala, Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;

Xaa₇ Thr oder Ser ist;
 Xaa₈ Ala, Ser oder Thr ist;
 Xaa₉ Asp oder Glu ist;
 Xaa₁₀ Ala, Leu, Ile, Val, Pentyglycin oder Met ist;
 Xaa₁₁ Ala oder Ser ist;
 Xaa₁₂ Ala oder Lys ist;
 Xaa₁₃ Ala oder Gln ist;
 Xaa₁₄ Ala, Leu, Ile, Pentyglycin, Val oder Met ist;
 Xaa₁₅ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₆ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₇ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₉ Als oder Val ist;
 Xaa₂₀ Ala oder Arg ist;
 Xaa₂₁ Ala oder Leu ist;
 Xaa₂₂ Ala, Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;
 Xaa₂₃ Ile, Val, Leu, Pentyglycin, tert-Butylglycin oder Met ist;
 Xaa₂₄ Ala, Glu oder Asp ist;
 Xaa₂₅ Ala, Trp, Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;
 Xaa₂₆ Ala oder Leu ist;
 Xaa₂₇ Ala oder Lys ist;
 Xaa₂₈ Ala oder Asn ist;

Z₁ -OH ist;

-NH₂

Gly-Z₂

Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ oder

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ und Xaa₃₈ unabhängig Pro, Homoprolin, 3Hyp, 4Hyp, Thioprolin, N-Alkylglycin, N-Alkylpentyglycin oder N-Alkylalanin sind; und

Z₂ -OH oder -NH₂ ist;

vorausgesetzt, dass nicht mehr als drei von Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂,

Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ und Xaa₂₈ Ala sind.

[0055] Bevorzugte N-Alkylgruppen für N-Alkylglycin, N-Alkylpentyglycin und N-Alkylalanin beinhalten niedere Alkylgruppen von vorzugsweise 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, bevorzugter 1 bis 4 Kohlenstoffatomen.

[0056] Offenbarte Exendin-agonistische Verbindungen beinhalten solche, worin Xaa₁ His oder Tyr ist.

[0057] Bevorzugter ist Xaa₁ His.

[0058] Offenbart sind solche Verbindungen, worin Xaa₂ Gly ist.

[0059] Offenbart sind solche Verbindungen, worin Xaa₁₄ Leu, Pentyglycin oder Met ist.

[0060] Offenbarte Verbindungen können solche sein, worin Xaa₂₅ Trp oder Phe ist.

[0061] Offenbarte Verbindungen können solche sein, worin Xaa₆ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₂₂ Phe oder Naphthylalanin ist, und Xaa₂₃ Ile oder Val ist.

[0062] Offenbart sind Verbindungen, worin Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ und Xaa₃₈ unabhängig ausgewählt sind aus Pro, Homoprolin, Thioprolin und N-Alkylalanin.

[0063] Z₁ kann -NH₂ sein.

[0064] Z₂ kann -NH₂ sein.

[0065] Offenbart sind Verbindungen der Formel (II), worin Xaa₁ His oder Tyr ist, bevorzugter His; Xaa₂ Gly ist; Xaa₆ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₁₄ Leu, Pentyglycin oder Met ist; Xaa₂₂ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₂₃ Ile oder Val ist; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ und Xaa₃₈ unabhängig ausgewählt sind aus Pro, Homoprolin, Thioprolin oder N-Alkylalanin. Bevorzugter ist Z₁-NH₂.

[0066] Offenbarte Verbindungen schließen solche der Formel (II) ein, worin: Xaa₁ His oder Arg ist; Xaa₂ Gly oder Ala ist; Xaa₃ Asp oder Glu ist; Xaa₅ Ala oder Thr ist; Xaa₆ Ala, Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₇ Thr oder Ser ist; Xaa₈ Ala, Ser oder Thr ist; Xaa₉ Asp oder Glu ist; Xaa₁₀ Ala, Leu oder Pentyglycin ist; Xaa₁₁ Ala oder Ser ist; Xaa₁₂ Ala oder Lys ist; Xaa₁₃ Ala oder Gln ist; Xaa₁₄ Ala, Leu oder Pentyglycin ist; Xaa₁₅ Ala oder Glu ist; Xaa₁₆ Ala oder Glu ist; Xaa₁₇ Ala oder Glu ist; Xaa₁₉ Ala oder Val ist; Xaa₂₀ Ala oder Arg ist; Xaa₂₁ Ala oder Leu ist; Xaa₂₂ Phe oder Naphthylalanin ist; Xaa₂₃ Ile, Val oder tert-Butylglycin ist; Xaa₂₄ Ala, Glu oder Asp ist; Xaa₂₅ Ala, Trp oder Phe ist; Xaa₂₆ Ala oder Leu ist; Xaa₂₇ Ala oder Lys ist; Xaa₂₈ Ala oder Asn ist; Z₁-OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ und Xaa₃₈ unabhängig voneinander Pro, Homoprolin, Thioprolin oder N-Methylalanin sind; und Z₂ -OH oder -NH₂ ist; vorausgesetzt, dass nicht mehr als drei von Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ und Xaa₂₈ Ala sind. Offenbarte Verbindungen beinhalten solche mit Aminosäuresequenz SEQ ID NRN. 40–61.

[0067] Es werden Verbindungen bereitgestellt, worin Xaa₁₄ Leu, Ile, Val oder Pentyglycin ist, bevorzugter Leu oder Pentyglycin, und Xaa₂₅ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist, bevorzugter Phe oder Naphthylalanin. Diese Verbindungen sind weniger anfällig für einen oxidativen Abbau, sowohl in vitro als auch in vivo, noch während der Synthese der Verbindung.

[0068] Exendin-agonistische Verbindungen beinhalten auch solche, die in der Internationalen Patentanmeldung Nr. PCT/US98/24273, eingereicht am 13. November 1998, mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Compounds", beschrieben sind, welche den Nutzen der Vorläufigen US-Anmeldung Nr. 60/066.029, eingereicht am 14. November 1997, beansprucht, einschließlich der Verbindungen der Formel (III) [SEQ ID NR. 5]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁; worin
 Xaa₁ His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val oder Norleu ist;
 Xaa₂ Ser, Gly, Ala oder Thr ist;
 Xaa₃ Ala, Asp oder Glu ist;
 Xaa₄ Ala, Norval, Val, Norleu oder Gly ist,
 Xaa₅ Ala oder Thr ist;
 Xaa₆ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;
 Xaa₇ Thr oder Ser ist;
 Xaa₈ Ala, Ser oder Thr ist;
 Xaa₉ Ala, Norval, Val, Norleu, Asp oder Glu ist;
 Xaa₁₀ Ala, Leu, Ile, Val, Pentyglycin oder Met ist;
 Xaa₁₁ Ala oder Ser ist;
 Xaa₁₂ Ala oder Lys ist;
 Xaa₁₃ Ala oder Gln ist;
 Xaa₁₄ Ala, Leu, Ile, Pentyglycin, Val oder Met ist;
 Xaa₁₅ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₆ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₇ Ala oder Glu ist;
 Xaa₁₉ Ala oder Val ist;
 Xaa₂₀ Ala oder Arg ist;
 Xaa₂₁ Ala oder Leu ist;
 Xaa₂₂ Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;
 Xaa₂₃ Ile, Val, Leu, Pentyglycin, tert-Butylglycin oder Met ist;
 Xaa₂₄ Ala, Glu oder Asp ist;
 Xaa₂₅ Ala, Trp, Phe, Tyr oder Naphthylalanin ist;
 Xaa₂₆ Ala oder Leu ist;
 Xaa₂₇ Ala oder Lys ist;
 Xaa₂₈ Ala oder Asn ist;
 Z₁ -OH ist;
 -NH₂
 Gly-Z₂
 Gly Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂, oder

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; worin

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ und Xaa₃₈ unabhängig voneinander Pro, Homoprolin, 3Hyp, 4Hyp, Thioprolin, N-Alkylglycin, N-Alkylpentylglycin oder N-Alkylalanin sind; und

Z₂ -OH oder -NH₂ ist;

vorausgesetzt, dass nicht mehr als drei von Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁,

Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ und Xaa₂₈

Ala sind; und außerdem vorausgesetzt, dass dann, wenn Xaa₁ His, Arg oder Tyr ist, dann mindestens

eines von Xaa₃, Xaa₄ und Xaa₉ Ala ist.

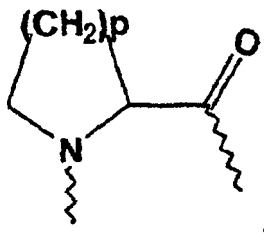
Definitionen

[0069] Gemäß der vorliegenden Erfindung und wie hierin verwendet, sind die folgenden Begriffe durch die folgenden Bedeutungen definiert, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben.

[0070] Der Begriff "Aminosäure" bezieht sich auf natürliche Aminosäuren, nicht-natürliche Aminosäuren und Aminosäure-Analoga, die alle in ihren D- und L-Stereoisomeren vorliegen, sofern ihre Struktur solche stereoisomeren Formen zulässt. Zu natürlichen Aminosäuren zählen Alanin (Ala), Arginin (Arg), Asparagin (Asn), Asparbinsäure (Asp), Cystein (Cys), Glutamin (Gln), Glutaminsäure (Glu), Glycin (Gly), Histidin (His), Isoleucin (Ile), Leucin (Leu), Lysin (Lys), Methionin (Met), Phenylalanin (Phe), Prolin (Pro), Serin (Ser), Threonin (Thr), Tryptophan (Trp), Tyrosin (Tyr) und Valin (Val). Zu nicht-natürlichen Aminosäuren zählen, ohne darauf beschränkt zu sein, Azetidincarbonsäure, 2-Aminoadipinsäure, 3-Aminoadipinsäure, Beta-Alanin, Aminopropionsäure, 2-Amino-butyrinsäure, 4-Aminobutyrsäure, 6-Aminocapronsäure, 2-Aminoheptansäure, 2-Amino-isobutyrsäure, 3-Aminoisobutyrsäure, 2-Aminopimelinsäure, tertiäres Butylglycin, 2,4-Diaminoisobutyrsäure, Desmosin, 2,2'-Diaminopimelinsäure, 2,3-Diaminopropionsäure, N-Ethylglycin, N-Ethylasparagin, Homoprolin, Hydroxylysin, allo-Hydroxylysin, 3-Hydroxyprolin, 4-Hydroxyprolin, Isodesmosin, allo-Isoleucin, N-Methylalanin, N-Methylglycin, M-Methylisoleucin, N-Methylpentylglycin, N-Methylvalin, Naphthalanin, Norvalin, Norleucin, Ornithin, Pentylglycin, Pipecolinsäure und Thioprolin. Zu Aminosäure-Analoga zählen die natürlichen und nicht-natürlichen Aminosäuren, die chemisch, reversibel oder irreversibel, blockiert oder an ihrer N-terminalen Aminogruppe oder deren Seitenkettengruppen modifiziert sind, wie zum Beispiel Methioninsulfoxid, Methioninsulfon, S-(Carboxymethyl)-Cystein, S-(Carboxymethyl)-Cysteinsulfoxid und S-(Carboxymethyl)-Cysteinsulfon.

[0071] Der Begriff "Aminosäure-Analogon" bezieht sich auf eine Aminosäure, worin entweder die C-terminale Carboxygruppe, die N-terminale Aminogruppe oder funktionelle Seitenkettengruppe zu einer anderen funktionellen Gruppe chemisch modifiziert worden ist. So ist zum Beispiel Aspartinsäure-(beta-Methylester) ein Aminosäure-Analogon von Aspartinsäure; N-Ethylglycin ist ein Aminosäure-Analogon von Glycin; oder Alanincarbonylamid ist ein Aminosäure-Analogon von Alanin.

[0072] Der Begriff "Aminosäure-Rest" bezieht sich auf Radikale mit der Struktur: (1) -C(O)-R-NH, worin R typischerweise -CH(R')- ist, worin R eine Aminosäure-Seitenkette, typischerweise H oder ein Kohlenstoff-haltiger Substituent ist; oder (2)



worin p 1, 2 oder 3 ist und für die Azetidincarbonsäure-, Prolin- bzw. Pipecolinsäure-Reste steht.

[0073] Der Begriff "nieder, wie hierin im Zusammenhang mit organischen Radikalen wie Alkylgruppen genannt, definiert solche Gruppen mit bis zu und einschließlich etwa 6, vorzugsweise bis zu und einschließlich 4 und vorteilhafterweise ein oder zwei Kohlenstoffatomen. Solche Gruppen können geradkettig oder verzweigt sein.

[0074] "Pharmazeutisch geeignetes Salz" umfasst Salze der hierin beschriebenen Verbindungen, die von der Kombination solcher Verbindungen und einer organischen oder anorganischen Säure hergeleitet sind. In der Praxis entspricht die Verwendung der Salzform der Verwendung der basischen Form. Diese Verbindungen sind sowohl in Form der freien Base als auch des Salzes nützlich.

[0075] Außerdem stehen die folgenden Abkürzungen für das folgende:

"ACN" oder "CH₃CN" bezieht sich auf Acetonitril.
 "Boc", "tBoc" oder "Tboc" bezieht sich auf t-Butoxycarbonyl.
 "DCC" bezieht sich auf N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid.
 "Fmoc" bezieht sich auf Fluorenylmethoxycarbonyl.
 "HBTU" bezieht sich auf 2-(1-H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat.
 "HOBt" bezieht sich auf 1-Hydroxybenzotriazolmonohydrat.
 "homoP" oder "hPro" bezieht sich auf Homoprolin.
 "MeAla" oder "Nme" bezieht sich auf N-Methylalanin.
 "naph" bezieht sich auf Naphthylalanin.
 "pG" oder "pGly" bezieht sich auf Pentyglycin.
 "tBuG" bezieht sich auf tertiäres Butylglycin.
 "ThioP" oder "tPro" bezieht sich auf Thioprolin.
 "3Hyp" bezieht sich auf 3-Hydroxyprolin.
 "4Hyp" bezieht sich auf 4-Hydroxyprolin.
 "NAG" bezieht sich auf N-Alkylglycin.
 "NAPG" bezieht sich auf N-Alkylpentyglycin.
 "Norval" bezieht sich auf Norvalin.
 "Norleu" bezieht sich auf Norleucin.

Herstellung der Verbindungen

[0076] Die hierin beschriebenen Exendine und Exendin-Agonisten können unter Anwendung standardmäßiger Festphasen-Peptidsynthese-Methoden und vorzugsweise einem automatischen oder halbautomatischen Peptidsynthesizer hergestellt werden. Typischerweise werden unter Anwendung dieser Methoden eine α-N-Carbamoyl-geschützte Aminosäure und eine an die wachsende Peptidkette geknüpfte Aminosäure an einem Harz bei Raumtemperatur in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon oder Methylenchlorid in Gegenwart von Haftvermittlern wie Dicyclohexylcarbodiimid und 1-Hydroxybenzotriazol in Gegenwart einer Base wie Diisopropylethylamin gekoppelt. Die α-N-Carbamoyl-Schutzgruppe wird vom resultierenden Peptidharz unter Verwendung eines Reagens wie Trifluoressigsäure oder Piperidin entfernt und die Kopplungsreaktion mit der nächsten N-geschützten Aminosäure, die der Peptidkette hinzugefügt werden soll, wiederholt. Geeignete N-Schutzgruppen sind im Fachgebiet wohlbekannt, wobei hierin t-Butyloxycarbonyl (tBoc) und Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) bevorzugt sind.

[0077] Die Lösungsmittel, Aminosäure-Derivate und 4-Methylbenzhydridyl-Aminharz, wie im Peptidsynthesizer verwendet, können erworben werden von Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Die folgenden Seitenketten-geschützten Aminosäuren können bezogen werden von Applied Biosystems, Inc.: Boc-Arg(Mts), Fmoc-Arg(Pmc), Boc-Thr(Bzl), Fmoc-Thr(t-Bu), Boc-Ser(Bzi), Fmoc-Ser(t-Bu), Boc-Tyr(BrZ), Fmoc-Tyr(t-Bu), Boc-Lys(Cl-Z), Fmoc-Lys(Boc), Boc-Glu(Bzl), Fmoc-Glu(t-Bu), Fmoc-His(Trt), Fmoc-Asn(Trt) und Fmoc-Gln(Trt). Boc-His(BOM) kann bezogen werden von Applied Biosystems, Inc. oder Bachem Inc. (Torrance, CA). Anisol, Dimethylsulfid, Phenol, Ethandithiol und Thioanisol können erworben werden von Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals (Allentown, PA) liefert HF. Ethylether, Essigsäure und Methanol können bezogen werden von Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

[0078] Die Festphasen-Peptidsynthese kann mit einem automatisierten Peptidsynthesizer vorgenommen werden (Modell 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) unter Verwendung des NMP/HOBt(Option I)-Systems und tBoc- oder Fmoc-Chemie (siehe Applied Biosystems-Handbuch für den ABI 430 A Peptidsynthesizer, Version 1.3B, 1. Juli 1988, Abschnitt 6, Seite 49–70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) unter Verkappung. Die Boc-Peptidharze können mit HF gespalten werden (–5°C bis 0°C, 1 Stunde). Das Peptid kann vom Harz mit abwechselnd Wasser und Essigsäure extrahiert und die Filtrate lyophilisiert werden. Die Fmoc-

Peptidharze können gemäß standardmäßiger Methoden gespalten werden (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc., 1990, S. 6 – 12). Die Peptide können auch unter Verwendung eines Advanced Chem Tech Synthesizers (Modell MPS 350, Louisville, Kentucky) zusammengesetzt werden.

[0079] Die Peptide können mittels RP-HPLC (präparativ und analytisch) unter Verwendung eines Waters Delta Prep 3000-Systems gereinigt werden. Eine präparative C4-, C8- oder C18-Säule (10 μ , 2,2 \times 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) kann zur Isolierung der Peptide verwendet und die Reinheit unter Verwendung einer analytischen C4-, C8- oder C18-Säule (5 μ , 0,46 \times 25 cm, Vydac) bestimmt werden. Die Lösungsmittel (A = 0,1% TFA/Wasser und B = 0,1% TFA/CH₃CN) können der analytischen Säule bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,0 ml/min. und der präparativen Säule bei 15 ml/min. zugeführt werden. Die Aminosäure-Analysen können auf dem Waters Pico Tag-System vorgenommen und unter Verwendung des Maxima-Programms verarbeitet werden. Die Peptide können mittels Dampfphasen-Säurehydrolyse (115°C, 20–24 Stunden) hydrolysiert werden. Die Hydrolysate können mittels standardmäßiger Methoden derivatisiert und analysiert werden (Cohen, et al., The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, S. 11–52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). Die Fast Atom Bombardment-Analyse kann mittels M-Scan, Incorporated (West Chester, PA) durchgeführt werden. Die Massenkalkulation kann unter Verwendung von Cäsiumiodid oder Cäsiumiodid/Glycerol vorgenommen werden. Die Plasmadesorptions-Ionisationsanalyse unter Verwendung des Flugzeitnachweises kann auf einem Applied Biosystems Bio-Ion 20-Massenspektrometer durchgeführt werden. Die Elektrospray-Massenspektroskopie kann auf einer VG-Trio-Maschine vorgenommen werden.

[0080] Die bei der Erfindung nützlichen Peptidverbindungen können auch unter Anwendung rekombinanter DNA-Techniken unter Einsatz von heutzutage im Fachgebiet bekannten Methoden hergestellt werden. Siehe z. B. Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Auflage, Cold Spring Harbor (1989). Bei der vorliegenden Offenbarung nützliche nicht-peptidische Verbindungen können mittels im Fachgebiet bekannter Methoden hergestellt werden. Zum Beispiel können Phosphat-enthaltende Aminosäuren und Peptide, die diese Aminosäuren enthalten, unter Anwendung der im Fachgebiet bekannten Methoden hergestellt werden. Siehe z. B. Bartlett und Landen, Biorg. Chem. 14: 356–377 (1986).

[0081] Bei der Erfindung nützliche Zusammensetzungen können in bequemer Weise in Form von Formulierungen bereitgestellt werden, die für die parenterale (einschließlich intravenöse, intramuskuläre und subkutane) oder nasale oder orale Verabreichung geeignet sind. In einigen Fällen wird es angenehm sein, ein Exendin oder Exendin-Agonisten und andere Lipid-kontrollierende Mittel wie ein Statin in einer einzigen Kombination oder Lösung zur gemeinsamen Verabreichung bereitzustellen. In anderen Fällen mag es vorteilhafter sein, das zusätzliche Agens separat vom Exendin oder Exendin-Agonisten zu verabreichen. Ein geeignetes Verabreichungsformat kann am besten durch einen praktizierenden Arzt für jeden Patienten individuell bestimmt werden. Geeignete pharmazeutisch akzeptable Träger und deren Formulierung sind in standardmäßigen Formulierungs-Abhandlungen beschrieben, z. B. Remington's Pharmaceutical Sciences von E. W. Martin. Siehe auch Wang, Y. J und Hanson, M. A. "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers", Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report Nr. 10, Ergänzung 42: 2S (1988).

[0082] Bei der Erfindung nützliche Verbindungen können als parenterale Zusammensetzungen zur Injektion oder Infusion bereitgestellt werden. Bevorzugte Formulierungen sind solche, die in US-Anmeldung der laufenden Nummer 60/116.380 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof", eingereicht am 14. Januar 1999, beschrieben und beansprucht sind, welche demselben Inhaber der vorliegenden Anmeldung gehört.

[0083] Die Formulierungen beinhalten zum Beispiel Verbindungen, die in einem inerten Öl, geeigneterweise einem Speiseöl wie Sesam-, Erdnuss-, Olivenöl oder einem geeigneten Träger suspendiert sind. Vorzugsweise sind sie in einem wässrigen Träger suspendiert, zum Beispiel einer isotonischen Pufferlösung bei einem pH-Wert von etwa 3,0 bis 8,0, vorzugsweise bei einem pH-Wert von etwa 3,5 bis 5,0. Diese Zusammensetzungen können mittels herkömmlicher Sterilisationstechniken sterilisiert werden oder können steril filtriert werden. Die Zusammensetzungen können pharmazeutisch geeignete Hilfssubstanzen je nach Erfordernissen enthalten, um physiologischen Bedingungen angenähert zu werden, wie z. B. pH-Puffermittel. Zu nützlichen Puffern zählen zum Beispiel Natriumacetat/Essigsäure-Puffer. Die Formulierungen können auch ein Konservierungsmittel enthalten. Ein bevorzugtes Konservierungsmittel ist m-Cresol, vorzugsweise 0,3% m-Cresol. Eine Form von zeitverzögernd freisetzenden Speicher- oder "Depot"-Präparaten kann verwendet werden, so dass therapeutisch wirksame Mengen des Präparats in den Blutstrom über viele Stunden oder Tage auf die transdermale Injektion oder Verabreichung hin freigesetzt werden.

[0084] Die gewünschte Isotonizität kann unter Verwendung von Natriumchlorid oder anderen pharmazeutisch geeigneten Mitteln wie Dextrose, Borsäure, Natriumtartrat, Propylenglykol, Polyolen (wie etwa Mannitol) und Sorbitol) oder anderen anorganischen oder organischen gelösten Stoffen erzielt werden. Natriumchlorid ist für Puffer, die Natriumionen enthalten, besonders bevorzugt.

[0085] Die beanspruchten Zusammensetzungen können auch als pharmazeutisch geeignete Salze (z. B. Säureadditionssalze) und/oder Komplexe davon formuliert werden. Pharmazeutisch geeignete Salze sind nicht-toxische Salze bei der Konzentration, bei der sie verabreicht werden. Die Herstellung dieser Salze kann die pharmakologische Verwendung erleichtern, indem sie die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Zusammensetzung verändern, ohne die Zusammensetzung an der Ausübung ihrer physiologischen Wirkung zu hindern. Beispiele nützlicher Abwandlungen der physikalischen Eigenschaften umfassen eine Senkung des Schmelzpunkts, um die trans mukosale Verabreichung zu erleichtern, und eine Erhöhung der Löslichkeit, um die Verabreichung höherer Konzentrationen des Wirkstoffs zu erleichtern.

[0086] Zu pharmazeutisch geeigneten Salzen zählen Säureadditionssalze, wie solche, die Sulfat, Hydrochlorid, Phosphat, Sulfamat, Acetat, Citrat, Lactat, Tartrat, Methansulfonat, Ethansulfonat, Benzolsulfonat, p-Toluolsulfonat, Cyclohexylsulfamat und Chinat enthalten. Acetatsalze sind bevorzugt. Pharmazeutisch geeignete Salze können aus Säuren erhalten werden, wie etwa Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfaminsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Weinsäure, Malonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclohexylsulfaminsäure und Chininsäure. Diese Salze können zum Beispiel durch Umsetzen der freien Säure oder der Basenform des Produkts mit ein oder mehreren Äquivalenten der geeigneten Base oder Säure in einem Lösungsmittel oder Medium, in dem das Salz unlöslich ist, oder in einem Lösungsmittel wie Wasser, welches dann in vacuo oder durch Gefriertrocknen oder durch Austauschen der Ionen eines vorliegenden Salzes gegen ein anderes Ion, auf einem geeigneten Ionenaustauscherharz hergestellt werden.

[0087] Träger oder Vehikel können ebenfalls zur Erleichterung der Verabreichung der Verbindung verwendet werden. Zu Beispielen für Träger und Vehikeln zählen Calciumcarbonat, Calciumphosphat, verschiedene Zucker wie Lactose, Glucose oder Sucrose, oder bestimmte Stärken, Cellulose-Derivate, Gelatine, Speiseöle, Polyethylenglykole und physiologisch kompatible Lösungsmittel. Die Zusammensetzungen oder die pharmazeutische Zusammensetzung kann auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, einschließlich intravenös, intraperitoneal, subkutan und intramuskulär, oral, topisch, trans mukosal oder durch pulmonale Inhalation. Bevorzugte Verabreichungsmethoden sind solche, die in der US-Anmeldung der laufenden Nummer 60/116.380 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof", eingereicht am 14. Januar 1999, beschrieben und beansprucht sind.

[0088] Sofern erwünscht, können Lösungen der obigen Zusammensetzungen mit einem Verdickungsmittel wie Methylcellulose angedickt werden. Sie können in emulgierter Form, entweder Wasser in Öl oder Öl in Wasser, hergestellt werden. Einer von einer breiten Vielfalt von pharmazeutisch geeigneten Emulgatoren kann verwendet werden, einschließlich zum Beispiel Akazienpulver, einem nicht-ionischen grenzflächenaktiven Mittel (wie z. B. einem Tween) oder einem ionischen grenzflächenaktiven Mittel (wie etwa Alkali-Polyetheralkohol-Sulfate oder Sulfonate, z. B. Triton).

[0089] Die bei der Offenbarung nützlichen Zusammensetzungen werden durch Mischen der Inhaltsstoffe unter Befolgung der allgemein akzeptierten Verfahrensweisen hergestellt. Zum Beispiel können die gewählten Bestandteile entweder einfach in einem Mischer oder einem anderen standardmäßigen Gerät gemischt werden, um ein konzentriertes Gemisch herzustellen, das dann auf die Endkonzentration und Viskosität durch Zugabe von Wasser oder Verdickungsmittel und möglicherweise einem Puffer zur Kontrolle des pH-Werts oder eines zusätzlichen gelösten Stoffes zur Kontrolle der Tonizität eingestellt werden kann.

[0090] Zur Verwendung durch den Arzt werden die hierin offenbarten Zusammensetzungen in einer Dosierungseinheitenform bereitgestellt, die eine Menge eines Exendin oder Exendin-Agonisten, zum Beispiel von Exendin-3 und/oder Exendin-4, mit oder ohne ein weiteres Triglycerid-senkendes Mittel enthält. Therapeutisch wirksame Mengen eines Exendin oder Exendin-Agonisten zur Verwendung in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung eines Patienten mit erhöhten Triglyceridspiegeln sind solche, die die Triglyceride auf eine gewünschte Menge senken. Wie von Fachleuten des Gebiets erkannt werden wird, wird eine wirksame Menge des Therapeutikums in Abhängigkeit von vielen Faktoren einschließlich Alter und Gewicht des Patienten, körperlicher Zustand des Patienten, Bluttriglyceridspiegel und weiterer Faktoren variieren.

[0091] Die wirksame tägliche Plasmatriglycerid-kontrollierende Dosis der Verbindungen wird typischerweise im Bereich von etwa 0,5–3 bis 20–30 µg bis etwa 1 mg/Tag, und spezifischer von etwa 1–20 µg bis etwa 500 µg/Tag für Patienten von 70 kg zur Verabreichung in einer einzelnen oder aufgeteilten Dosen liegen. Noch bevorzugter wird die wirksame tägliche Plasmatriglycerid-kontrollierende Dosis der Verbindungen typischerweise im Bereich von etwa 1–20 µg bis etwa 100 µg/Tag, und noch spezifischer etwa 1–3 µg bis etwa 20–50 µg/Tag für einen Patienten von 70 kg zur Verabreichung in einer einzelnen oder aufgeteilten Dosen liegen.

[0092] Verschiedene bevorzugte Dosierungen sind beschrieben in der US-Anmeldung der laufenden Nummer 60/116.380 mit dem Titel "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Therof", eingereicht am 14. Januar 1999.

[0093] Eine bevorzugte Dosis für die zweimal tägliche Verabreichung beträgt etwa 0,01–0,05 bis etwa 0,1–0,3 µg pro Kilogramm. Auf dem Körpergewicht des Patienten basierende bevorzugte Dosen für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 liegen im Bereich von 0,005 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,2 µg/kg pro Dosis. Bevorzugter liegen die Dosen in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 im Bereich von 0,02 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,1 µg/kg pro Dosis. Am bevorzugtesten liegen die Dosen in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten für Verbindungen mit etwa der Potenz von Exendin-4 im Bereich von 0,05 µg/kg pro Dosis bis etwa 0,1 µg/kg pro Dosis. Diese Dosen sind etwa 1- bis 4-mal pro Tag, bevorzugt 1- bis 2-mal pro Tag zu verabreichen. Die Dosen der Exendine oder Exendin-Agonisten werden normalerweise geringer sein, wenn sie bei einer kontinuierlichen Infusion gegeben werden.

[0094] Die exakt zu verabreichende Dosis wird durch den betreuenden Arzt bestimmt und hängt dort, wo die spezielle Verbindung innerhalb des oben genannten Bereichs liegt, auch vom Alter, Gewicht und Zustand des Individuums, als auch dem Verabreichungsweg ab. Die Verabreichung sollte kurz nach Diagnose des erhöhten Triglyceridspiegels (oder einer anderen Dyslipidämie) begonnen und fortgesetzt werden, bis der gewünschte Triglycerid-(oder anderer Lipid)-Spiegel erreicht ist. Die Verabreichung kann durch Injektion, vorzugsweise subkutan oder intramuskulär, erfolgen. Die Verabreichung kann auch auf nicht-injizierbaren Wegen, z. B. über den Atemweg, den Mund und den Darm, erfolgen. Oral wirksame Verbindungen können oral eingenommen werden, wobei allerdings die Dosierung um das 5- bis 10-fache erhöht werden sollte. Feste Dosierungsformen, wie etwa für die orale, bukkale, sublinguale, intratracheale, nasale oder pulmonale Verabreichung, können verwendet werden. Zusätzlich können konservierte oder nicht-konservierte Flüssigformulierungen oder Trockenpulver verwendet werden.

[0095] Die optimale Formulierung und Verabreichungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung für einen Patienten mittels der Medikamente hängt von im Fachgebiet bekannten Faktoren ab, wie etwa der mit den erhöhten Triglyceridspiegeln oder der Dyslipidämie verbundenen Erkrankungen oder Störungen, der gewünschten Wirkung und dem Typ des Patienten. Während die Verbindungen typischerweise in der Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von menschlichen Patienten verwendet werden, können sie auch in der Herstellung von Medikamenten zur Behandlung ähnlicher oder identischer Bedingungen bei anderen Wirblern, wie etwa anderen Primaten, landwirtschaftlichen Tieren wie Schweinen, Rindern und Geflügel, und Sport- und Haustieren wie Pferden, Hunden und Katzen, verwendet werden.

[0096] Um die vorliegende Erfindung verständlicher zu machen, sind die folgenden Beispiele aufgeführt. Die Experimente bezüglich dieser Erfindung sollten natürlich nicht als spezifische Beschränkungen der Erfindung und Variationen der Erfindung, wie sie heute bekannt oder später entwickelt werden, die innerhalb der Kenntnisse eines Fachmanns des Gebiets liegen, betrachtet werden, sondern liegen innerhalb des Rahmens der Erfindung, wie hierin beschrieben und im folgenden beansprucht.

BEISPIEL 1

Herstellung des amidierten Peptids der SEQ ID NR. 9

[0097] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt. Generell wurden Einfachkopplungszyklen während der Synthese angewendet und eine Fast Moc-(HBTU-Aktivierung)-Chemie angewendet. An einigen Positionen jedoch war die Kopplung weniger effizient als erwartet und waren Doppelkopplungen erforderlich. Insbesondere die Reste Asp₉, Thr₇ und Phe₆ erforderten alle eine Doppelkopplung. Die Schutzentfernung (Entfernung der Fmoc-Gruppe) an der wachsenden Peptidkette unter Verwendung von Piperidin war nicht immer effizient. Eine doppelte Schutzentfernung war erforderlich an Positionen Arg₂₀, Val₁₉ und Leu₁₄. Eine abschließende

Schutzentfernung am vervollständigten Peptidharz wurde unter Verwendung eines Gemischs aus Triethylsilan (0,2 ml), Ethandithiol (0,2 ml), Anisol (0,2 ml), Wasser (0,2 ml) und Trifluoressigsäure (15 ml) gemäß standardmäßiger Methoden (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc.) erreicht. Das Peptid wurde in Ether/Wasser (50 ml) ausgefällt und zentrifugiert. Das Präzipitat wurde in Eisessigsäure rekonstituiert und lyophilisiert. Das lyophilisierte Peptid wurde in Wasser gelöst. Die rohe Reinheit betrug etwa 55%.

[0098] Verwendet bei den Reinigungsschritten und der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN).

[0099] Die das Peptid enthaltende Lösung wurde auf eine präparative C-18-Säule aufgebracht und gereinigt (10% bis 40% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 40 Minuten). Die Reinheit der Fraktionen wurde isokratisch unter Verwendung einer analytischen C-18-Säule bestimmt. Die reinen Fraktionen wurde gepoolt, was das oben identifizierte Peptid erbrachte. Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab das Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,5 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4131,7; festgestellt 4129,3.

BEISPIEL 2

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 10

[0100] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 25% bis 75% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 21,5 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4168,6; festgestellt 4171,2.

BEISPIEL 3a

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 11

[0101] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 17,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4147,6; festgestellt 4150,2.

BEISPIEL 3b

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 12

[0102] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 35% bis 65% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 19,7 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4212,6; festgestellt 4213,2.

BEISPIEL 4

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 13

[0103] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser)

und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 50% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 16,3 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4262,7, festgestellt 4262,4.

BEISPIEL 5

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 14

[0104] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4172,6.

BEISPIEL 6

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 15

[0105] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4224,7.

BEISPIEL 7

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 16

[0106] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4172,6.

BEISPIEL 8

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 17

[0107] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4186,6.

BEISPIEL 9

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 18

[0108] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser)

und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4200,7.

BEISPIEL 10

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 19

[0109] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4200,7.

BEISPIEL 11

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 20

[0110] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4202,7.

BEISPIEL 12

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 21

[0111] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4145,6.

BEISPIEL 13

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 22

[0112] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4184,6.

BEISPIEL 14

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 23

[0113] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser)

und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4145,6.

BEISPIEL 15

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 24

[0114] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4224,7.

BEISPIEL 16

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 25

[0115] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4172,6.

BEISPIEL 17

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 26

[0116] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4115,5.

BEISPIEL 18

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 27

[0117] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4188,6.

BEISPIEL 19

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 28

[0118] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser)

und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4131,6.

BEISPIEL 20

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 29

[0119] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4172,6.

BEISPIEL 21

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 30

[0120] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4145,6.

BEISPIEL 22

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 31

[0121] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Thioprolin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4266,8.

BEISPIEL 23

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 32

[0122] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Thioprolin-Positionen 38, 37 und 36 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4246,8.

BEISPIEL 24

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 33

[0123] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Ami-

nosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Homoprolin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4250,8.

BEISPIEL 25

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 34

[0124] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Homoprolin-Positionen 38, 37 und 36 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4234,8.

BEISPIEL 26

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 35

[0125] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Thioprolin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4209,8.

BEISPIEL 27

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 36

[0126] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den Homoprolin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4193,7.

BEISPIEL 28

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 37

[0127] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den N-Methylalanin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3858,2.

BEISPIEL 29

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 38

[0128] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den N-Methylalanin-Positionen 38, 37 und 36 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3940,3.

BEISPIEL 30

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 39

[0129] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Zusätzliche Doppelkopplungen waren an den N-Methylalanin-Positionen 38, 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3801,1.

BEISPIEL 31

Herstellung der C-terminalen Carbonsäure-Peptide entsprechend den obigen C-terminalen Amidsequenzen

[0130] Die obigen Peptide der Beispiele 1 bis 30 wurden auf dem sogenannten Wang-Harz (p-Alkoxybenzyl-alkoholharz (Bachem, 0,54 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Die Elektrospray-Massenspektrometrie lieferte einen experimentell bestimmten (M).

BEISPIEL 32

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 7

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 7]

[0131] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt. Generell wurden Einfachkopplungszyklen während der Synthese angewendet und eine Fast Moc-(HBTU-Aktivierung)-Chemie angewendet. Die Schutzentfernung (Entfernung der Fmoc-Gruppe) an der wachsenden Peptidkette unter Verwendung wurde unter Verwendung von Piperidin erreicht. Eine abschließende Schutzentfernung am vervollständigten Peptidharz wurde unter Verwendung eines Gemischs aus Triethylsilan (0,2 ml), Ethandithiol (0,2 ml), Anisol (0,2 ml), Wasser (0,2 ml) und Tri-fluoressigsäure (15 ml) gemäß standardmäßiger Methoden (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc.) erreicht. Das Peptid wurde in Ether/Wasser (50 ml) ausgefällt und zentrifugiert. Das Präzipitat wurde in Eisessigsäure rekonstituiert und lyophilisiert. Das lyophilisierte Peptid wurde in Wasser gelöst. Die rohe Reinheit betrug etwa 75%.

[0132] Verwendet bei den Reinigungsschritten und der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN).

[0133] Die das Peptid enthaltende Lösung wurde auf eine präparative C-18-Säule aufgebracht und gereinigt (10% bis 40% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 40 Minuten). Die Reinheit der Fraktionen wurde isokratisch unter Verwendung einer analytischen C-18-Säule bestimmt. Die reinen Fraktionen wurde gepoolt, was das oben identifizierte Peptid erbrachte. Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 50% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab das Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 18,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3408,0; festgestellt 3408,9.

BEISPIEL 33

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 40]

[0134] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 40% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 17,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3294,7; festgestellt 3294,8.

BEISPIEL 34

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 41

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 41]

[0135] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 29% bis 36% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 20,7 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3237,6; festgestellt 3240.

BEISPIEL 35

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 42

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 42]

[0136] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 36% bis 46% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 15,2 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3251,6; festgestellt 3251,5.

BEISPIEL 36

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 43

His Gly Glu Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 43]

[0137] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 36% bis 46% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 13,1 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3207,6; festgestellt 3208,3.

BEISPIEL 37

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 44

His Gly Glu Gly Thr Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 44]

[0138] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 35% bis 45% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 12,8 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3161,5; festgestellt 3163.

BEISPIEL 38

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 45

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu
 Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 45]

[0139] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 36% bis 46% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 15,2 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3221,6; festgestellt 3222,7.

BEISPIEL 39

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 46

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 46]

[0140] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 34% bis 44% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit

einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,3 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3195,5; festgestellt 3199,4.

BEISPIEL 40

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 47

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 47]

[0141] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 38% bis 48% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 15,7 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3221,6; festgestellt 3221,6.

BEISPIEL 41

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 48

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 48]

[0142] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 38% bis 48% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 18,1 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3180,5; festgestellt 3180,9.

BEISPIEL 42

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 49

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 49]

[0143] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 36% bis 46% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 17,0 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3180,6; festgestellt 3182,8.

BEISPIEL 43

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 50

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 50]

[0144] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 32% bis 42% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3195,5; festgestellt 3195,9.

BEISPIEL 44

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 51

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu
Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 51]

[0145] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 37% bis 47% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 17,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3179,6; festgestellt 3179,0.

BEISPIEL 45

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 52

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 52]

[0146] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 37% bis 47% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,3 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3179,6; festgestellt 3180,0.

BEISPIEL 46

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 53

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 53]

[0147] Das oben identifizierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 37% bis 47% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 13,7 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3179,6; festgestellt 3179,0.

BEISPIEL 47

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 54

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 54]

[0148] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 35% bis 45% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,0 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3209,6; festgestellt 3212,8.

BEISPIEL 48

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 55]

[0149] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 38% bis 48% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 18,1 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3152,5; festgestellt 3153,5.

BEISPIEL 49

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 56

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 56]

[0150] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 35% bis 45% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 12,1 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3195,5; festgestellt 3197,7.

BEISPIEL 50

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Ala Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 57]

[0151] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und

in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 38% bis 48% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 10,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3179,6; festgestellt 3180,5.

BEISPIEL 51

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 58

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Ala Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 58]

[0152] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 32% bis 42% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 17,5 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3161,5; festgestellt 3163,0.

BEISPIEL 52

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 59

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Ala Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 59]

[0153] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 32% bis 42% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 19,5 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3195,5; festgestellt 3199.

BEISPIEL 53

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 60

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Ala Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 60]

[0154] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 38% bis 48% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,5 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3180,5; festgestellt 3183,7.

BEISPIEL 54

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 61

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 61]

[0155] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 34% bis 44% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 22,8 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3194,6; festgestellt 3197,6.

BEISPIEL 55

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 62

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 62]

[0156] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4099,6.

BEISPIEL 56

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 63

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 63]

[0157] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4042,5.

BEISPIEL 57

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 64

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 64]

[0158] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4002,4.

BEISPIEL 58

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 65

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu
Phe Leu Lys Asn Gly Gly-Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 65]

[0159] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3945,4.

BEISPIEL 59

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 66

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 66]

[0160] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3905,3.

BEISPIEL 60

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 67

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 67]

[0161] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3848,2.

BEISPIEL 61

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 67

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 67]

[0162] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und

in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3848,2.

BEISPIEL 61

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 68

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 68]

[0163] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3808,2.

BEISPIEL 62

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 69

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 69]

[0164] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3751,1.

BEISPIEL 63

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 70

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 71]

[0165] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3680,1.

BEISPIEL 65

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 72

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 72]

[0166] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3680,1.

BEISPIEL 66

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 73

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 73]

[0167] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3623,0.

BEISPIEL 67

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 74

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 74]

[0168] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3593,0.

BEISPIEL 68

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 75

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 75]

[0169] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3535,9.

BEISPIEL 69

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 76

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 76]

[0170] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3505,94.

BEISPIEL 70

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 77

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 77]

[0171] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3448,8.

BEISPIEL 71

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 78

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 78]

[0172] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3351,7.

BEISPIEL 72

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 79

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Trp Leu Lys Asn Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 79]

[0173] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lo-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3351,8.

BEISPIEL 73

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 80

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 80]

[0174] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3294,7.

BEISPIEL 74

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 81

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly tPro Ser Ser Gly Ala tPro tPro tPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 81]

[0175] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4197,1.

BEISPIEL 75

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 82

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala tPro tPro tPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 82]

[0176] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4179,1.

BEISPIEL 76

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 83

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 83]

[0177] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3948,3.

BEISPIEL 77

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 84

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala Nmeala NMeala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 84]

[0178] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3840,1.

BEISPIEL 78

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 85

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly hPro Ser Ser Gly Ala hPro hPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 85]

[0179] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4050,1.

BEISPIEL 79

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 86

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly hPro Ser Ser Gly Ala hPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 86]

[0180] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren am Rest 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3937,1.

BEISPIEL 80

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 87

Arg Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 87]

[0181] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3827,2.

BEISPIEL 81

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 88

His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 88]

[0182] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3394,8.

BEISPIEL 82

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 89

His Gly Glu Gly Thr Naphthylala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg
Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 89]

[0183] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3289,5.

BEISPIEL 83

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 90

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 90]

[0184] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3280,7.

BEISPIEL 84

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 91

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 91]

[0185] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3294,7.

BEISPIEL 85

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 92

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 92]

[0186] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3250,7.

BEISPIEL 86

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 93

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Pentygly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu

Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 93]

[0187] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3253,5.

BEISPIEL 87

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 94

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Naph-

thylala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 94]

[0188] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und

in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3289,5.

BEISPIEL 88

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 95

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
tButylgly Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 95]

[0189] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3183,4.

BEISPIEL 89

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 96

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Asp Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 96]

[0190] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3237,6.

BEISPIEL 90

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 97

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 97]

[0191] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3637,9.

BEISPIEL 91

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 98

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 98]

[0192] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3309,7.

BEISPIEL 92

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 99

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly hPro Ser Ser Gly Ala hPro hPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 99]

[0193] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3711,1.

BEISPIEL 93

Herstellung der C-terminalen Carbonsäure-Peptide entsprechend den obigen C-terminalen Amidsequenzen für SEQ. ID. NRN. 7, 40–61, 68–75, 78–80 und 87–98

[0194] Peptide mit den Sequenzen der SEQ. ID. NRN. 7, 40–61, 68–75, 78–80 und 87–98 wurden auf dem sogenannten Wang-Harz (p-Alkoxybenzylalkoholharz (Bachem, 0,54 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Die Elektrospray-Massenspektrometrie lieferte einen experimentell bestimmten (M).

BEISPIEL 94

Herstellung der C-terminalen Carbonsäure-Peptide entsprechend den obigen C-terminalen Amidsequenzen für SEQ. ID. NRN. 62–67, 76, 77, 81–86 und 99

[0195] Peptide mit den Sequenzen der SEQ. ID. NRN. 62–67, 76, 77, 81–86 und 99 wurden auf dem 2-Chlortritylchloridharz (200–400 mesh), 2% DVB (Novabiochem, 0,4–1,0 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 32 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Die Elektrospray-Massenspektrometrie lieferte einen experimentell bestimmten (M).

BEISPIEL 95

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 100

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 100]

[0196] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt. Generell wurden Einfachkopplungszyklen während der Synthese angewendet und eine Fast Moc-(HBTU-Aktivierung)-Chemie angewendet. Die Schutzentfernung (Entfernung der Fmoc-Gruppe) an der wachsenden Peptidkette unter Verwendung wurde unter Verwendung von Piperidin erreicht. Eine abschließende Schutzentfernung am vervollständigten Peptidharz wurde unter Verwendung eines Gemischs aus Triethylsilan (0,2 ml), Ethandithiol (0,2 ml), Anisol (0,2 ml), Wasser (0,2 ml) und Tri-fluoressigsäure (15 ml) gemäß standardmäßiger Methoden (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc.) erreicht. Das Peptid wurde in Ether/Wasser (50 ml) ausgefällt und zentrifugiert. Das Präzipitat wurde in Eisessigsäure rekonstituiert und Lyophilisiert. Das lyophilisierte Peptid wurde in Wasser gelöst. Die rohe Reinheit betrug etwa 75%.

[0197] Verwendet bei den Reinigungsschritten und der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN).

[0198] Die das Peptid enthaltende Lösung wurde auf eine präparative C-18-Säule aufgebracht und gereinigt (10% bis 40% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 40 Minuten). Die Reinheit der Fraktionen wurde isokratisch unter Verwendung einer analytischen C-18-Säule bestimmt. Die reinen Fraktionen wurde gepoolt, was das oben identifizierte Peptid erbrachte. Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 50% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab das Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 19,2 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3171,6; festgestellt 3172.

BEISPIEL 96

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 101

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Ala Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 101]

[0199] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 36% bis 46% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 14,9 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3179,6; festgestellt 3180.

BEISPIEL 97

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 102

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 102]

[0200] Das obige amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenox-yacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 37% bis 47% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 12,2 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3251,6; festgestellt 3253,3.

BEISPIEL 98

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 103

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 103]

[0201] Das obige amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 35% bis 45% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids ergab ein Peptidprodukt mit einer beobachteten Rückhaltezeit von 16,3 Minuten. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3193,6; festgestellt 3197.

BEISPIEL 99

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 104

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 104]

[0202] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3228,6.

BEISPIEL 100

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 105

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 105]

[0203] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3234,7.

BEISPIEL 101

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 106

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 106]

[0204] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3250,7.

BEISPIEL 102

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 107

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 107]

[0205] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3252,6.

BEISPIEL 103

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 108

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 108]

[0206] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3252,6.

BEISPIEL 104

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 109

Ala Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 109]

[0207] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3200,6.

BEISPIEL 105

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 110

Ala Ala Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 110]

[0208] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3143,5.

BEISPIEL 106

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 111

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 111]

[0209] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3214,6.

BEISPIEL 107

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 112

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 112]

[0210] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3157,5.

BEISPIEL 108

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 113

Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 113]

[0211] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3184,6.

BEISPIEL 109

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 114

Ala Gly Asp Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 114]

[0212] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3184,6.

geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3127,5.

BEISPIEL 110

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 115

Ala Gly Asp Gly Thr Naphthylala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg
Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 115]

[0213] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3266,4.

BEISPIEL 111

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 116

Ala Gly Asp Gly Thr Naphthylala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg
Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 116]

[0214] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3209,4.

BEISPIEL 112

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 117

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 117]

[0215] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3200,6.

BEISPIEL 113

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 118

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 118]

[0216] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3143,5.

BEISPIEL 114

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 119

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 119]

[0217] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3198,6.

BEISPIEL 115

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 120

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 120]

[0218] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3141,5.

BEISPIEL 116

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 121

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 121]

[0219] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3170,6.

BEISPIEL 117

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 122

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 122]

[0220] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3113,5.

BEISPIEL 118

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 123

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 123]

[0221] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3228,6.

BEISPIEL 119

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 124

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 124]

[0222] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3171,6.

BEISPIEL 120

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 125

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 125]

[0223] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3172,5.

BEISPIEL 121

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 126

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 126]

[0224] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3115,4.

BEISPIEL 122

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 127

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Pentygly Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 127]

[0225] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3230,4.

BEISPIEL 123

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 128

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Pentygly Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 128]

[0226] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3198,6.

BEISPIEL 124

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 129

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
 Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 129]

[0227] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3141,5.

BEISPIEL 125

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 130

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 130]

[0228] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3157,5.

BEISPIEL 126

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 131

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 131]

[0229] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3100,4.

BEISPIEL 127

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 132

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 132]

[0230] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3157,6.

BEISPIEL 128

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 133

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 133]

[0231] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3157,6.

geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3100,5.

BEISPIEL 129

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 134

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 134]

[0232] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3100,5.

BEISPIEL 130

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 135

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 135]

[0233] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3154,5.

BEISPIEL 131

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 136

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 136]

[0234] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3143,5.

BEISPIEL 132

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 137

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Pentygly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 137]

[0235] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3212,4.

BEISPIEL 133

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 138

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Pentygly Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 138]

[0236] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3173,4.

BEISPIEL 134

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 139

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 139]

[0237] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3156,6.

BEISPIEL 135

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 140

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 140]

[0238] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3099,5.

BEISPIEL 136

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 141

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 141]

[0239] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3156,6.

BEISPIEL 137

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 142

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 142]

[0240] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3099,5.

BEISPIEL 138

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 143

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Trp Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 143]

[0241] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3156,6.

BEISPIEL 139

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 144

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 144]

[0242] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3099,5.

BEISPIEL 140

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 145

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 145]

[0243] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3186,6.

BEISPIEL 141

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 146

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Ala Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 146]

[0244] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3129,5.

BEISPIEL 142

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 147

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 147]

[0245] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3129,5.

BEISPIEL 143

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 148

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Ala Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 148]

[0246] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und

in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3072,4.

BEISPIEL 144

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 149

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 149]

[0247] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3172,5.

BEISPIEL 145

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 150

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 150]

[0248] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3115,5.

BEISPIEL 146

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 151

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Naph-
thylala Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 151]

[0249] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3266,4.

BEISPIEL 147

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 152

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ala Val Arg Leu Naph-
thylala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 152]

[0250] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3209,4.

BEISPIEL 148

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 153

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Val Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 153]

[0251] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3200,6.

BEISPIEL 149

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 154

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Val Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 155]

[0252] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3143,5.

BEISPIEL 150

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 155

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
tButylgly Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 155]

[0253] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3216,5.

BEISPIEL 151

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 156

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
 tButylgly Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 156]

[0254] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3159,4.

BEISPIEL 152

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 157

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
 Asp Trp Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 157]

[0255] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3200,6.

BEISPIEL 153

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 158

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
 Ile Asp Phe Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 158]

[0256] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3143,5.

BEISPIEL 154

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 159

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
 Ile Glu Ala Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 159]

[0257] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3099,5.

BEISPIEL 155

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 160

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Ala Leu Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 160]

[0258] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3081,4.

BEISPIEL 156

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 161

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Ala Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 161]

[0259] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3172,5.

BEISPIEL 157

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 162

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Phe Ala Lys Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 162]

[0260] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3115,5.

BEISPIEL 158

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 163

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe

Ile Glu Trp Leu Ala Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 163]

[0261] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3115,5.

geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3157.5.

BEISPIEL 159

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 164

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Ala Asn-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 164]

[0262] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3100.4.

BEISPIEL 160

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 165

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 165]

[0263] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3171.6.

BEISPIEL 161

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 166

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Phe Leu Lys Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 166]

[0264] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3114.5.

BEISPIEL 162

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 167

Ala Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 167]

[0265] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4033,5.

BEISPIEL 163

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 168

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 168]

[0266] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3984,4.

BEISPIEL 164

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 169

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 169]

[0267] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4016,5.

BEISPIEL 165

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 170

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 170]

[0268] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3861,3.

BEISPIEL 166

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 171

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 171]

[0269] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3746,1.

BEISPIEL 167

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 172

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile

Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 172]

[0270] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3742,1.

BEISPIEL 168

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 173

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 173]

[0271] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3693,1.

BEISPIEL 169

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 174

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
 Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 174]

[0272] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lö-

sungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3751,2.

BEISPIEL 170

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 175

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 175]

[0273] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3634,1.

BEISPIEL 171

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 176

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 176]

[0274] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3526,9.

BEISPIEL 172

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 177

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 177]

[0275] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3477,9.

BEISPIEL 173

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 178

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 178]

[0276] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxycetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und

in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3519,9.

BEISPIEL 174

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 179

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 179]

[0277] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3307,7.

BEISPIEL 175

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 180

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 180]

[0278] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3186,5.

BEISPIEL 176

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 181

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly tPro Ser Ser Gly Ala tPro tPro tPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 181]

[0279] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4121,1.

BEISPIEL 177

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 182

His Gly Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala tPro tPro tPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 182]

[0280] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 37, 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4173,2.

BEISPIEL 178

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 183

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly NMeala Ser Ser Gly Ala Nmeala NMeala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 183]

[0281] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Doppelkopplungen waren an den Resten 36 und 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3796,1.

BEISPIEL 179

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 184

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly hPro Ser Ser Gly Ala hPro-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 184]

[0282] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Eine Doppelkopplung war am Rest 31 erforderlich. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3871,1.

BEISPIEL 180

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 185

His Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 185]

[0283] Das oben identifizierte amidierte Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3750,2.

BEISPIEL 181

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 186

His Gly Asp Ala Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe
Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 186]

[0284] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 3408,8.

BEISPIEL 182

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 187

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 187]

[0285] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4120,6.

BEISPIEL 183

Herstellung des Peptids der SEQ ID NR. 188

Ala Gly Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile
Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂ [SEQ. ID. Nr. 188]

[0286] Das oben identifizierte amidierete Peptid wurde auf einem 4-(2'-4'-Dimethoxyphenyl)-Fmoc-aminomethylphenoxyacetamidnorleucin-MBHA-Harz (Novabiochem, 0,55 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Elektrospray-Massenspektrometrie (M): berechnet 4005,5.

BEISPIEL 184

Herstellung der C-terminalen Carbonsäure-Peptide entsprechend den obigen C-terminalen
Amidsequenzen für Peptide der SEQ. ID. NRN. 100–166, 172–177, 179–180 und 185–188

[0287] C-terminale Carbonsäure-Peptide entsprechend den amidierten Peptiden der SEQ. ID. NRN. 100–166, 172–177, 179–180 und 185–188 wurden auf dem sogenannten Wang-Harz (p-Alkoxybenzylalkoholharz (Bachem, 0,54 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 beschrieben gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Die Elektrospray-Massenspektrometrie lieferte einen experimentell bestimmten (M).

BEISPIEL 185

Herstellung der C-terminalen Carbonsäure-Peptide entsprechend den obigen C-terminalen Amidsequenzen für Peptide der SEQ. ID. NRN. 167–171, 178 und 181–184

[0288] C-terminale Carbonsäure-Peptide entsprechend den amidierten Peptiden der SEQ. ID. NRN. 167–171, 178 und 181–184 wurden auf dem 2-Chlortriethylchloridharz (200–400 mesh), 2% DVB (Novabiochem, 0,4–1,0 mmol/g) unter Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren (Applied Biosystems, Inc.) zusammengesetzt, vom Harz abgespalten, entschützt und in ähnlicher Weise wie in Beispiel 95 gereinigt. Verwendet bei der Analyse wurden Lösungsmittel A (0,1% TFA in Wasser) und Lösungsmittel B (0,1% TFA in ACN). Die analytische RP-HPLC (Gradient 30% bis 60% Lösungsmittel B in Lösungsmittel A über 30 Minuten) des lyophilisierten Peptids wurde dann zur Bestimmung der Rückhaltezeit des Peptidprodukts vorgenommen. Die Elektrospray-Massenspektrometrie lieferte einen experimentell bestimmten (M).

Beispiel 186

Bewertung der Senkbarkeit der Triglyceride beim Menschen

[0289] Die Sicherheit, Tolerierbarkeit und Wirksamkeit des synthetischen Exendin-4 wurde bei 24 Patienten mit Diabetes Typ 2 ausgewertet, die zuvor durch Diät, orale hypoglykämische Mittel (OHA) oder Insulin in einer einfachblinden, Placebo-kontrollierten zweiperiodischen Crossover-Studie behandelt worden waren. Die Studie verglich die Wirkungen vielfacher Dosen von synthetischem Exendin-4 und Placebo bei zweimal täglicher Gabe (vor dem Frühstück und Abendessen) über fünf Tage hinweg. Nach dem Screening wurden die Patienten willkürlich zum Erhalt von synthetischem Exendin-4 oder Placebo für fünf Tage zugeordnet. Nach einer zwei- bis dreitägigen Absetzperiode wechselten die Patienten die Gruppe und erhielten die alternative Therapie für die nächsten fünf Tage.

[0290] Vierzehn Tage nach der Randomisierung wurde die OHA-Therapie gestoppt, und wurden die Insulinanwendenden Patienten mit einer einzelnen NPH-Hs-Injektion zur Anwendung während der Studie stabilisiert. Jeder Patient wurde für den Erhalt von subkutanen Injektionen (BID) von Placebo oder 0,1 µg/kg synthetischem Exendin-4 für fünf Tage randomisiert. Nach einer zwei- bis dreitägigen Absetzperiode wurden die Patienten willkürlich zur anderen Behandlungsgruppe über Kreuz zugeteilt. Die Plasmaglukose-, Glukagon- und Serumtriglycerid-Konzentrationen wurden im Fastenzustand und als Reaktion auf eine 7 kcal/kg Sustacal®-Mahlzeit ausgewertet, die zum Zeitpunkt der synthetischen Exendin-4/Placebo-am-Injektion an Tagen 1 und 5 gegeben wurde. Die Magenentleerung wurde durch Beimengung von 20 mg/kg Flüssigacetaminophen (ACET) in die Sustacal®-Mahlzeit und Messen der Serum ACET-Konzentrationen ausgewertet. Berichtete Nebenwirkungen, EKG, körperliche Untersuchung und Sicherheits-Laborüberwachung ergaben keine Sicherheitsprobleme. Übelkeit, Erbrechen und Hypoglykämie waren die häufigsten Nebenwirkungen, die allerdings alle als von leichter Stärke berichtet wurden.

[0291] Bedeutsamerweise waren postprandial zirkulierende Triglyceride, Plasmaglukose und Glukagon nach dem synthetischen Exendin-4 im Vergleich zum Placebo an beiden Tagen 1 und 5 signifikant reduziert.

[0292] Am Tag 5 betrug der 5-Stunden-zeitgewichtete-Mittelwert \pm SE-Abweichung für die Plasmaglukose von der Grundlinie $-7,7 \pm 5,1$ mg/dl für AC2993 im Vergleich zu $67,2 \pm 7,9$ mg/dl für Placebo ($P < 0,0001$).

[0293] 3 Stunden postprandial war die Plasmaglukagon-Fläche unter der Kurve (AUC) um 23% vermindert im Vergleich zu Placebo ($P = 0,0123$), und die postprandialen Triglycerid-Spitzenkonzentrationen waren um 24% vermindert im Vergleich zu Placebo ($P = 0,0001$).

[0294] Das 5-Stunden-gemittelte Gesamt-ACET war um 57% vermindert im Vergleich zu PBO, was eine Verlangsamung der Magenentleerung anzeigt. Zusammenfassend ergab die subkutane Injektion von 0,1 µg/kg synthetisches Exendin-4 bei Patienten mit Diabetes Typ 2 keine Sicherheitsprobleme, verminderte postprandial zirkulierende Triglycerid-, Plasmaglukose- und Glukagonkonzentrationen und eine verlangsamte Magenentleerung.

[0295] Verschiedene Modifikationen der Erfindung über die hierin gezeigten und beschriebenen hinaus werden für Fachleute des Gebiets aus der vorangegangenen Beschreibung erkennbar sein; diese liegen innerhalb des Schutzzumfangs der folgenden Ansprüche.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Exendins oder eines Exendin-Agonisten zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem menschlichen oder einem tierischen Patienten, wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist aus Exendin-4-säure, Exendin-4 (1-30), Exendin-4-(1-30)-amid, Exendin-4-(1-28)-amid, ¹⁴Leu, ²⁵Phe-Exendin-4, ¹⁴Leu, ²⁵Phe-Exendin-4-(1-28)-amid, Exendin-3 oder Exendin-4 ausgewählt ist und wobei die genannte Hypertriglyceridämie der postprandiale Triglycerid-Spiegel ist.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist kontinuierlich verabreicht werden soll.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das genannte Exendin oder der genannte Exendin-Agonist durch Injektion verabreicht werden soll.
4. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei die Injektion eine subkutane Injektion ist.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei etwa 1 µg bis etwa 1 mg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.
6. Verwendung gemäß Anspruch 5, wobei etwa 1 µg bis etwa 500 µg des Exendins oder Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.
7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei etwa 1 µg bis etwa 100 µg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei etwa 3 µg bis etwa 50 µg des Exendins oder des Exendin-Agonisten pro Tag verabreicht werden soll.
9. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der genannte Patient ein Mensch ist.
10. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei eine therapeutisch wirksame Menge eines Statins zusammen mit dem Exendin oder dem Exendin-Agonisten verabreicht werden soll.
11. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der genannte Patient an einer Herz-erkrankung leidet.

Es folgen 3 Seiten Zeichnungen

FIG. 1A

[Seq. ID. No.]	Xaa ₁	Xaa ₂	Xaa ₃	Xaa ₄	Xaa ₅	Xaa ₆	Xaa ₇	Xaa ₈	Xaa ₉	Xaa ₁₀	Xaa ₁₁	Xaa ₁₂	Xaa ₁₃	Xaa ₁₄	Xaa ₁₅	Xaa ₁₆	Xaa ₁₇	Xaa ₁₈	Z
23	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	pGly	Phe	Ile	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
24	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	naph	Ile	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
25	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Val	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
26	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Val	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
27	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	tBuG	Glu	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
28	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	tBuG	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
29	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Asp	Trp	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
30	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Phe	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	NH ₂
31	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	tPro	tPro	tPro	tPro	Ser	NH ₂
32	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	tPro	tPro	tPro	Ser	NH ₂
33	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	hPro	hPro	hPro	hPro	Ser	NH ₂
34	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	hPro	hPro	hPro	Ser	NH ₂
35	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	tPro	tPro	tPro	tPro	Ser	NH ₂
36	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	hPro	hPro	hPro	hPro	Ser	NH ₂
37	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	MeAla	MeAla	MeAla	MeAla	Ser	NH ₂
38	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Met	Phe	Ile	Glu	Trp	Pro	MeAla	MeAla	MeAla	Ser	NH ₂
39	His	Gly	Glu	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	MeAla	MeAla	MeAla	MeAla	Ser	NH ₂

FIG. 1B

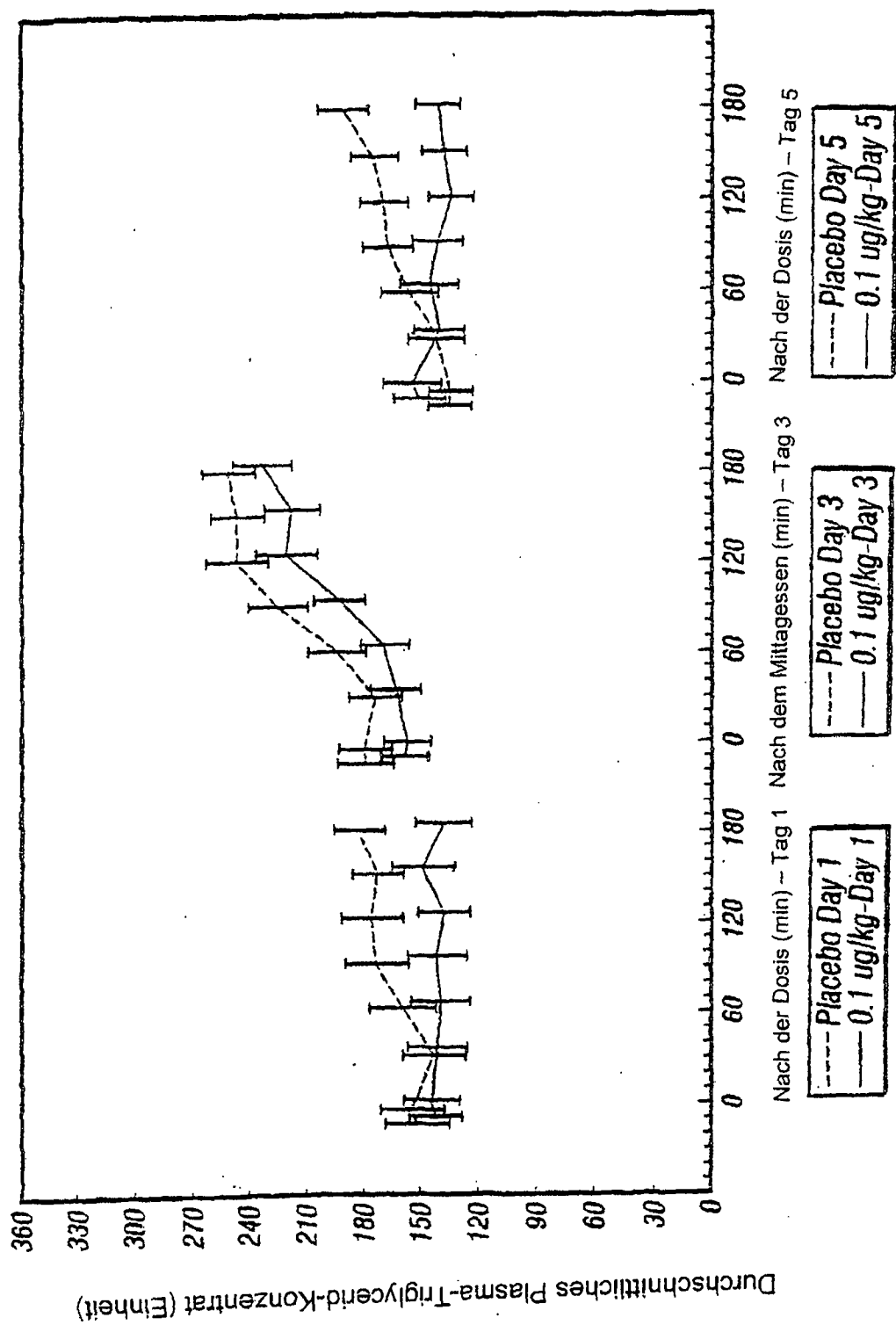


FIG. 2